

СЕДМА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ

9-10 септември 2016 г.
хотел Тримонциум – Пловдив



СБОРНИК С ПРЕЗЕНТАЦИИ И ПОСТЕРИ



ПЛАТИНЕНИ СПОНСОРИ

SANOFI GENZYME

NOVARTIS

ЗАЛЪТЕН СПОНСОР

gsk

СРЕБЪРНИ СПОНСОРИ

Shire

Roche

Baxalta

МЕДИЕН ПАРТНЪОР

Medical News

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

**9-10 септември 2016 г.
Хотел Рамага Пловдив Тримонциум**

**СБОРНИК
С ПРЕЗЕНТАЦИИ И ПОСТЕРИ**

ПОД ПАТРОНАЖА НА



Комисия по здравеопазване към 43-то Народно събрание

ПЛАТИНЕНИ СПОНСОРИ



ЗЛАТЕН СПОНСОР



СРЕБЪРНИ СПОНСОРИ



МЕДИЕН ПАРТНЬОР



ISSN 1314-3581

- Приложение към „Редки болести и лекарства сираци“ (Март 2017, брой 1, година VIII).
- 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 2017 © Всички права запазени

Научен комитет

| | |
|-----------------------------|-----------------------------|
| Чл.кор. проф. Драга Тончева | Доц. Красимира Чудомирова |
| Проф. Анастас Баталов | Доц. Маргарита Стефанова |
| Проф. Георги Михайлов | Доц. Мария Спасова |
| Проф. Елисавета Наумова | Доц. Руска Христова |
| Проф. Емил Паскалев | Доц. Светлан Дерменджиев |
| Проф. Жанет Грудева | Доц. Юлиан Райнов |
| Проф. Ива Стоева | Д-р Васил Яблански |
| Проф. Ивайло Търнев | Д-р Весела Стефанова |
| Проф. Иван Иванов | Д-р Вяра Шумналиева |
| Проф. Людмила Матева | Д-р Димитрина Константинова |
| Проф. Маргарита Генова | Д-р Катя Сапунарова |
| Проф. Мариана Мурджева | Д-р Лилияна Грозанова |
| Проф. Нина Гочева | Д-р Мариета Пейчева |
| Проф. Радка Тинчева | Д-р Николай Ботушанов |
| Проф. Росен Магжов | Д-р Павел Балабанов |
| Проф. Румен Стефанов | Д-р Петя Благоева |
| Проф. Стефан Горанов | Д-р Радка Стоева |
| Проф. Тошко Лисичков | Д-р Радостина Симеонова |
| Доц. Валерия Калева | Д-р Ралица Йорганова |
| Доц. Веселина Горанова | Д-р Руска Шумналиева |
| Доц. Ивелина Йорганова | Д-р Христо Шипков |
| Доц. Илияна Пачева | Д-р Цонка Митева |

Организационен комитет

| | |
|-------------------------|---------------------|
| Проф. Румен Стефанов | Дойчин Делчев |
| Владимир Томов | Йолин Дончева |
| Д-р Весела Стефанова | Александра Иванова |
| Д-р Елеонора Христова | Боряна Чафагарова |
| Д-р Радостина Симеонова | Кристина Данчева |
| Д-р Цонка Митева | Мария Ламбрева |
| Евелина Попова | Александра Лазарова |
| Георги Искров | Гергана Ленгерова |
| Ралица Райчева | Костадин Костадинов |
| Иван Атанасов | Айшен Льотева |
| Венелина Дудулова | Елизар Цветков |
| Александра Стефанова | Гина Стойкова |
| Йоана Узунова | Галита Дечева |



Уважаеми колеги и приятели,

Пред Вас е сборникът с постери и презентации от 7-ма Национална конференция по редки болести и лекарства сираци.

Изминалите месеци бяха изключително интензивни и ползотворни по отношение на редките болести у нас. Списъкът на редките заболявания в България е факт. Официално обозначени са първите 11 експертни центрове за редки болести. Предстои създаване на Национален регистър на редките заболявания, както формиране на европейски референтни мрежи.

Основна тема на Седма Национална конференция за редки болести и лекарства сираци бяха редките заболявания в светлината на европейските референтни мрежи. Ръководителите на обозначените експертни центрове по редки заболявания у нас представиха своя опит и актуални новости в областта на диагностиката, лечението и проследяването на редките болести. Сесиите на конференцията обхванаха актуални теми като експертните центрове и референтни мрежи, регистрите и епидемиологично наблюдение, оценката на здравни технологии за редки болести, персонализираните грижи за пациенти с редки болести. За първи път беше организирана и научна сесия, посветена на разстройствата от аутистичния спектър.

Бих желал да благодаря на лекторите и модераторите, както и 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.

Очаквам Ви на 8-ма Национална конференция за редки болести и лекарства сираци!

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

Съдържание

СЕСИЯ 1

Европейски референтни мрежи по редки заболявания 6

СЕСИЯ 2

Експертни центрове по редки заболявания в България 14

НАУЧЕН СИМПОЗИУМ NOVARTIS 39

СЕСИЯ 3

Диагностични и клинични новости при редките болести I 44

НАУЧЕН СИМПОЗИУМ GLAXOSMITHKLINE 58

НАУЧЕН СИМПОЗИУМ VAHALTA 62

НАУЧЕН СИМПОЗИУМ ROCHE 74

НАУЧЕН СИМПОЗИУМ SHIRE 82

СЕСИЯ 4

Диагностични и клинични новости при редките болести II 95

СЕСИЯ 5

Разстройства от аутистичния спектър 116

ПОСТЕРНА СЕСИЯ 136

СЕСИЯ 1

Европейски референтни мрежи по редки заболявания

Модератори: Проф. Румен Стефанов, проф. Георги Михайлов

- ▶ Редките болести във фокуса на европейските референтни мрежи
Р. Стефанов**

- ▶ Реферативна мрежа за лечение на пациенти с редки болести –
решение на проблема
Г. Михайлов**

- ▶ Хората с редки болести в България – проблеми и предизвикателства
В. Томов**

РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ ВЪВ ФОКУСА НА ЕВРОПЕЙСКИТЕ РЕФЕРЕНТНИ МРЕЖИ

Румен Стефанов

Комисия по редки заболявания

- Включване на заболявания в **Списъка на редките заболявания**
- Обозначение и оценка на дейността на **експертни центрове и референтни мрежи за редки заболявания**
- Оценка на дейността на **Националния регистър на пациентите с редки заболявания**;
- **Становища и предложения** по въпроси на профилактиката, диагностиката, лечението, проследяването, рехабилитацията и медицинската експертиза на редките заболявания, в т. ч. и на медицинското обучение в областта на редките заболявания
- **Международно сътрудничество**

7-ма Национална конференция по редки болести и лекарства сираци
9-10 септември 2016 г.

Нормативна база

- На национално ниво
 - Наредба № 16 от 2014 г. за условията и реда за регистриране на редките заболявания и за експертните центрове и референтни мрежи за редки заболявания
 - **Комисия по редки заболявания**
- На европейско ниво
 - **Директива 2011/24/ЕС** за упражняване на правата на пациентите при трансгранично здравно обслужване
 - **Съвет на Страните членки** за европейските референтни мрежи (ЕРМ) към Европейската комисия

7-ма Национална конференция по редки болести и лекарства сираци
9-10 септември 2016 г.

Комисия по редки заболявания

- Включване на заболявания в **Списъка на редките заболявания**
 - Първоначален вариант от 119 заболявания – ноември 2015 г.
 - Допълване с 23 заболявания – март 2016 г.
 - Прието становище за добавяне на още 18 заболявания към юни 2016 г.
 - Списъкът се използва:
 - при обозначение на експертните центрове
 - за воденето на Националния регистър
 - за планиране на дейности по профилактика, диагностика, лечение, проследяване и рехабилитация на редките заболявания
 - за международно сътрудничество

7-ма Национална конференция по редки болести и лекарства сираци
9-10 септември 2016 г.

Основни задачи пред ЕРМ

- Да прилагат **европейските политики спрямо редките заболявания**, които изискват специализирани грижи
- Да служат като **научноизследователски центрове**, които лекуват пациенти и от други Страни членки
- Да гарантират **достъп до високоспециализирано лечение**, където е необходимо

7-ма Национална конференция по редки болести и лекарства сираци
9-10 септември 2016 г.

Комисия по редки заболявания

- Обозначение и оценка на дейността на **експертни центрове и референтни мрежи за редки заболявания**
 - 11 официално обозначени центъра към юни 2016 г.
 - 2 града (9 центъра в София и 2 във Варна)
 - 8 медицински специалности (хематология, детска ендокринология, неврология, имунология, нефрология, гастроентерология, кардиология, ендокринология)

7-ма Национална конференция по редки болести и лекарства сираци
9-10 септември 2016 г.

Комисия по редки заболявания

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВНОПОАЗНАВАНЕТО

ЗАПОВЕД
№ 13/13.02.2015 г.
София, 13.02.2015 г.

На основание чл. 2, ал. 2 от Наредба № 16 от 2014 г. за условията и реда за регистриране на редките заболявания и за експертните центрове и референтни мрежи за редки заболявания

13 февруари 2015 г.

НАРЕЖДАМ:

I. Създавам Комисия по редки заболявания в състава:

Президиент:
Проф. Румен Стефанов – декан на Факултета по обществено здраве, Медицински университет – гр. Пловдив

Членове:
1. Проф. д-р Дана Точева, национален консултант по наследствена генетика;
2. Проф. д-р Георги Михайлов, национален консултант по клинична химия/молекулярна медицина;
3. Чл. д-р проф. д-р Иван Малинов, национален консултант по периферни болести;
4. Проф. д-р Лидия Малева, национален консултант по гастроентерология;
5. Проф. д-р Иво Гочев, национален консултант по детска ендокринология и болести

7-ма Национална конференция по редки болести и лекарства сираци
9-10 септември 2016 г.

Комисия по редки заболявания

- **Прозрачност и публичност**

Министерство на здравеопазването
Национален център по обществено здраве и анализи

Списък на редките заболявания

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

Закон № 15 от 13.02.2015 г. за създаване и опериране на Комисията по редките заболявания

Обществен списък за определяне на заболявания в Списъка на редките заболявания и за кодове за заболявания на експертни центъра за редки заболявания

ЗАПОВЕД за създаване на експертен център за редки заболявания (детски заболявания)

ЗАПОВЕД за кодове за заболявания на експертни центъра за редки заболявания (детски заболявания)

Всички заявки за включване на заболявания в Списъка на редките заболявания и за условия за обозначаване на експертни центрове за редки заболявания следва да се подават на електронен адрес: info@nczhp.org или лично в Националния център по обществено здраве и анализи, ул. "Св. Кирил и Методий" № 1, София, 1000.

7-ма Национална конференция по редки болести и лекарства сираци
9-10 септември 2016 г.

Съвет на Страните членки за EPM

- Одобрение на предложения за EPM
- Одобрение на членове на EPM
- Оценка на дейността на EPM
- Прекратяване на EPM
- Изключване на членове на EPM
- Съпредседатели на Съвета: Проф. Тил Фойгтлендер (Австрия), д-р Анджей Рис (ЕК)
- Представители на България в Съвета: Д-р Ирина Ковачева, проф. Румен Стефанов

7-ма Национална конференция по редки болести и лекарства сираци
9-10 септември 2016 г.

Стартиране на EPM

- Становище от Съвета до декември 2016 г.
- Официално одобрение от ЕК до януари 2017 г.
- EPM ще стартират дейността си през март 2017 г.

7-ма Национална конференция по редки болести и лекарства сираци
9-10 септември 2016 г.

Предложения за EPM

- 23 подадени предложения за EPM от всички медицински специалности без АГ
- Българско участие:
- EuroBloodNet (СБАЛХЗ, УМБАЛ “Св. Марина”)
- MetabERN (УМБАЛ “Александровска”)
- ENDO (УСБАЛЕ “Акад. Пенчев”, УМБАЛ “Св. Марина”)
- ERN RND (УМБАЛНП “Св. Наум”)

7-ма Национална конференция по редки болести и лекарства сираци
9-10 септември 2016 г.

**БЛАГОДАРЯ ЗА
ВНИМАНИЕТО!**

stefanov@raredis.org

7-ма Национална конференция по редки болести и лекарства сираци
9-10 септември 2016 г.

Оценяване на предложенията за EPM

- **Оценяване на предложения в 4 етапа:**
 - Проверка за допустимост от ЕК
 - Проверка за допустимост от независим оценител
 - Техническа оценка
 - Одит
- **Задачи на Страните членки:**
 - Издаване на сертификати за участващите експертни центрове
 - Участие на експерт от страна на здравните власти по време на проверките за одит (октомври 2016 г.)

7-ма Национална конференция по редки болести и лекарства сираци
9-10 септември 2016 г.

РЕФЕРАТИВНА МРЕЖА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С РЕДКИ БОЛЕСТИ – РЕШЕНИЕ НА ПРОБЛЕМА

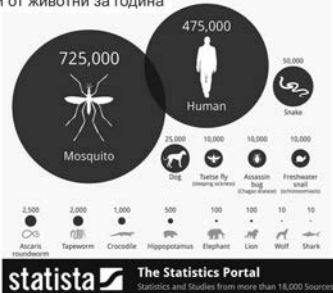
Георги Михайлов

Определение за рядко заболяване

Заболяване, което не представлява интерес за фармацевтичната индустрия, тъй като производството и разпространението на нови медикаменти за лечението или профилактиката му водят до малки финансови печалби за този сектор.

Най-смъртоносните животни в света

Брой хора, убити от животни за година



statista The Statistics Portal

https://www.statista.com/chart/2223/the-worlds-deadliest-animals/ accessed on 17.08.2016

Рядко заболяване – що е то?



- 7 000 известни редки заболявания.
- 8% или 350 милиона души от световното население страдат от редки заболявания.
- В практиката си средно статистическият лекар попада на такива заболявания с около 1 случай на година.
- Никое заболяване не е рядко, когато засяга някого, когото обичаш.

Данните за предоставени от Националната Организация за Редки Заболявания (NORD)

Продължителност на живота през различните епохи

| Период | Продължителност на живота (год.) |
|---|----------------------------------|
| Палеолит ^[1] | 33 |
| Неолит ^[2] | 20 |
| Бронзова и желязна епоха ^[3] | 26 |
| Римска епоха ^[4] | 20-30 |
| Древна Гърция ^[5] | 28 |
| Предколумбийска Америка ^[6] | 25-30 |
| Средновековен арабски халифат ^[7] | 35+ |
| Ранно буржоазна епоха ^{[11][12][13]} | 30 |
| Индустриална епоха ^[1] | 33-40 |
| 1900 година ^{[14][15]} | 31 |
| 1950 година ^[15] | 48 |
| 2010 година ^[16] | 67.2 |

Продължителността на човешкия живот в рамките на 3000 години история е нараснала двойно!

1. Pagan, 2004; 2. Pagan, 2004; 3. Pagan, 2004; 4. Pagan, 2004; 5. Pagan, 2004; 6. Pagan, 2004; 7. Pagan, 2004; 11. Pagan, 2004; 12. Pagan, 2004; 13. Pagan, 2004; 14. Pagan, 2004; 15. Pagan, 2004; 16. Pagan, 2004.

Честота и разпространение на редките заболявания

Честота

- 0.65 – 1/1000 (СЗО)
- 1/1500 (САЩ)
- Засяга <5-10 000 души (ЕС)
- Засяга <50 000 души (Япония)
- Засяга <2 000 души (Австралия)

Разпространение

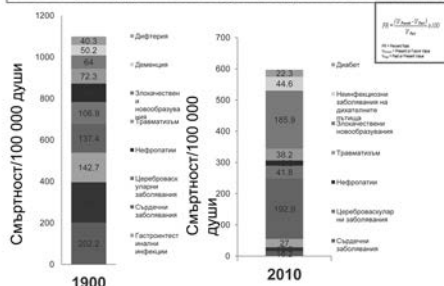
- 7.5/10 000 души (САЩ)
- 5/10 000 души (ЕС)
- 4/10 000 души (Япония)
- 1.1/10 000 души (Австралия)



СМЪРТНОСТ 1900 спрямо 2010 година



Ръстът при злокачествените заболявания е: 190.4 %
 Ръстът при сърдечните и сърдечносъдовите заболявания е: -3.9 %



http://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/10_1056%20NE%20M%201113569

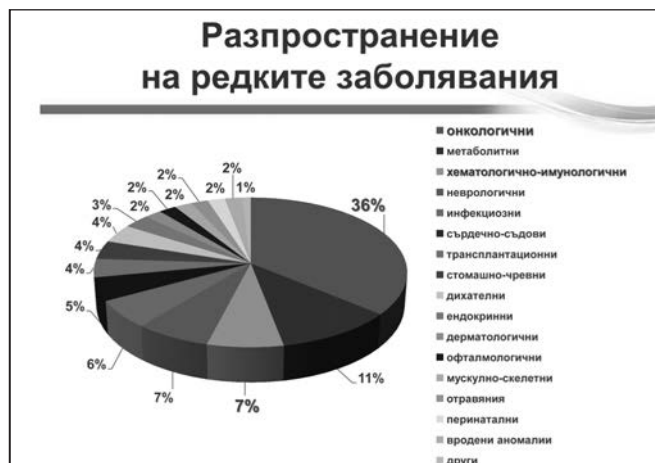
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Редки → Чести заболявания

Космонавти



Цивилни



Експертни центрове в Националните Стратегии

Идеята за създаване на експертни центрове и европейски реферативни мрежи датира от 2005 г.

- представяват ключова концепция на стратегията на ЕС за редки заболявания.
- вероятно са най-важният стълб в прилагането на националните стратегии за редки заболявания.
- изграждат основната част на здравната политика спрямо хората с редки болести.

Определение за лекарство сирак

Лекарствен продукт 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.

Фармацевтичната промишленост няма голям финансов интерес от разработването и пускането на пазара на продукти, предназначени единствено за малък брой пациенти, страдащи от много редки заболявания

Експертни центрове – функции

- Специализирана помощ при едно или няколко редки заболявания.
- Прилагат мултидисциплинарен подход.
- Участват в клинични проучвания.
- Издават препоръки за диагноза и лечение.
- Обучават медицински кадри.
- Разпространяват информация.
- Участват в референтни мрежи.

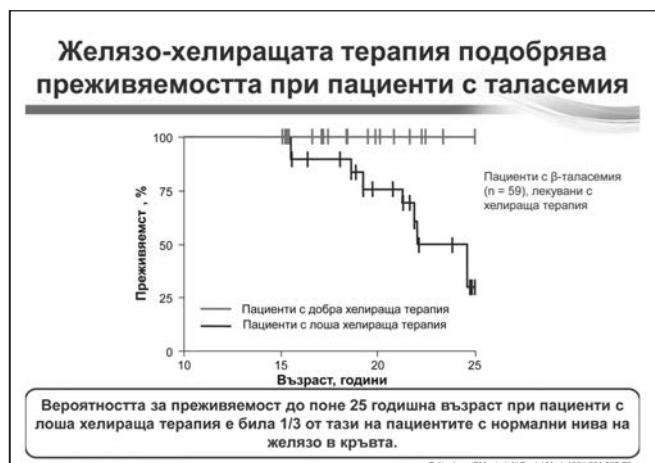
Важни дати в законодателството за лекарствата-сираци

- 1983: Закон за лекарствата-сираци (Orphan Drug Act), САЩ
- 1993: Наредба за лекарствата-сираци (Orphan Drug Regulation), Япония
- 1995: Резолюция за лекарства-сираци, Съвет на Европа
- 1997: Здравна политика, Австралия
- 1999: Наредба за редки заболявания и лекарства сираци, Европейски Парламент
- Настояще: Настояще:

Лекарствата сираци представляват 20% от общия брой продадени медикаменти. Растеж на приходи от лекарства сираци – 25.8% годишно срещу 20% за останалите медикаменти.

Европейска Референтна Мрежа

- Мрежа на експертни центрове в повече от една държава.
- Подобряване качеството на лечение.
- Споделя експертни познания и подпомага мобилност на експерти.
- Спомага за пътуването на пациенти до други центрове в други държави.



Критерии за избор на експертен център

- Професионалисти в областта на редките болести.
- Мултидисциплинарен екип от експерти.
- Провеждане на изследователска дейност.
- Обучаване на медицински специалисти.
- Взаимодействие с пациентски организации.

Експертен център по редки хематологични заболявания

Общ брой пациенти: 485

- Хемофилия А и В: 288
- Бета таласемия: 85



БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО



ХОРАТА С РЕДКИ БОЛЕСТИ В БЪЛГАРИЯ – ПРОБЛЕМИ И ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА

Владимир Томов



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

**РАЗПРОСТРАНЕНИЕ НА ИНФОРМАЦИЯ
АКЦЕНТ В УСИЛИЯТА НА НАХРБ**

Семинари за студенти, общопрактикуващи лекари и локални специалисти.
Разработване и разпространение на информационни материали.

Конкретен резултат:
Диагностицирано заболяване - В12 ДЕФИЦИТ




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 ЕВРО-АЗИАТСКИ АЛИАНС ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ЛЕЧЕНИЕ

ДОСТЪПА ДО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ С ДОКАЗАНО ЕФЕКТИВНИ ТЕРАПИИ

Протоколите и ангажмента на хронично-болните Пациенти – ЗАБАВЕНА ОБРАБОТКА, ЗАТРУДНЕНИЯ ПРИ ОБСЛУЖВАНЕТО ОТ СТРАНА НА ПАЦИЕНТИТЕ

Изследвания и прегледи съпътстващи изготвянето на протоколите ЛИПСА на Клинични пътеки или НЕПОДХОДЯЩИ Клинични пътеки.

Лечение при заболявания, които не са включени в кратката характеристика на Продукта.

Недостиг на лекарства в аптеките – Хормон на растежа

Куфарна търговия.




НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ЛЕЧЕБНИЯ ПРОЦЕС ЧАСТ ОТ ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Здраветопазването е процес покриващ всеки аспект от жизнения цикъл.

Лечебния процес е само част от него и засяга само дейности свързани с участието на специализирани звена в областта на медицината. Най-дискутираните са: Диагностика, лечение, рехабилитация, социална адаптация.



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ДОСТЪП ДО НОВО ЛЕЧЕНИЕ ИЛИ ЛЕЧЕБЕН МЕТОД


Процедурата за включване на нови лекарствени средства и ролята на Надзорния съвет на НЗОК.

Производителите на Лекарства и маркетинговите правила за тяхното разпространяване – пречка за лечението на пациентите в България.

Лечение в чужбина – Комисии за лечение към МЗ и НЗОК.

Комисия за възстановяване на разходите при транс-гранично здравеопазване – покрива разходи в рамките на Националното ценообразуване.

Фонд за лечение на Деца – Осигурява лечение с нерегистрирани лекарствени средства, може да се кандидатства многократно, покрива разходи по престой, пътуване, придружител и лечение извън ЕС.



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ДИАГНОСТИКА

Диагностика при редките заболявания – основен проблем, който понякога отнема повече от 30 г.

2011г. Лечението се прехвърля към НЗОК. При Болест на Уилсън – Пациенти страдащи от друго заболяване.

Болни от Хънтингтън с диагноза – Уилсън, Шизофренни разстройства и др.

Малък брой Пациенти спрямо съседни страни.

Много случай без диагноза, особено когато става дума за бързо развитие.

Забавянето на диагнозата води до висок процент на смъртност при лечими заболявания.



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ


РЕХАБИЛИТАЦИЯ НЕИЗМЕННА ЧАСТ ОТ ЛЕЧЕНИЕТО

Покриване на лечение + липса на рехабилитация = пари на вятъра при голяма част от редките болести.

Не достатъчно финансирани процедури.

Не достатъчен безплатен престой в специализираните медицински центрове.

Недостиг на специализирани физиотерапевти по конкретни заболявания.



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ТЕЛК И ХОРАТА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

Разлики в оценката и подпомагането, между 10 и 100% – големи градове – провинция при една и съща диагноза.

Оценка по критерии за съпътстващи заболявания.

Помощните средства инвалидни колички, лифтери, кислородни концентратори, инхалатори, медицински легла и др. – проблем за хроничните заболявания



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

**БЛАГОДАРЯ
ЗА
ВНИМАНИЕТО**



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

СЪТРУДНИЧЕСТВО И КОЛАБОРАЦИЯ

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

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

2006 - ОРГАНИЗИРА СРЕЩА НА ПАЦИЕНТИ И ПАЦИЕНТСКИ ПРЕДСТАВИТЕЛИ

СТРУКТУРИРА НАЦИОНАЛНАТА ПРОГРАМА ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ 2009 - 2013

СЪЗДАВА НОВАТА НОРМАТИВНА БАЗА




ИНФОРМАЦИОНЕН ЦЕНТЪР ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ

РареДис МЕДИЦИНСКИ ЦЕНТЪР

(032) 57 57 97

СЕСИЯ 2

Експертни центрове по редки заболявания в България

Модератори: Проф. Людмила Матева, проф. Емил Паскалев

- ▶ **Експертен център по редки хематологични заболявания към СБАЛХЗ, София**
Т. Лисичков
- ▶ **Експертен център за коагулопатии и редки анемии, УМБАЛ „Св. Марина“, Варна**
В. Калева
- ▶ **Експертен център за болест на Фабри**
Е. Паскалев
- ▶ **Експертен център за първични имунни дефицити, УМБАЛ „Александровска“, София**
Е. Наумова
- ▶ **Експертен център за диагноза, лечение и проследяване на пациенти с първична (идиопатична) белодробна хипертония, пациенти със синдром на Айзенменгер, пациенти с белодробна артериална хипертония с прогресивна системна склероза**
Н. Гочева
- ▶ **Експертен център по редки ендокринни заболявания**
С. Захариева

**ЕКСПЕРТЕН ЦЕНТЪР ПО РЕДКИ
ХЕМАТОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ
КЪМ СБАЛХЗ, СОФИЯ**

Тошко Лусичков

**ЕКСПЕРТЕН ЦЕНТЪР ПО
РЕДКИ ХЕМАТОЛОГИЧНИ
ЗАБОЛЯВАНИЯ**

ОТДЕЛНИ ЦЕНТРОВЕ

- СПЕЦИФИКА НА ЗАБОЛЯВАНИЯТА
- СПЕЦИФИКА НА УСЛОЖНЕНИЯТА
- ОТДЕЛНИ НАЦИОНАЛНИ ПАЦИЕНТСКИ ОРГАНИЗАЦИИ
- ОТДЕЛНИ МЕЖДУНАРОДНИ ПАЦИЕНТСКИ ОРГАНИЗАЦИИ

**РЕДКИ ХЕМАТОЛОГИЧНИ
ЗАБОЛЯВАНИЯ**

- ВРОДЕНИ КОАГУЛОПАТИИ
- ТАЛАСЕМИИ И ХЕМОГЛОБИНОПАТИИ

**ПАЦИЕНТСКИ
ОРГАНИЗАЦИИ**

- ОРГАНИЗАЦИЯ НА ТАЛАСЕМИЦИТЕ В БЪЛГАРИЯ
- TIF
- FIODS
- ENERCA

**РЕДКИ ХЕМАТОЛОГИЧНИ
ЗАБОЛЯВАНИЯ**

НАЦИОНАЛЕН РЕГИСТЪР

- ВРОДЕНИ КОАГУЛОПАТИИ – 848
- ТАЛАСЕМИИ - 278

ЕЦРХЗ – СБАЛХЗ СОФИЯ

- ВРОДЕНИ КОАГУЛОПАТИИ - 361
- ТАЛАСЕМИИ - 85

**ПАЦИЕНТСКИ
ОРГАНИЗАЦИИ**

- БЪЛГАРСКА АСОЦИАЦИЯ ПО ХЕМОФИЛИЯ
- БЪЛГАРСКА АСОЦИАЦИЯ НА ХОРАТА С КОАГУЛОПАТИИ
- СВЕТОВНА ФЕДЕРАЦИЯ ПО ХЕМОФИЛИЯ
- ЕВРОПЕЙСКИ ХЕМОФИЛЕН КОНСОРЦИУМ

**ЕКСПЕРТНИ ЦЕНТРОВЕ ПО
РЕДКИ ХЕМАТОЛОГИЧНИ
ЗАБОЛЯВАНИЯ (ЕЦРХЗ)**

- ЕКСПЕРТНИ ЦЕНТРОВЕ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ХЕМОФИЛИЯ
- ЕКСПЕРТНИ ЦЕНТРОВЕ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ТАЛАСЕМИИ
- ЕКСПЕРТНИ ЦЕНТРОВЕ ЗА РЕДКИ ХЕМАТОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ (ВРОДЕНИ КОАГУЛОПАТИИ И РЕДКИ АНЕМИИ)

**СПЕЦИАЛИЗИРАНИ
ОРГАНИЗАЦИИ**

- EAHAD
- EUNANET

ЕКСПЕРТЕН ЦЕНТЪР ПО РЕДКИ ХЕМАТОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ – СБАЛХЗ

- НАПРАВЛЕНИЕ ПО ХЕМОСТАЗЕОЛОГИЯ
- НАПРАВЛЕНИЕ ПО ТАЛАСЕМИИ И ПАТОЛОГИЧНИ ХЕМОГЛОБИНИ

ДЕЙНОСТИ НА ЕКСПЕРТНИЯ ЦЕНТЪР

- ОСИГУРЯВАТ ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ, ПРО СЛЕДЯВАНЕ И РЕХАБИЛИТАЦИЯ
- ПРИЛАГАТ И КООРДИНИРАТ МУЛТИДИСЦИПЛИНАРЕН ПОДХОД
- ОКАЗВАТ СЪДЕЙСТВИЕ НА ДРУГИ ЛЕЧЕБНИ ЗАВЕДЕНИЯ В ТОЗИ ТИП ДЕЙНОСТ

ЕКИП НА ЕЦРХЗ

РЪКОВОДИТЕЛ
НАПРАВЛЕНИЕ ХЕМОСТАЗИОЛОГИЯ

- ДВАМА ЛЕКАРИ
- МЕДИЦИНСКА СЕСТРА
- ДВЕ ЛАБОРАНТКИ

НАПРАВЛЕНИЕ ТАЛАСЕМИИ

- ЛЕКАР
- МЕДИЦИНСКА СЕСТРА

ЗАДЪЛЖЕНИЯ

- РАЗРАБОТВАТ И ПРИЛАГАТ АЛГОРИТМИ ЗА ОСИГУРЯВАНЕ НА**
- КОМПЛЕКСНО МУЛТИДИСЦИПЛИНАРНО ОБСЛУЖВАНЕ
 - НЕПРЕКЪСНАТОСТ НА ДЕЙНОСТИТЕ
 - ПРИЕМСТВЕНОСТ
 - КООРДИНАЦИЯ И СЪТРУДНИЧЕСТВО ВЪТРЕ И ИЗВЪН ЛЕЧЕБНОТО ЗАВЕДЕНИЕ

СТРУКТУРИ НА ЕЦРХЗ

НАПРАВЛЕНИЕ ХЕМОСТАЗЕОЛОГИЯ

- КАБИНЕТ С ЛЕКАР И СЕСТРА
- СПЕЦИАЛИЗИРАНА ЛАБОРАТОРИЯ ЗА ИЗСЛЕДВАНИЯ НА ХЕМОСТАЗАТА

НАПРАВЛЕНИЕ ТАЛАСЕМИИ

- КАБИНЕТ С ЛЕКАР И СЕСТРА
- СПЕЦИАЛИЗИРАНА ЛАБОРАТОРИЯ ЗА ЕЛЕКТРОФОРЕЗА НА ХЕМОГЛОБИНИ

ДЕЙНОСТИ

- ВЪВЕЖДА ВСИЧКИ СЪВРЕМЕННИ КОАГУЛАЦИОННИ ЛАБОРАТОРНИ МЕТОДИ
- ВЪВЕЖДА СЪВРЕМЕННИТЕ ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРЕПАРАТИ И СХЕМИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ
- БАЗА ЗА ОБУЧЕНИЕ НА СТУДЕНТИ И ЗА СЛЕДДИПЛОМНО ОБУЧЕНИЕ

ИСТОРИЯ

- 1967 Г – ЛАБОРАТОРИЯ ПО КОАГУЛАЦИЯ
- 1974 Г – КАБИНЕТ С ЛАБОРАТОРИЯ ПО НАРУШЕНИЯТА НА КОАГУЛАЦИЯТА
- 2004 Г - ОТДЕЛЕНИЕ ПО НАРУШЕНИЯТА НА КОАГУЛАЦИЯТА
- 2007 Г – НАПРАВЛЕНИЕ ПО ХЕМОСТАЗЕОЛОГИЯ

НАУЧНИ ПРОЕКТИ

РЕГИОНАЛЕН ПРОЕКТ

- ЦЕНТЪР ЗА КОМПЛЕКСНО ЛЕЧЕНИЕ НА ХЕМОФИЛИЯ– СОФИЯ

НАЦИОНАЛЕН ПРОЕКТ

- ПОДОБРЯВАНЕ НА ГРИЖИТЕ ЗА БОЛНИТЕ С ВРОДЕНИ КОАГУЛОПАТИИ В БЪЛГАРИЯ

ДЕЙНОСТИ

МУЛТИДИСЦИПЛИНАРЕН ЕКИП

- ХЕМАТОЛОГ
- РЕВМАТОЛОГ
- ХЕПАТОЛОГ
- ОРТОПЕД
- ФИЗИОТЕРАПЕВТ РЕХАБИЛИТАТОР



ДЕЙНОСТИ

- ПЛАНОВИ КОНСУЛТАЦИИ
- СПЕЦИАЛИЗИРАНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ
- ОБУЧЕНИЕ И ТРЕЙНИНГ НА ПАЦИЕНТИ
- КУРСОВЕ СЪС СПЕЦИАЛИСТИ ОТ УНИВЕРСИТЕТСКИ И ОБЛАСТНИ БОЛНИЦИ
- КУРСОВЕ С МЕДИЦИНСКИ СЕСТРИ



ДЕЙНОСТИ

- ОБУЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ ЗА ДОМАШНО ЛЕЧЕНИЕ
- ПРОВЕЖДАНЕ НА КУРСОВЕ С РАЗЛИЧНА ТЕМАТИКА
- УЧАСТИЕ В ИЗДАВАНЕ НА УЧЕБНИЦИ БРОШУРИ И ДРУГИ СРЕДСТВА ЗА ОБУЧЕНИЕ НА ЛЕКАРИ



ДЕЙНОСТИ

- СПЕЦИАЛИЗИРАНИ КУРСОВЕ
- ШИРОК СПЕКТЪР ПРОБЛЕМИ
- ШИРОК СПЕКТЪР СПЕЦИАЛИСТИ
- СЕРТИФИЦИРАНИ ОТ БЪЛГАРСКИЯ ЛЕКАРСКИ СЪЮЗ И БЪЛГАРСКАТА АСОЦИАЦИЯ НА ПРОФЕСИОНАЛИСТИТЕ ПО ЗДРАВНИ ГРИЖИ





ДЕЙНОСТИ

ИНФОРМАЦИОННИ БРОШУРИ

- КРЪВНИ ПРОДУКТИ И БОЛЕСТ НА CREUTZFELD-JAKOV
- ФИЗИОЛОГИЧНИ ИНХИБИТОРИ НА КОАГУЛАЦИЯТА
- ПАТОЛОГИЧНИ ИНХИБИТОРИ НА КОАГУЛАЦИЯТА



ДЕЙНОСТИ

ИНФОРМАЦИОННИ БРОШУРИ

- АВТОИМУННА ТРОМБОЦИТОПЕНИЧ НА ПУРПУРА
- ХЕМОСТАЗНИ ПРОБЛЕМИ ПРИ ЖЕНИТЕ
- КОМПЛЕКСНИ ГРИЖИ ЗА БОЛНИ С ВРОДЕНИ КОАГУЛОПАТИИ
- НЕВЕРОЯТНИТЕ ПРИКЛЮЧЕНИЯ НА АЛЕКСАНДРО

ДЕЙНОСТИ

ИНФОРМАЦИОННИ БРОШУРИ

- ХЕМОФИЛИЯ
- ИНХИБИТОРНА ХЕМОФИЛИЯ
- КОАГУЛАЦИОННИ ПРЕПАРАТИ
- ДОМАШНО ЛЕЧЕНИЕ НА ВРОДЕНИТЕ КОАГУЛОПАТИИ
- ГЕНЕТИЧНА КОНСУЛТАЦИЯ ПРИ ВРОДЕНИТЕ КОАГУЛОПАТИИ

ЗАДЪЛЖЕНИЯ

- РАЗРАБОТЕНИТЕ ДОБРИ ПРАКТИКИ И АЛГОРИТМИ СЕ ОСНОВАВАТ НА НАЦИОНАЛНИ И МЕЖДУНАРОДНИ ПОСТИЖЕНИЯ
- АНАЛИЗИРАТ ЕЖЕГОДНО ДЕЙНОСТТА СИ
- ДОКУМЕНТИРАТ ПРОВЕДЕНОТО ОБУЧЕНИЕ НА ПЕРСОНАЛА

ДЕЙНОСТИ

ИНФОРМАЦИОННИ БРОШУРИ

- БОЛЕСТ НА ВИЛЕБРАНД
- РЯДКО СРЕЩАНИ ВРОДЕНИ КОАГУЛОПАТИИ
- ХРОНИЧНИ ВИРУСНИ ХЕПАТИТИ
- СТАВНИ ПРОБЛЕМИ ПРИ ХЕМОФИЛИЯ
- СЪВРЕМЕННА РЕХАБИЛИТАЦИЯ И ПРОФИЛАКТИКА НА БОЛНИ С ХЕМОФИЛИЯ

ДЕЙНОСТИ

УЧАСТВАТ В РАЗРАБОТВАНЕТО И УТВЪРЖДАВАНЕТО НА ДОБРИ ПРАКТИКИ

- ПЪРВИ МЕТОДИЧНИ УКАЗАНИЯ
- ВСИЧКИ РЪКОВОДСТВА ПО КЛИНИЧ НА И ТРАНСФУЗИОННА ХЕМАТОЛОГИЯ
- ПРЕЗЕНТАЦИИ НА НАЦИОНАЛНИ КОНГРЕСИ, ЕКСПЕРТНИ СРЕЩИ

ДЕЙНОСТИ

- УЧАСТИЕ В НАУЧНИ РАЗРАБОТКИ
- УЧАСТИЕ В ЕДНОЦЕНТРОВИ И МНОГОЦЕНТРОВИ КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ



ДЕЙНОСТИ

2016 Г
ПУБЛИКАЦИИ – 5
МЕЖДУНАРОДНИ
КОНГРЕСИ - 4

УЧАСТИЕ В НАЦИОНАЛНИ И МЕЖДУНАРОДНИ МРЕЖИ

- НАЦИОНАЛНА СИСТЕМА ЗА КАЧЕСТВЕН КОНТРОЛ НА КОАГУЛАЦИОННИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ
- WHO
- EUNASS
- EUNANET
- WFH

СЕРТИФИКАТИ

- ЕВРОПЕЙСКИ ЦЕНТЪР ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ХЕМОФИЛИЯ
- ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТ ЗА ОРГАНИЗАЦИЯ НА ЦЕНТЪР ЗА КОМПЛЕКСНО ЛЕЧЕНИЕ НА ХЕМОФИЛИЯ

ДЕЙНОСТИ

СЪТРУДНИЧАТ С МЕДИЦИНСКИТЕ
УНИВЕРСИТЕТИ ЗА ОБУЧЕНИЕ НА
СТУДЕНТИ И ЛЕКАРИ



ИЗИСКВАНЕ

- УЧАСТВАТ В НАЦИОНАЛНИЯ РЕГИСТЪР
- УЧАСТВАТ В АНАЛИЗИРАНЕТО НА ДЕЙНОСТИТЕ ПО ТОЗИ ПРОБЛЕМ ОСЪЩЕСТВЯВАНИ В СТРАНАТА

НАЦИОНАЛЕН РЕГИСТЪР В СБАЛХЗ

ВАРИАНТИ НА РЕГИСТЪРА

- ОБЩ РЕГИСТЪР
- РЕГИСТЪР ПО ДИАГНОЗИ
- РЕГИСТЪР ПО РЕГИОНИ

ДЕЙНОСТИ

МАТЕРИАЛНА БАЗА-ОСЪВРЕМЕНЕНА

- МУЛТИКАНАЛЕН КОАГУЛОМЕТЪР
- КОМПЮТРИЗИРАН АГРЕГОМЕТЪР
- ХЛАДИЛНА ЦЕНТРОФУГА
- ФРИЗЕР -80 С
- СПЕЦИАЛНИ ЛЕГЛА ЗА ИНФУЗИИ
- ТЕРМОСТАТНА ВАНА

НАЦИОНАЛЕН РЕГИСТЪР В СБАЛХЗ

- ИМЕ НА ПАЦИЕНТА
- ЕГ№
- ДИАГНОЗА
- НИВО НА ФАКТОР
- АДРЕС
- ТЕЛЕФОН ЗА КОНТАКТ
- КРАТКА ИНФОРМАЦИЯ ЗА ЗАБОЛЯ
ВАНЕТО

ЗАДЪЛЖЕНИЯ

РАЗРАБОТВАТ ПРОГРАМА ЗА УЧАСТИЕ НА ПЕРСОНАЛА В РАЗЛИЧНИ ФОРМИ НА ПРОДЪЛЖАВАЩО ОБУЧЕНИЕ И НАУЧНИ ПРОЯВИ

ИЗИСКВАНЕ

- ПОДДЪРЖАТ АКТУАЛНА ИНФОРМАЦИОННА СИСТЕМА
- УЧАСТВАТ В ЕВРОПЕЙСКИ РЕФЕРЕНТНИ МРЕЖИ

ДЕЙНОСТИ

- РАЗРАБОТЕНА Е ПРОГРАМА ЗА ПОВИШАВАНЕ НА КВАЛИФИКАЦИЯТА НА ЛЕКАРИТЕ
- УЧАСТИЕ В МЕЖДУНАРОДНИ И НАЦИОНАЛНИ ШКОЛИ, КОНГРЕСИ И СИМПОЗИУМИ
- ИЗНАСЯНЕ НА ПРЕЗЕНТАЦИИ НА КОЛЕГИУМИ С ДИСКУСИЯ

ЗАДЪЛЖЕНИЯ

ОСИГУРЯВАНЕ НА

- МАТЕРИАЛНА БАЗА
- КВАЛИФИЦИРАНИ СПЕЦИАЛИСТИ
- ДОГОВОРИ ЗА ДЕЙНОСТИ И СПЕЦИАЛИСТИ ИЗВЪН ЛЕЧЕБНОТО ЗАВЕДЕНИЕ
- АКТУАЛНА ИНФОРМАЦИОННА СИСТЕМА

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- ЕЦРХЗ КЪМ СБАЛХЗ НА ПРАКТИКА:
- ПОКРИВА ПО-ГОЛЯМАТА ЧАСТ ОТ ИЗИСКВАНИЯТА ЗА УЧАСТИЕ В ЕВРОПЕЙСКИТЕ РЕФЕРЕНТНИ МРЕЖИ
- КАТО СЛАБОСТ МОЖЕ ДА СЕ ОТЧЕТЕ, ЧЕ НЕ СЕ РЕГИСТРИРАТ СВОЕ ВРЕМЕННО ДЕЙНОСТИТЕ, ЗА ДА МОЖЕ ПЕРИОДИЧНО ДА СЕ АНАЛИЗИРАТ И ОТЧИТАТ

ЕКСПЕРТЕН ЦЕНТЪР ЗА КОАГУЛОПАТИИ И РЕДКИ АНЕМИИ, УМБАЛ „СВ. МАРИНА“, ВАРНА

Валерия Калева

Вродени хематологични болести

- значителна част от нозологичната структура на доброкачествените кръвни болести
- предимно от количествени или качествени нарушения на клетките на еритроцитната редица и на кръвосъсирващите фактори
 - над 15 вида вродени коагулопатии
 - над 90 вида вродени анемии

Вродени коагулопатии

- с най-голямо медицинско и социално значение:
 - Хемофилия А (1 / 10 000 в света)
 - Хемофилия В (1 / 30 000 в света)
 - Болест на Вилебранд (1-5 / 10 000 в света)
- редки вродени нарушения на коагулация:
 - фибриноген (фактор I)
 - протромбин (фактор II)
 - фактор V
 - фактор VII
 - фактор X
 - фактор XI
 - фактор XIII

Вродени анемии

- с най-голямо медицинско и социално значение:
 - таласемични синдроми:
 - Бета-таласемия майор (1 / 100 000 в света; 1 / 10 000 в ЕС)
 - Сърповидно-клетъчна анемия (1-5 / 10 000 в света)

Списък на редките заболявания, установени в Република България (30.03.2016)

Редки хематологични болести (18)

- Вроден дефицит на фактор VIII
- Вроден дефицит на фактор IX
- Болест на von Willebrand
- Дефицит на фибриноген
- Вроден дефицит на фактор II
- Вроден дефицит фактор V
- Вроден дефицит фактор VII
- Вроден дефицит фактор X
- Вроден дефицит фактор XI
- Вроден дефицит фактор XIII
- Бета-таласемия майор
- Бета-таласемия интермедия
- Конгенитална дисеритропоетична анемия
- Анемия на Blackfan-Diamond
- Анемия на Fanconi
- Анемия, дължаща се на недостиг G6PD
- Наследствена сфероцитоза
- Пароксизмална нощна хемоглобинурия



ноември 2013

23 февруари 2016:
Експертен център за
коагулопатии и редки анемии

Пациенти (деца и възрастни)

| Заболяване | Общо |
|-----------------------------------|------|
| Коагулопатии | 107 |
| Хемофилия А + Б | 85 |
| Болест на Вилебранд | 12 |
| Редки нарушения на коагулация | 10 |
| Вродени анемии | 56 |
| Бета-таласемия майор и интермедия | 49 |
| Други вродени анемии | 7 |
| Общо | 163 |

Основен медицински екип

- Ръководител на експертния център:
доц. Валерия Калева, началник
Клиника по детска клинична
хематология и онкология, УМБАЛ "Св. Марина" – Варна
- Медицински и немедицински
специалисти:
 - двама лекари с квалификация в
областта на хемостазиологията и
вродените анемии
 - координатор (медицинска сестра)
 - медицинска сестра с опит при
обслужване на деца и
възрастни с коагулопатии и
вродени анемии
 - специалист информационни технологии



Медицински дейности

- Комплексни медицински грижи за пациенти с вродени коагулопатии и анемии
 - профилактика
 - диагностика
 - лечение
 - рехабилитация
 - проследяване
- Стандарти за добра клинична практика:
 - Световната федерация по хемофилия
 - Международната федерация по таласемия
 - браншовите научни организации в Англия и Германия
 - други утвърдени европейски клинични стандарти
 - *Методични указания за диагностициране, лечение и проследяване на пациенти със заболявания на кръвта и кръвотворните органи в България*

Други дейности

- Информация и образователни програми, свързани с вродени анемии и нарушения на кръвосъсирване, за пациенти и здравни професионалисти
- Обучение за домашно лечение и контролиране на неговото изпълнение
- Социални инициативи с пациентски организации
- Работни семинари и други форуми за продължаващо медицинско обучение за вродени анемии и нарушения на кръвосъсирването със здравни специалисти от страната и чужбина
- Специализирана комисия за издаване на протоколи за домашно лечение
- Клинични проучвания
- Проекти

Мултидисциплинарен екип

- кардиолог / детски кардиолог
- ендокринолог / детски ендокринолог
- гастроентеролог / детски гастроентеролог
- ортопед
- физиотерапевт
- рехабилитатор
- хирург
- генетик
- инфекционист
- стоматолог
- гинеколог
- лабораторен специалист
- клиничен психолог
- социален работник

Експертен опит – вродени коагулопатии

- април 2014:



Диагностични структури

- УМБАЛ "Св. Марина" – Варна
 - централна лаборатория със сектор по хемостазиология
 - електрофореза на хемоглобин
 - вирусологична лаборатория
 - микробиологична лаборатория
 - имунологична лаборатория
 - лаборатория по медицинска и молекулярна генетика
 - център по образна диагностика (вкл. *Dexa scan* за деца)
- Ферискан, МРТ на сърце и черен дроб: МДЛ "M-TEX" – София
- Пълен хемостазиологичен панел: ИЕХТМ – Бон, Германия
- Генетични изследвания:
 - Национална генетична лаборатория – София
 - Лаборатория по клинична химия и молекулярна генетика, Университетска болница *Еразъм Ротердамски* – Брюксел, Белгия
 - Лаборатория по молекулярна генетика, ИЕХТМ – Бон, Германия

Експертен опит – вродени коагулопатии

- Обслужва ≥ 40 пациенти с тежка хемофилия
- Координира предоставяне на услуги, свързани с хемофилия, в болнични и в извънболнични условия, вкл. поддържа връзки с партньорски ЕЦЛХ
- Предоставя 24-часова консултативна на пациенти и техни семейства, болнични лекари, ОПЛ и здравни професионалисти от партньорски ЕЦЛХ
- Предоставя специализирано лечение на пациенти с инхибитори, вкл. хирургични интервенции
- Предоставя диагностични и референтни лабораторни услуги с пълен набор от изследвания за диагностициране и проследяване на наследствени нарушения на хемостаза
- Предоставя 24-часови лабораторни услуги за изследване на кръвосъсирващи фактори и скрининг за инхибитори
- Има достъп до ортопедични и/или ревматологични услуги, вкл. хирургични интервенции
- Има достъп до физиотерапевтични услуги
- Има достъп до специализирани акушеро-гинекологични услуги за контрол на носители на ген на хемофилия и жени с VWD и други нарушения на кръвосъсирване
- Има достъп до педиатрично оборудване (ако се обслужват деца)
- Има достъп до генетични диагностични услуги, свързани с изследвания за носителство и антенатална диагностика
- Има достъп до дентални услуги
- Има достъп до хепатолог и специалист по инфекциозни болести за пациенти с HIV и/или вирусен хепатит
- Предлага професионална психологична помощ по социални проблеми
- Събира данни (напр. за изразходвани продукти, демографски данни за пациенти и др.)
- Участва в научни проучвания, вкл. в клинични изпитвания

European guidelines for the certification of Haemophilia Centres, 2013

Лечение

- Терапевтични дейности и структури:
 - хемотрансфузии
 - парентерално моно- и комбинирано хелиращо лечение
 - приложение на коагулационни фактори в режими "лечение при нужда", "профилактика", "индукция на имуен толеранс"
 - инвазивни и неинвазивни манипулации, оперативни интервенции, лечение и рехабилитация на съпътстващи усложнения в условия на дневен стационар или в специализираните болнични клиники за деца и възрастни:
 - Клиника по клинична/детска хематология
 - Клиника по кардиология/детска кардиология
 - Клиника по ендокринология/детска ендокринология
 - Клиника по хирургия/детска хирургия
 - Клиника по ортопедия
 - Клиника по физиотерапия и др.

Експертен опит – вродени коагулопатии

- Обслужва ≥ 40 пациенти с тежка хемофилия
- Координира предоставяне на услуги, свързани с хемофилия, в болнични и в извънболнични условия, вкл. поддържа връзки с партньорски ЕЦЛХ
- Предоставя 24-часова консултативна на пациенти и техни семейства, болнични лекари, ОПЛ и здравни професионалисти от партньорски ЕЦЛХ
- Предоставя специализирано лечение на пациенти с инхибитори, вкл. хирургични интервенции
- Предоставя диагностични и референтни лабораторни услуги с пълен набор от изследвания за диагностициране и проследяване на наследствени нарушения на хемостаза
- Предоставя 24-часови лабораторни услуги за изследване на кръвосъсирващи фактори и скрининг за инхибитори
- Има достъп до ортопедични и/или ревматологични услуги, вкл. хирургични интервенции
- Има достъп до физиотерапевтични услуги
- Има достъп до специализирани акушеро-гинекологични услуги за контрол на носители на ген на хемофилия и жени с VWD и други нарушения на кръвосъсирване
- Има достъп до педиатрично оборудване (ако се обслужват деца)
- Има достъп до генетични диагностични услуги, свързани с изследвания за носителство и антенатална диагностика
- Има достъп до дентални услуги
- Има достъп до хепатолог и специалист по инфекциозни болести за пациенти с HIV и/или вирусен хепатит
- Предлага професионална психологична помощ по социални проблеми
- Събира данни (напр. за изразходвани продукти, демографски данни за пациенти и др.)
- Участва в научни проучвания, вкл. в клинични изпитвания

European guidelines for the certification of Haemophilia Centres, 2013

Експертен опит – вродени коагулопатии

- януари 2014:
 - Twinning program с Центъра по хемофилия, Бон – Германия

Twinning program

- генетична консултация на семейтва с болни от хемофилия, болест на Вилебранд и др. нарушения на кръвосъсирване
- генетичен анализ
 - всички деца и по-голямата част от възрастните пациенти
 - потенциални носители



Експертен опит – вродени коагулопатии

- януари 2014:
 - Twinning program с Центъра по хемофилия, Бон – Германия

- Twins of the Year 2015



Twinning program

- обучение на пациенти за провеждане на домашно лечение



Twinning program

- 6 посещения в центъра
 - консултация на пациенти
 - обучение на млади хематолози



Twinning program

- Специализации в Центъра по хемофилия в Бон
 - лекар-педиатър
 - двама лабораторни лекари
- предстои двуседмично обучение на двама лекари-педиатри и физиотерапевт



Twinning program

- изграждане и обучение на екип за мултидисциплинарен подход
- изготвяне на индивидуални терапевтични и рехабилитационни програми
- въвеждане за първи път в България на терапевтичен режим *Индукция на имунен толеранс*



Експертен опит – вродени анемии

- ноември 2014:
 - Програма за партньорство с Център за таласемия, Университетска болница Св. София, Атина – Гърция
- 3 посещения в центъра:
 - консултации на пациенти
 - обучение на медицински специалисти



Информационна система

- Програмен продукт *Редки болести*
 - поддръжане на цялостна и актуална информация за пациенти с вродени анемии и коагулопатии
 - лекарствени протоколи
 - епикризи
 - медицински становища и експертизи
 - консултации по телефона или в центъра
 - консултации с други специалисти
 - обучения на пациенти и родители
 - домашни посещения и др.
 - модул за генериране на справки и отчет
 - възможност за инсталиране в други центрове
 - възможност за обединяване на демографски и клинични данни при определени групи болести
 - възможност за създаване на електронен регистър за пациентите с редки хематологични болести в България



TELEMEDICINE PLATFORM FOR DIAGNOSIS OF RARE ANAEMIAS

- Предимства за участниците
 - да не се чувстват "безпомощни"
 - лесно, бързо и компетентно обсъждане на сложни казуси
 - повишаване на знания и опит в областта на редките анемии
 - лесен достъп до експерт, който при необходимост има опция да консултира случая с група експерти чрез възможностите на платформата
 - лесен и удобен за ползване метод, без да е необходимо предварително обучение
 - намаляване на разходите (вкл. пътни) и увеличаване на ефективността чрез предоставяне на персонални здравни грижи и/или здравни технологии
- Достъп до платформата
www.enerca.org_For_professionals_telemedicine_platform

Обучение и научноизследователска дейност

- База за обучение на студенти, стажанти и следдипломно обучение
- Клинични проучвания
 - 3 в областта на коагулопатиите (хемофилия)
 - 2 в областта на редките анемии (таласемия)
- Научноизследователска дейност (2015-2016)
 - дисертация, 2016:
Орално здраве при деца с таласемия майор д-р Христо Бозуков
научни ръководители: доц. Валерия Калева, доц. Веселина Кондева
 - публикации:
 - две в списание *Haemophilia*, 2015 и 2016
 - 15 в български списания
 - участия в международни и български научни форуми:
 - 7 постера и доклада

TELEMEDICINE PLATFORM FOR DIAGNOSIS OF RARE ANAEMIAS

- Идентификация
 - медицински специалист или пациент
 - страната, от която се изпраща случая
 - информацията да се изпрати на език, който говори експерта
 - Необходима информация
 - данни на пациента (възраст, пол, начало на симптоми, предполагаема диагноза и др.), рутинни лабораторни изследвания
 - подадените данни оперират в т. нар. "фонов режим" и се използват за оформяне на "работна диагноза"; при необходимост може да се изиска допълнителен анализ
 - Диагностика на сложни случаи
 - 4 диагностични групи:
 - дефекти на еритроцитна мембрана и ензимопатии
 - вродени дисеритропоетични анемии
 - хемоглобинопатии
 - редки микроцитни анемии
- Всяка група включва връзки към етиология, диагностика, лечение и наблюдение на различни анемии

Проекти

- ERNs
Rare Haematological Diseases, EuroBloodNet
- Съорганизатор на международна обучителна програма:
Comprehensive Haemophilia Annual Training: Colloquium for Education (CHANCE)
 - 26-29 септември 2015, Варна
 - 22-25 септември 2016, Варна
- E-ENERCA WP4
ENERCA-TIF REGISTRY PROJECT
- E-ENERCA WP6
TELEMEDICINE PROJECT
TELEMEDICINE PLATFORM FOR DIAGNOSIS OF RARE ANAEMIAS

TELEMEDICINE PLATFORM FOR DIAGNOSIS OF RARE ANAEMIAS

- Търсене на съвет от експерт по редки анемии
 - в процес на разработка
 - в случай, че на базата на съществуващите клинични и лабораторни данни няма поставена диагноза
- Експерти по редки анемии
 - лекарят/пациентът се обръща към експерт по редки анемии
 - възможно е експерта: да поиска допълнителни изследвания да поиска съвет от други експерти да организира група от експерти
- Заклучение
 - ефективен и иновативен инструмент, който е достъпен за всички
 - улеснява дистанционно ориентацията при диагностициране на сложни случаи чрез създаване на мост между здравните специалисти в отдалечени места и експертите по редки анемии.

TELEMEDICINE PLATFORM FOR DIAGNOSIS OF RARE ANAEMIAS

- Същност
 - дистанционно диагностициране на редки анемии и консултации на медицински специалисти в страните от Европа с международни експерти по редки анемии
 - виртуална консултация на пациенти с редки анемии относно потвърждаване на диагноза, провеждане на лечение или наблюдение
- Цел
 - улесняване на достъпа до експерти по редки анемии
 - намаляване на времето за поставяне на диагноза
 - намаляване на броя на недиагностицираните пациенти
 - възможност за интердисциплинарна консултация и обмен на клинична информация и знания
 - подпомагане на научните изследвания и обучението в областта на редките анемии чрез предоставяне на медицинската общност на "инструмент", който позволява събиране и обобщаване на клинични случаи, обмен на данни, както и за утвърждаване на алгоритми за бърза и точна диагноза.

ЕКСПЕРТЕН ЦЕНТЪР ЗА БОЛЕСТ НА ФАБРИ

Емил Паскалев

Експертен център - Болест на Фабри

За България данните са 45 доказани пациенти с болест на Фабри.

У нас са установени 6 локуса.

Има установени български граждани в три други страни, някои от които приемат ЕЗЛ.

Има диагностицирани небългарски граждани у нас с болест на Фабри.

На ЕЗЛ са 14 български граждани. Това лечение стартира преди девет години и е свързано с данни за забавяне и стопиране на органите увреждания и категорично удължаване преживяемостта на пациентите, но малкият брой пациенти е лимитиращ фактор за кардинални заключения за българската популация.

Болест на Фабри (Болест на Андерсон-Фабри)

Група редки заболявания: Разстройства на обмяната на сфинголипидите и други нарушения на натрупване на липидите.

Болестта на Фабри е свързано с X-хромозомата рецесивно нарушение на гликофинголипидния катаболизъм, причинено от унаследен генетичен дефект, водещ до дефицит на лизозомния ензим α -галактозидаза А. Това води до натрупване на гликолипиди предимно в лизозомите, както и в другите клетъчни органели на различни типове клетки. В основата на органите увреждания стоят клетъчна дисфункция и микроваскуларни патологични промени. Най-често уврежданите структури са съдовите стени, а от органите са бъбреци, сърце, ЦНС, бял дроб, очи, кожа, ГИ-тракт. Болестта е описана за първи път през 1898 г. от Андерсон и Фабри.

Екип

- Ръководител на Експертния център за болест на Фабри
Проф. д-р Емил Паскалев, дмн

- Медицински специалисти

Нефролози

Д-р Б. Златков, д-р М. Димитров, д-р М. Ортова, д-р Ж. Филипов, д-р Т. Методиева, д-р Л. Христова, д-р М. Петрова, д-р В. Стаменова, д-р М. Лубих.

Невролози

Проф. д-р И. Търнев и сътр.

Болест на Фабри

Средноевропейска честота 1 случай на 100-120 хил. души от населението.

България – 7 млн население или очакван брой на пациенти с това заболяване – 60-70.

Екип

Кардиолози

Д-р З. Кунева и сътр.

Гастроентеролози

Проф. д-р Д. Петрова, дмн и сътр.

Пулмолози

Проф. д-р Б. Петрова, дмн и сътр.

Офталмолози

Д-р Трендафилова и сътр.

Експертен център - Болест на Фабри

Проявява се в три клинични варианта: класически, бъбречен и сърдечен. Класическият има клинични прояви още в детска възраст – 5-та - 10-та година с прояви от страна на нервна система (болка по долни крайници), кожа (ангиокератоми, периферен лимфедем), ГИ-тракт (коремни болки), хипохидроза, рядко др. органи. По-късно се явяват прояви от останалите органи – бъбреци, сърце, бял дроб, очи и др. Критични са ранните остри СС усложнения – инсулт, инфаркт, които се появяват в 3-та и 4-та декада и предопределят ранна смърт през пета декада при липса на ензимозаместително лечение. Бъбречната форма се проявява основно с бавно напредваща АХ и увреждане на бъбречната функция, водещо до заместващо бъбречно лечение още през 4-та-5-та декада и леки прояви от другите органи. Сърдечната форма има предимно сърдечни увреждания – в началото ЛК хипертрофия (пета декада), а по-късно дилатативна кардиомиопатия и декомпенсирана СН (шеста – седма декада). Други органи увреждания са редки с изключение на бъбречните (протеинурия, която е интимитентна).

Екип

Дерматолози

Доц. д-р З. Демерджиева, дмн и сътр.

Хематолози

Доц. д-р Е. Хаджиев, дмн и сътр.

Генетична лаборатория

Доц. д-р А. Тодорова и сътр.

Клинична лаборатория

Проф. д-р Д. Свиначков, дмн и сътр.

Екип

Образна диагностика
Доц. д-р Д. Златарева и сътр.

Патохистологично изследване на материал от ПББ
Проф. д-р В. Минкова, дм
Доц. д-р Т. Тодоров, дм

Експертни дейности

- Използване на мултидисциплинарност при профилактиката, диагностиката, лечението, проследяването и рехабилитацията на пациентите със заболяването.
- Непрекъснатост и приемственост в осигуряване на експертните дейности за всички пациенти.
- В клиниката се осъществява и осигурява непрекъснатост в координацията на цялостното обслужване на пациентите.

Структури

- Клиника по нефрология и трансплантация, УМБАЛ "Александровска"
- Клиника по неврология, УМБАЛ "Александровска"
- Клиника по кардиология, УМБАЛ "Александровска"
- Клиника по гастроентерология, УМБАЛ "Александровска"
- Клиника по пулмология, УМБАЛ "Александровска"
- Клиника по очни болести, УМБАЛ "Александровска"
- Клиника по хематология, УМБАЛ "Александровска"
- Клиника по кожни и венерически болести, УМБАЛ "Александровска"
- Клиника по образна диагностика, УМБАЛ "Александровска"
- Клинична лаборатория, УМБАЛ "Александровска"
- Катедра по патология, УМБАЛ "Александровска"
- Генетична лаборатория "Геника"

Анализ на експертните дейности

- Налични повече от 15 научни публикации и научни доклади на тема болест на Фабри.
- Изработен и приет от Българско дружество по нефрология Консенсус за диагноза, лечение, наблюдение, скрининг и рехабилитация на пациенти с болест на Фабри в България.

Експертен опит

- Клиника по нефрология и трансплантация, УМБАЛ «Александровска» работи с пациенти с болест на Фабри от 12 години с доказани пациенти 45, от които 14 са на ЕЗЛ
- Единствената клиника у нас с опит по отношение на скрининг, диагностика, лечение, наблюдение и рехабилитация на пациенти с болест на Фабри.
- Налична пълна информация респ. регистър на пациенти с Болест на Фабри

Участие в европейска мрежа

- Подадени и приети официални документи за включване и респ. участие в европейска референтна мрежа за редки заболявания – метаболитни заболявания.

ЕКСПЕРТЕН ЦЕНТЪР ЗА ПЪРВИЧНИ ИМУННИ ДЕФИЦИТИ, УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА“, СОФИЯ. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ ПРИ ПИД ПАЦИЕНТИ

Елисавета Наумова

Експертният център за първични имунни дефицити (ПИД) в УМБАЛ "Александровска" беше обозначен с решение на комисията по редки заболявания от м.февруари, 2016г.

- ❖ Първичните имунни дефицити (ПИД) са редки генетични заболявания, при които има нарушение на вродения или придобития имуноен отговор.
- ❖ Установени са над 300 мутации предизвикващи дисфункция или увредена диференциация на клетките на имунната система, проявени в различна степен на тежест.
- ❖ Общото в клиничната картина на ПИД е възприемчивостта към инфекции и съответно необходимостта от адекватна антибиотична и антимикотична профилактика и терапия.

ЕКИП

- Ръководител на експертния център
- Проф. д-р Елисавета Наумова, дмн
- Медицински и немедицински специалисти от участващите в центъра структури

Доц. Снежина Михайлова

Д-р Невена Гешева Д-р Петя Янкова

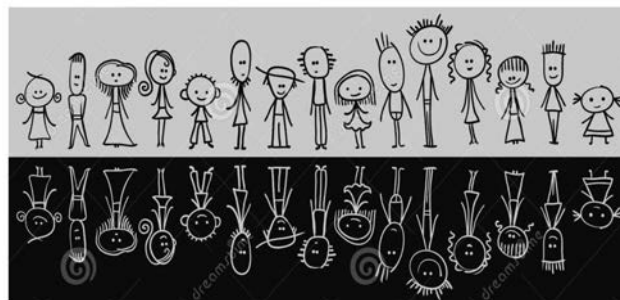
Д-р Спаска Лисичкова

СТРУКТУРИ

УМБАЛ "Александровска", София

- Клиника по Клинична имунология
- Клиника по детски болести
- Клиника по пропедевтика на вътрешните болести
- Катедра по клинична лаборатория
- Катедра по микробиология
- Клиника по образна диагностика

Имунните дефицити са изключително хетерогенни, дължащо се на засягане на различни компоненти и звена на имунния отговор



Прилагат се различни терапевтични подходи при пациенти с ПИД

Общи правила/стратегии при менажирането на пациентите с ПИД

- ❖ Специфичен хранителен режим
- ❖ Избягване на патогени
- ❖ Приложение на антибиотици
 - по време на инфекции
 - профилактично
- ❖ Избягване на трансфузиране на кръвни продукти при комбинираните имунни дефицити
- ❖ Избягване прилагането на живи вирусни ваксини и БЦЖ

Терапевтични подходи при ПИД

- ❖ Антимикробно лечение на инфекциите
- ❖ Имуноглобулинови препарати - парентерално или подкожно
- ❖ Трансплантация на ХСК - HLA съвместим донор
- ❖ Трансплантация на стволови клетки от пъпна връв
- ❖ Рекombинантни цитокини (gamma-INF-при хрон. грануломатозна болест; G-CSF-при неутропения, съпътстваща ИД)
- ❖ Ензимно заместване (АДА - ТКИД)
- ❖ Генна терапия (IL2RG)
- ❖ Цитокини
- ❖ Трансплантация на фетален тимус
- ❖ Приложение на тимусни хормони /включително пептидни синтетични аналози/
- ❖ Приложение на синтетични имуномодулатори /inosine pranobex/

Клиничен случай

Мъж на 30 г.

Проведени имунизации спрямо имунизационния календар с добра поносимост

Без фамилна обремененост

От 1997 година (12 годишна възраст) до представянето му в ККИ (2010год.) с често рецидивиращи инфекции на горни и долни дихателни пътища (синусити, ринити, отити, пневмонии, възпалени бронхоектазии).

Микробиология на гърлен секрет и храчка Gg + диплококи и Pseudomonas aeruginosa.

1997 година двукратно лекуван по повод диарични изхождания с доказан причинител Giardia lamblia

2002 година лекуван по повод активна EBV инфекция

2006 година във връзка с оплаквания от сутрешна скованост, болка предимно в големите стави, обективно без оток, AST < 200, Waller-Rose < 1:8, Ro графия, преценено че се касае за серонегативен ревматоиден артрит

2010 година във връзка с многократни диарични изхождания, примесени със слюз и кръв проведена ФКС с поставена диагноза улцерозен колит.

2004 г. КТ данни за бронхектазии в 4 и 5 сегмент двустранно и 10 сегмент в ляво и установени увеличени паратрахеални медиастинални лимфни възли.

2006 г. УЗД на коремни органи - данни за спленомегалия. Ro графия на китки с длани - ревматоиден артрит II Ro стадий.

2009 г. Ro и КТ данни за хронично протичащ пансиуит в стадий на обостряне по отношение на максиларните синуси. Полипозна дегенерация на максиларните синуси

2010 г. УЗД на коремни органи с доплер ехография – данни за спленомегалия и мезентериална лимфаденомегалия

ФГС със заключение: Еритемо – ексудативен пангастрит. Булбит.

Хистология: Хроничен обострен ентерит с напреднала парциална вилозна атрофия и изразена активация на MALT до формиране на лимфни фоликули

ФКС със заключение: Може да се приеме Улцерозен колит – панколит в съвсем лека активност. Хистология – дебелочревна лигавица с обострени хронични възпалителни неспецифични инфилтрации с наличие на осъдено количество еозинофили, единични ерозии, регенераторна пролиферативна активност на покривния епител с тенденция за образуване на псевдополипи. Находката е най - близка до УК.

Оценка на Т-клетъчната активация след четири часова стимулация с PNA*

| | % CD4+CD69+ Преди стимулация | % CD4+CD69+ След стимулация | Стимулационен индекс |
|-----------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------------|
| Здрава контрола | 0,89 | 11,2 | 12,6 |
| Пациент | 0,88 | 7,03 | 7,99 |

При пациента се наблюдава понижена CD4 Т-клетъчна активация след стимулация с PNA, оценена чрез експресията на CD69, спрямо здрава контрола
* Изследването е проведено в МБАЛ " Св. Иван Рилски"

Имунологични изследвания

| 2010 г. | 2012 г. | 2010 г. | 2012 г. |
|--|--|---|---|
| IgG <0,191 g/l IgM <0,071 g/l IgA <0,034 g/l C3 – 1,380 g/l C4 – 0,141 g/l ANA (-) отр. | IgG <0,901 g/l IgM <0,251 g/l IgA <0,165 g/l C3 – 1,080 g/l C4 – 0,182 g/l ANA (-) отр. ANCA (-) отр. IgE – 0,1U/ml | Антитетанични антитела (Tetanos Quick stick) Слабо положителен резултат на фона на заместителна терапия с IVIG | Липсват изохемагглютиници 2011 г. HLA типизиране HLA – A*02: B*35; DRB1*01. |

ИМУНОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ И ПРОВЕЖДАНА ИМУНОЗАМЕСТИТЕЛНА ТЕРАПИЯ

16.04.2013 год. IgG< 0,180g/l; IgM-0,117g/l; IgA <0,032g/l; IgE 0,1 U/ml

20.05.2013 год. IgG -1,774g/l

24.06.2013 IgG-2,130

07.2013 IgG-4,23g/l

08.2013 IgG-5,32g/l

18.10.2013 год. IgG 10,1g/l

Immunovenin intact 250 mg/5 ml - 60 amp.
Immunovenin intact 250 mg/5ml - 60 amp.
Immunovenin intact 250 mg/5ml - 60 amp.
Octagam 10% 5g/50ml - 6fl
Octagam 10% 5g/50ml - 6fl
Immunovenin intact 250 mg/5 ml - 60amp.
Ноември и декември 2013 не е провеждал терапия
От януари 2014 година на SCIG- Gammanorm 108mg/kg/седмично

В-клетъчни субпопулации

| резултат | референтни граници |
|--|----------------------------|
| % | Кл/мкл |
| CD19+ CD27- IgD+ naive B cells | 88,6 191 59,0-81,1 72 -257 |
| CD19+ CD27+ total memory B cells | 7 15 6,3 - 52,8 18 - 145 |
| CD19+ CD27+ IgD+IgM+ non-switched memory B cells | 4 9 1,7 - 29,3 4,0 - 85,0 |
| CD19+ CD27+ IgD- class-switched memory B cells and IgM-only memory B cells | 3 6 |

Характеристика на пациенти с CVID, лекувани и проследявани в ККИ за периода март 2013-септември 2016 г

| patient | gender | Date of birth | Age at first symptoms | Age at first hypogammaglobulinemia detection | Age at diagnosis | IG substitution delay |
|---------|--------|---------------|-----------------------|--|------------------|-----------------------|
| SL | m | 1970 | 4 | 19 | 37 | 6 |
| AIG | f | 1980 | 25 | 26 | 27 | 6 |
| BP | f | 1980 | 18 | 19 | 39 | 14 |
| VA | m | 1985 | 12 | 12 | 25 | 3 |
| LM | f | 1989 | 6 | 12 | 32 | 13 |
| LP | f | 1964 | 29 | 36 | 37 | 12 |
| JG | f | 1966 | 27 | 39 | 39 | 8 |
| TV | m | 1965 | 26 | 49 | 49 | 0 |
| NB | m | 1968 | 39 | 31 | 32 | 13 |
| SB | f | 1977 | 28 | 24 | 35 | 1 |
| Average | | | 21,4 | 26,7 | 31,2 | 7,6 |

Средно диагностично забавяне: 9,8 години


Т-клетъчни субпопулации

| резултат | референтни граници |
|----------------------|--------------------|
| % | Кл/мкл |
| Наивни CD4+CD45RA+ | 0% |
| CD4+CD45RA- | 100% |
| Паметови CD4+CD45RO+ | 91,2% |
| CD4+CD45RO- | 8,8% |
| CD4+CD62L+ | 58,8% |
| Хелперни CD4+CD62L- | 41,2% |
| Наивни CD8+CD45RA+ | 0,9% |
| Наивни CD45RA+CD62L+ | 0% |
| CD8+CD45RA- | 99,1% |
| Паметови CD8+CD45RO+ | 81,0% |
| CD8+CD45RO- | 19,0% |
| CD8+CD62L+ | 1,7% |
| CD8+CD62L- | 98,3% |

Клинична картина при пациенти с CVID

| clinical feature | percentage |
|----------------------------------|------------|
| chr. sinusitis | 60% |
| bronchitis | 100% |
| otitis | 40% |
| lymphadenopathy | 20% |
| enteropathy | 30% |
| allergy | 40% |
| bronchiectasias | 40% |
| CNS | 40% |
| arthropatis | 49% |
| relatives with DM type 2 and AID | 50% |
| splenomegaly | 60% |
| pneumonias | 90% |

IG терапевтични схеми



IVIG ✦
Инфузии всеки 4 седмици с макс. скорост 0.12 ml/kg/min (10% p-p)
Средна доза 497 mg/kg/месец
Регулярни хоспитализации и ежемесечно проследяване на пациентите

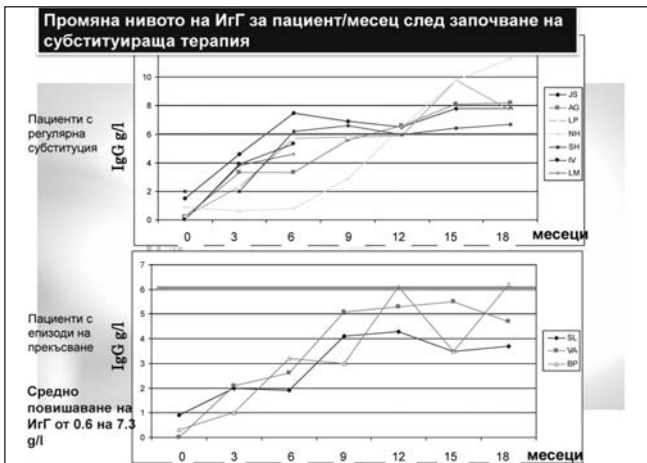
SCIG ✦
Обучение за прилагане в амбулаторни условия
Ежеседмични инфузии в средна доза 138 mg/kg/седмица 10-20 ml на инфузионно място
Проследяване на пациентите 1-3 месеца

Диагноза: АДА дефицит / доказан с генетично изследване/

Лечение:

Препоръчителна терапия:
- IVIG – 400 mg/kg тегло, като заместителна терапия;
- антибиотици за овладяване на възпалителни прояви при нужда;

Успешна трансплантация на хемопоетични стволови клетки - много добра имунна реконституция.



Клиничен случай

Момче на 28 дни, родено от нормално протекла 3-та бременност. Първите две деца са починали: момче на 8 месеца от остра пневмония; момиче на 5 месеца – респираторна инфекция с вероятна вирусна етиология; остра дихателна недостатъчност.

Имунологични изследвания:

| Клетъчна популация | Резултат | | Референтни граници | |
|--|----------|--------|--------------------|------------|
| | % | кл./µl | % | кл./µl |
| Общи Т лимфоцити (CD3+) | 0 | 0 | 58 ± 67 | 900 ± 5000 |
| Активирани Т лимфоцити (CD3+DR+) | 0 | 0 | 4.0 ± 9.0 | 30 ± 400 |
| Хелперно-индуцери Т лимфоцити (CD3+CD4+) | 0 | 0 | 38 ± 50 | 500 ± 3400 |
| Супресорно-цитотоксични Т лимфоцити (CD3+CD8+) | 0 | 0 | 18 ± 25 | 300 ± 1900 |
| CD4/CD8 индекс | 0 | 0 | 1.5 ± 2.9 | |
| В-лимфоцити (CD19+) | 0 | 0 | 19 ± 31 | 200 ± 1100 |
| NK клетки (CD3-CD16+56+) | 93 | 2102 | 8.0 ± 17 | 200 ± 1900 |
| NKT клетки (CD3+CD16+56+) | 0 | 0 | | |

Хуморален имунитет: ИгГ-5.058 г/л, ИгМ-е се установява, ИгА-не се установява

Влияние на средната ИГ доза на приложение (mg/kg) върху клиничния ефект (оценен като брой инфекции и прием на антибиотици)

| пациент | доза(mg/kg/седмично) | Клинично подобрене | Ниво на ИгG g/l |
|---------|----------------------|--------------------|-----------------|
| СП | 177.0 mg/kg/седмично | Да | 9.1 |
| ЛП | 195.0 mg/kg/седмично | Да | 4.768 |
| НХ | 162.8 mg/kg/седмично | Да | 11.27 |
| ШН | 165.0 mg/kg/седмично | Частично | 8.98 |
| ИВ | 183.3 mg/kg/седмично | Частично | 8.55 |
| ЛМ | 200.0 mg/kg/седмично | Частично | 10.7 |
| ЖС | 165.0 mg/kg/седмично | Да | 13.32 |
| ВА | 200.0 mg/kg/седмично | Не | 6.895 |
| АГ | 191.5 mg/kg/седмично | Частично | 8.43 |
| БП | 179.0 mg/kg/седмично | Да | 7.45 |

ИгG над 6 g/l ИгG под 6 g/l

Терапевтично поведение при SCID

- ✦ Интравенозен имуноглобулин
- ✦ KMT от HLA съвместим донор
- ✦ HLA формула на реципиента HLA – A*0101,*3301; B*0801,*1402; Cw*0701,*0802; DRB1*0301,*0405; DQB1*0201,*0302.
- ✦ HLA формула на родителите

Майка HLA- A*02,*33; B*13,*14; DRB1*04(DRB4*),*07(DRB4*)

Баща HLA-A*01,*11; B*08,*35; DRB1*03(DRB3*),*15(DRB5*)

Хаплотипна HLA съвместимост с родителите

- ✦ HLA формула на съвместим неродствен донор от намерен в BMDW HLA -A*010101,*330101; B*080101,*140201; Cw*0701,*0802; DRB1*030101,*0405; DQB1*020101,*030201.

Клиничен случай

Момиче на 6 месеца, родено от нормално протекла бременост. Родително-неродствени. Анамnestични данни за инфекции на ГДП с висок фебрилитет, вкл. бронхити. Обрив след раждането по типа на atopичен дерматит. Бежежит.

| Клетъчна популация | Резултат | | Референтни граници | |
|--|----------|--------|--------------------|-------------|
| | % | кл./µl | % | кл./µl |
| Общи Т лимфоцити (CD3+) | 66 | 109 | 38 ± 67 | 2700 ± 6100 |
| Хелперно-индуцери Т лимфоцити (CD3+CD4+) | 61 | 101 | 38 ± 50 | 1700 ± 4100 |
| Супресорно-цитотоксични Т лимфоцити (CD3+CD8+) | 5 | 8 | 18 ± 25 | 700 ± 1800 |
| CD3+CD4+CD8+ | 0.4 | 1 | | |
| CD4/CD8 индекс | 13.15 | | 1.5 ± 2.9 | |
| В-лимфоцити (CD19+) | 2 | 3 | 19 ± 31 | 800 ± 2200 |
| NK клетки (CD3-CD16+56+) | 28 | 46 | 8.0 ± 17 | 200 ± 800 |
| От CD3+ CD4+CD8RO+ | 91.9 | | | |
| Активирани Т лимфоцити (CD3+DR+) | 32 | 53 | 4.0 ± 9.0 | 80 ± 400 |

Имуноглобулини g/l (nephelometry)

| | под 6 м | 6 м - 2 г. |
|-----|---------|----------------------|
| ИгГ | 0.258 | 2.40 - 8.8 3.0-13.18 |
| ИгМ | 0.091 | 0.20 - 1.0 0.40-2.20 |
| ИгА | 0.058 | 0.10 - 0.5 0.15-1.20 |

Клиничен случай

Момче на 3г. и 7мес. Нормално психическо и физическо развитие.

През м. септември 2014- ангина съпроводена с фебрилитет до 40°C в продължение на 4-5 дни. Температурата не се повлиява от антипиретици.

Температурното състояние се повтаря периодично на 4-5 седмици със зачервено гърло с налели, шийн лимфаденит, единични афти, без оплаквания между температурните пристъпи.

Няма изолиран микроорганизъм от гърлен секрет.

При пореден фебрилен пристъп е поставен метилпреднизолон и температурата се нормализира в рамките на няколко часа.

Фамилна обремененост: баща- боледувал често, като дете.

Лабораторни изследвания по време на пристъп:CRP-133.9, IL-6-92.56 (силно повишени), Fibrinogen-37.37(норма), левкоцитоза, AST (-) отр. Не е регистрирана мевалонова ацидоза

Имунологични изследвания

Имунофенотипизиране Абс. Ly 4.464x10³ кл/μl

| Клетъчна популация | Резултат | Референтни граници |
|--|----------|--------------------|
| | % | клет./μl |
| Общи Т лимфоцити (CD3+) | 67 | 2991 |
| Активирани Т лимфоцити (CD3+DR+) | 8 | 357 |
| Хелперно-индуцирани Т лимфоцити (CD3+CD4+) | 38 | 1696 |
| Супресорно-цитотоксични Т лимфоцити (CD3+CD8+) | 20 | 893 |
| CD4/CD8 индекс | 1.9 | 1.0 - 1.6 |
| В-лимфоцити (CD19+) | 20 | 983 |
| NK клетки (CD3-CD16+56+) | 12 | 536 |
| NKT клетки (CD3+CD16+56+) | 1.4 | 62 |

| показател | резултат | Референтни граници за възрастта |
|-----------|----------|---------------------------------|
| IgG | 4.004 | 3.7-16.10 g/l |
| IgM | 0.347 | 0.50-2.00 g/l |
| IgA | 0.575 | 0.30-2.00 g/l |
| IgE | 213.3 | до 120 ml |
| IgD | 2.98 | |
| C3 | 1.344 | 0.75-1.65 g/l |
| C4 | 0.130 | 0.20-0.65 g/l |

Лабораторни показатели
 X6-143 g/l; **Leu-16,7**; Ep-4,37; Hct-0,42; CRP-1,77; CUE-34; глюкоза -4,7.

Хуморален имунитет

| | резултат | Референтни граници |
|------------------|-------------|--------------------|
| IgG | 10,79 | 8,00-18,00 g/l |
| IgM | 1,910 | 0,60-2,50 g/l |
| IgA | 1,106 | 0,90-4,50 g/l |
| IgE | 182,2 | Up to 120 IU/ml |
| C3 | 1,33 | 0,87-2,24 |
| C4 | 0,43 | 0,20-0,50 |
| C-ANCA | 0,5 | <5 U/ml |
| P-ANCA | 0,7 | <5 U/ml |
| aCL, IgG, IgM | отрицателен | |
| aβ2GP1, IgG, IgM | отрицателен | |
| ANA | отрицателен | |

Не се установяват специфични IgE към:
 Aspergillus fumigatus
 Staph. Enterotoxin A
 Staph. Enterotoxin B
 Staph. Enterotoxin D
 Staph. Enterotoxin TSST

Вероятна диагноза:
Периодична треска, като покрива критериите за PFAPA:

- Периодично температурно състояние (повече от 6 пристъпа), фарингит/тонзилит
- Афтозен стоматит и слабо изразен аденит, проявяващо се при дете на 3г. възраст.
- Липсват данни за инфекциозен причинител, вкл. стрептококова инфекция
- Фебрилитетът не се повлиява от антипиретици, а от единична доза кортикостероиди.

Лечение

С оглед контрол на симптомите по време на температурните епизоди, съсяване на продължителността им и превенция на появата им, се препоръчва:

- Кортикостероиди - единична доза (0.6-1 mg/kg) преднизолон при започване на симптомите. Да се проследи дали съсява времето за поява на температурните епизоди!
- Симетидин (H2блоклер) регулярно, в доза 150mg, два пъти дневно - консултация с педиатър (предпазва от нови епизоди при 27% от пациентите).
- Контролен преглед след 3 месеца

Имунофенотипизиране

| Клетъчна популация | резултат | | Референтни граници | |
|--------------------|----------|----------|--------------------|-----------|
| | % | cells/μl | % | cells/μl |
| CD3+ | 67 | 1757 | 64-83 | 1050-1980 |
| CD3+DR+ | 8 | 210 | 4-13 | 90-260 |
| CD3+CD4+ | 32 | 839 | 34-58 | 590-1330 |
| CD3+CD8+ | 35 | 918 | 22-33 | 440-770 |
| CD4/CD8 | 0,9 | | | |
| CD19+ | 12 | 315 | 6-13 | 110-350 |
| CD3-CD16/56 | 19 | 498 | 8-24 | 130-540 |
| CD3+CD16&56+ | 6 | 157 | | |
| CD57+CD8- | 7 | 184 | 3-13 | 44-356 |
| CD57+CD8+ | 9 | 236 | 5-11 | 91-257 |
| CD18 експресия | 99,9% | | | |
| CD11b експресия | 99,9% | | | |
| CD15 експресия | 99,9% | | | |

Абс. Ly - 2,622 x 10³ кл/μl

Клиничен случай

Жена на 53 г.

От дете с рецидивиращи инфекции на ГДП, 2 пневмонии

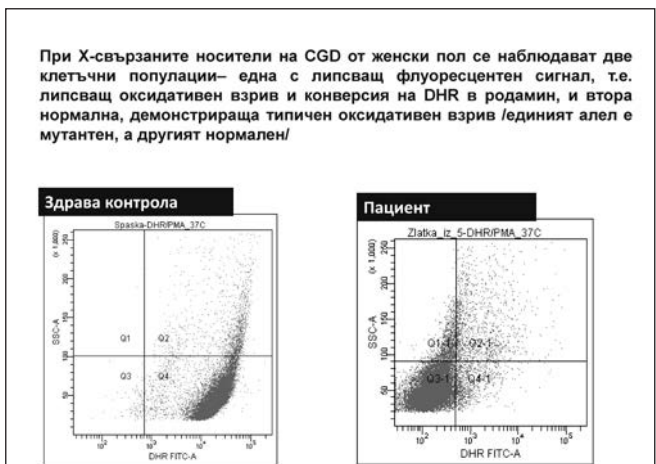
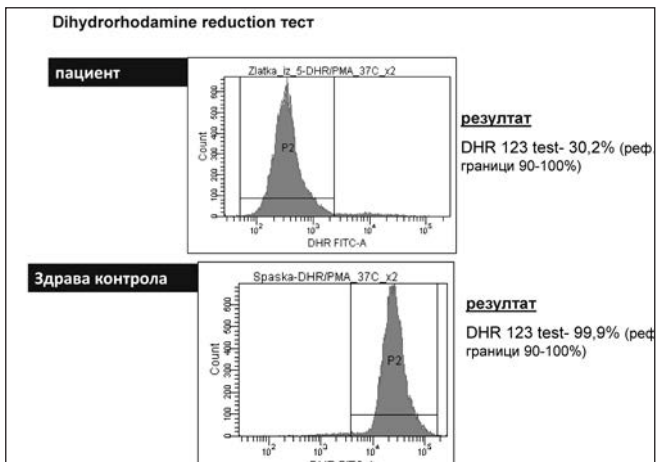
От 10 г. рецидивиращи карбункули по долните крайници с персистираща супурация, особено през лятния сезон. След пубертета оплакванията отшумяват

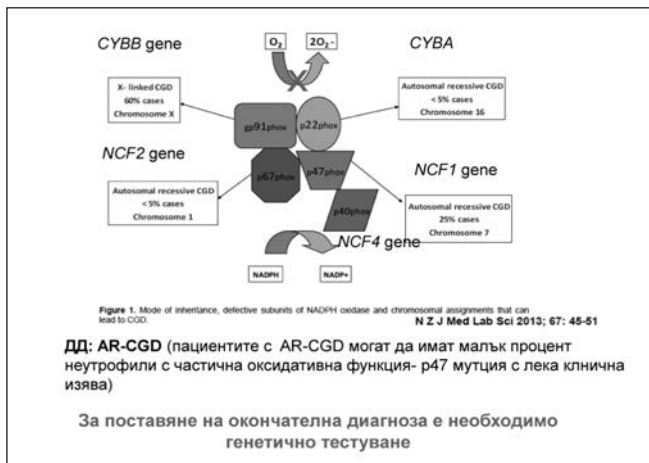
Две извънматочни бремености

2010г. Установени антитела срещу *Treponema pallidum* с негативен резултат за наличие на патоген

Pityriasis rosea, фотосензитивен обрив по лицето, умора

Фамилна анамнеза, баба (по майчина линия) починала от „хематологично заболяване“, като приживе е била с кожен обрив и улцерации по долните крайници





Лечение:

- ❖ Антибиотици, кортикостероиди, антимиотици
- ❖ Профилактичен непрекъснат прием на trimethoprim/sulfamethoxazole
- ❖ Имунологично проследяване на всеки 6 месеца /DHR тест/
- ❖ При влошаване показателите на оксидативния взрив - трансплантация на ХСК

ЕКСПЕРТЕН ЦЕНТЪР ЗА ДИАГНОЗА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ПАЦИЕНТИ С ПЪРВИЧНА (ИДИОПАТИЧНА) БЕЛОДРОБНА ХИПЕРТОНИЯ, ПАЦИЕНТИ СЪС СИНДРОМ НА АЙЗЕНМЕНГЕР, ПАЦИЕНТИ С БЕЛОДРОБНА АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ С ПРОГРЕСИВНА СИСТЕМНА СКЛЕРОЗА

Нина Гочева

Епидемиология на БАХ, свързана с прогресивна системна склероза

- Европейски регистри:
 - средната честота на БХ при склеродермия е средно 15% (8% - 16%)
 - средна честота на 1млн. население 7,6
- За България все още липсват точни данни – известно, е че от началото на 2013 година до момента са открити около 20 пациенти с БХ

Рядко заболяване / група редки заболявания

- Обединени от обща хемодинамична картина: наличие на повишено средно белодробно артериално налягане /РАРm/ >25 mm Hg в покой, оценявано основно чрез дясна сърдечна катетеризация
- БАХ (белодробна артериална хипертония) включва различни форми на клинична изява, които имат почти идентична клинична картина и патологични изменения в белодробната микроциркулация
- Последна клинична класификация, която разпределя състоянията, определени като белодробна хипертония в 5 групи. Групата редки заболявания са поставени в група I (ESC – 2015)

Екип

- Ръководителят на експертния център за БАХ, базиран в НКБ - София, е кардиолог, основател на експертния център с дългогодишен опит в областта на БХ
- Медицинските и немедицински специалисти, включени в екипа имат експертиза в областта на профилактиката, лечението, диагностиката и рехабилитацията на пациентите
- Екипът е мултидисциплинарен, включва кардиолози, детски кардиолози, инвазивни кардиолози, специалисти по образна диагностика, специалисти по лабораторна диагностика, специалист по белодробни болести и медицинска генетика

Епидемиология на рядкото заболяване

- Епидемиологични данни от Европейски съюз за иБАХ:
 - данните варират за различните страни – 1.0-3.3 на 1 млн население
 - отношението жени:мъже е средно 1.9
 - средната възраст е 50 ± 15 години
- Данни за България възоснова на алгоритъм на НЗОК:
 - идентифицирани, лекувани и проследени са 93 пациенти с иБАХ, честотата е 14 случая на 1 млн население
 - съотношението мъже/жени е 1.2

Структури

- Клиника по кардиология
- Клиника по детска кардиология
- Отделение за лечение на спешните състояния в кардиологията
- Отделение по инвазивна диагностика
- Диагностично-консултативен център
- Отделение по лабораторна диагностика
- Отделение по образна диагностика
- Отделение по кардиологична рехабилитация

Епидемиология на синдром на Айзенменгер – форма на БАХ, свързана с вродени сърдечни малформации

- Средно 53% от неоперирани пациенти развиват синдром на Айзенменгер
- Проблемът е, че и при някои оперирани сърдечни малформации се наблюдава поява на синдрома на Айзенменгер, въпреки успешна хирургическа намеса (напр. при 12% от пациентите с коригиран междупредсърден дефект)

Експертен опит

- Разработване и прилагане на добри практики и алгоритми за поведение, които вече се и използват в други болнични структури, базирани върху Ръководство на Европейското дружество по кардиология / 2015 година/
- Центърът на НКБ е в сътрудничество с болнични структури, с ОПЛ, със специалисти по ревматология.
- Центърът вече има предложение да участва в Европейски референтни мрежи, които са в процес на създаване

Информационна система и участие в Националния регистър за пациенти с редки заболявания

- Материалната база, апаратура и оборудване са напълно съвременни
- Всички данни се събират и пазят в БИС
- Налице са всички възможности за участие в общонационален регистър на пациенти с редки заболявания

Експертни дейности

- Осигурена мултидисциплинарност при профилактиката, диагностиката, лечението, проследяването и рехабилитацията на заболяването: в екипа са включени различни специалисти, които имат отношение към БАХ
- Създаден е алгоритъм за осигуряване на комплексно мултидисциплинарно обслужване на пациентите
- Непрекъснатост в осигуряване на експертните дейности - въз основа на алгоритъм

Обучение и научноизследователска дейност

- Сътрудничество с всички отделения/клиники, които диагностицират и лекуват пациенти с БАХ
- Участие в конференции, семинари, научни срещи за обучение на ОПЛ, други специалисти, студенти в областта на БАХ
- Участие в международни форуми, поканени лектори
- Образователна дейност с пациенти
- Публикации – статии в български и чужди списания, участия в монографии
- Участие в клинични проучвания

Анализ на експертните дейности за последната една година

- Научни публикации - 3 статии, научни доклади - 7, 2 – участия в монографии, 1- представяне в международна конференция по БАХ
- Справка за дейността:
 - новодиагностицирани, леувани и проследявани през последните 8 месеца на 2016 година – 12 пациенти с иБАХ, 2 пациенти със склеродермия и 7 пациенти със синдром на Айзенменгер
 - през 2016 година няма нито един смъртен случай

Експертни дейности

- Осигурена мултидисциплинарност при профилактиката, диагностиката, лечението, проследяването и рехабилитацията на заболяването: в екипа са включени различни специалисти, които имат отношение към БАХ
- Създаден е алгоритъм за осигуряване на комплексно мултидисциплинарно обслужване на пациентите
- Непрекъснатост в осигуряване на експертните дейности - въз основа на алгоритъм

БЛАГОДАРЯ!

ЕКСПЕРТЕН ЦЕНТЪР ПО РЕДКИ ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Сабина Захариева



Акромегалия

- В тясно международно сътрудничество са изследвани пациенти с акромегалия за наличие на герминативни мутации на *AIP* (aryl hydrocarbon-receptor interacting protein) гена, свързан с фамилни изолирани хипофизни аденоми (FIPA – familial isolated pituitary adenomas), както и млади пациенти със спорадични макроаденоми с агресивен ход на заболяването.
- Изследвани са пациенти за наличието на мутация в гена *CDKN1B* (cyclin-dependent kinase inhibitor 1B), свързан със синдрома MEN4.
- Наши пациенти с гигантизъм са изследвани за микродупликации на *Hq26.3*, патогномонични за X-свързания акрогигантизъм, описан в края на 2014 год. Тези пациенти са включени в голяма международна кохорта за изучаване на клиничните характеристики на заболяването.



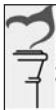
СПИСКЪТ НА СТРУКТУРИТЕ НА ЛЕЧЕБНИТЕ ЗАВЕДЕНИЯ, КОИТО СЕ ВКЛЮЧВАТ НА ФУНКЦИОНАЛЕН ПРИНЦИП В ЕКСПЕРТНИЯ ЦЕНТЪР

| Структура | Ниво на компетентност | Обем дейност по рядкото заболяване / групата редки заболявания |
|--|-----------------------|--|
| Първа клиника по ендокринология и болести на обмяната, УСБАЛЕ "Акад. Иван Пенчев" | III | Диагностика, лечение и проследяване на пациентите |
| Лаборатория по хормонална диагностика, УСБАЛЕ "Акад. Иван Пенчев" | III | Хормонален анализ на пациентите с |
| Отделение по компютърна и магнитно-резонансна томография, УМБАЛ „Иван Рилски“ | III | Образна диагностика |
| Клиника по неврохирургия, УМБАЛ „Иван Рилски“ | III | Хирургично лечение |
| Отделение по лъчелечение, УМБАЛ „Иван Рилски“ | III | Радиотерапия |
| Клиника по ендокринология, диабет и генетични заболявания, СБАЛДБ "Проф. Иван Митев" | III | Диагностика и лечение на деца до 18 години |
| Скрининг и функционална ендокринна диагностика, СБАЛДБ "Проф. Иван Митев" | III | Диагностика и лечение на деца до 18 години |



Акромегалия

- При наша кохорта пациенти с акромегалия се установява висока честота на артериална хипертония и релативно активиране на ренин-ангиотензин алдостероновата система (РААС) в състояние на хиперволемия.
- При 146 пациенти е извършена ехокардиографско изследване и са анализирани факторите, свързани с наличие на хипертрофия на лявата камера и септума.



Заболявания

- Акромегалия и хипофизарен гигантизъм - E22.0
- Синдром на Кушинг с хипофизарен произход - E24.0
- Хипопитуитаризъм - E 23.0



Акромегалия

- Иммунохистохимично е оценен пролиферативния потенциал на соматотропни аденоми чрез *Ki67* и *p53*, както и корелацията на тези показатели с редица показатели като пол, възраст, големина, експанзия и инвазия на аденома, прогресия след хирургична интервенция.
- Оценена е връзката на някои растежни фактори (*EGFR*, *FGF19*, *TGFβ*) и цитокини (*IL-6*) с агресивността на хипофизните аденоми, включително и соматотропиноми.



Акромегалия

- Центърът има богат опит в диагностиката, лечението и проследяването на болни с акромегалия още от самото си създаване. На акромегалията са посветени 2 дисертации и много публикации (20 в международни списания с импакт фактор).
- През последните години в сътрудничество с университетските ендокринологични центрове от страната (София, Варна, Пловдив, Плевен, Стара Загора) бе създадена клинична база данни, в която бяха въведени пациенти, диагностицирани от 1965 год. насам, практически почти всички пациенти с акромегалия в България.
- Към момента базата съдържа над 800 пациенти. Въз основа на данните са оценени заболяемост, болестност, смъртност и други демографски показатели при българските пациенти с акромегалия, позволяващо сравнението им с редица европейски регистри.



Акромегалия

- В рамките на ретроспективно проучване въз основа на клиничната база данни за акромегалия е оценен биохимичния ефект от проведеното лечение при 534 пациенти, проследявани за последните 30 години.
- Анализирани са факторите, благоприятстващи отговора към лечението (хирургично, медикаментозно с бромокриптин, каберголин, соматостатинов аналог, рецепторен антагонист на растежния хормон, лъчелечение).



Акромегалия

- Изследвано е качеството на живот при 212 пациенти в рамките на крос-секционен проучване, като 70 от пациентите са проследени и лонгитудинално.
- Използван е специфичен въпросник за заболяването, преведен и легализиран от оригинала на испански.
- Анализирани са клинични, биохимични, хормонални и терапевтични фактори, влияещи върху качеството на живот.



Чуждестранни списания с IF

- Colao A, Vandeva S, Fiumella R, Grasso SF, Nachev E, Aurilemma RS, Kalinov K, Zacharieva S. *Costly different treatment approaches in acromegaly: a retrospective study from Bulgaria and Lithuania*. *Endocrinol (Lup)* 2014 Aug;17(17):263-73. doi: 10.1530/EUR-13-1022. Epub 2014 May 30.
- Jaffrain-Rea ML, Angerer M, Gargano D, Tichomirowa M, Daly A, Vanbellingh JF, D'Amico G, Barlier A, Giangrasso F, Esposito V, Ventura L, Arcella A, Theodoropoulou M, Naves L, Fajardo C, Zacharieva S, Rochmer V, Brui T, Gulino A, Cantore G, Alessio E, Beckers A. *Long-term follow-up of pituitary adenoma (PA) and growth hormone receptor (GHRH) receptor antagonists (AG) in pituitary adenomas: a retrospective study*. *Endocr Relat Cancer*. 2009 Jun 25. [Epub ahead of print]
- Silvia Vandeva, Maria A. Tichomirowa, Sabina Zacharieva, Adrian F. Daly (2009). Albert Beckers Genetic factors in the Development of Pituitary Adenomas. In: Luche S, Cappa M, Ghizoni L, Maghnie M, Savage MO (eds). *Pituitary Neuroendocrinology*. Endocr Dev. Basel, Karger, 2010, vol 17, pp 121-133
- Silvia Vandeva, Marie-Lise Jaffrain-Rea, Adrian F. Daly, Maria Tichomirowa, Sabina Zacharieva, Albert Beckers (2010). The genetics of pituitary adenomas. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 24(1), 93-110.
- Vandeva S, Vladimir Vaukley, Laurent Vroonen, Luciana Naves, Marie-Lise Jaffrain-Rea, Adrian Daly, Sabina Zacharieva, Albert Beckers. *Familial pituitary adenomas*. *Annals of Endocrinology*, 2010
- Tichomirowa M A, A Barlier A F, Daly A F, Jaffrain-Rea C L, Bonchi M, Yaneva M, Yaneva E, D. Urbani, P Petrossians, A Elenkova, A Tabarin, R Decalluto, B Matter, T Schumacher, R Cozzi, M Theodoropoulou, C Sievers, J Bernhardt, L A Naves, O Chabre, C Fajardo Montalana, V Hana, G Halaby, B Dohmen, J Labarta, S Sorriet, A Ferrada, M T Hagelstein, P Caron, G Stalla, V Bours, S Zacharieva, A Spada, T Binau, A Beckers (2011). High Prevalence of AIP Gene Mutations Following Focused Screening in Young Patients with Sporadic Pituitary Macroadenomas. *Eur J Endocrinol*. 2014 Feb 14 [revised 2014 Jun 18]. doi: 10.12688/endo.2013.58.2.0Collection 2014.
- Matrosova I, Vandeva S, Zacharieva S. *Case Report: A case report of acromegaly associated with primary aldosteronism*. Version 2. 13000Res. 2014 Feb 14 [revised 2014 Jun 18]. doi: 10.12688/endo.2013.58.2.0Collection 2014.
- Vaukley V, Adrian Daly, Sabina Zacharieva, Albert Beckers. *Management of acromegaly*. *F1000 Medicine reports* 2010, 2:54. doi:10.3410/M2-54
- Vaukley V, Daly AF, Petrossians P, Zacharieva S, Beckers A. (2011). Familial Pituitary Tumor Syndromes. *Endocr Pract*. 2011 May 25:1-16. [Epub ahead of print]



Акромегалия

- За последната година, през центъра са преминали над 200 болни с акромегалия.
- Изпратени са писма до близо 200 пациенти с акромегалия от цялата страна, които не са били проследявани повече от 2 години.
- Част от тези пациенти вече са запланувани и преминали проследяване в центъра.



Български списания

- Въндева С., М. Андреева, М. Орбецова, Д. Чаръкчиев, Г. Кирилов, А. Еленкова, И. Атанасова, Е. Начев, М. Янева, Ф. Куманов, А. Томова, М. Маринов, К. Калинов, К. Христовоз, З. Каменов, Ж. Теренова, И. Цинликов, С. Захариева (2010): *Акромегалията в България – епидемиологична характеристика чрез национална база данни*. *Ендокринология* 2010, Vol. XV 3:142-150.
- Чаръкчиев, Х. Димитров, С. Захариева, М. Маринов, С. Въндева, В. Василев, М. Янева, А. Еленкова, Е. Начев, Г. Кирилов, И. Атанасова, Р. Иванова (2010): *База данни за пациенти с хипофизни и надбъбречни тумори*. *Социална медицина*; 2010; 1/2: 73
- Начев, Г. Кирилов, И. Атанасова, Й. Матрозова, К. Калинов, С. Захариева (2011): *Промени на някои хуморални фактори, участващи в патогенезата на артериалната хипертензия при акромегалия*. *Ендокринология* 2011, т. XVI, № 4, 177-189
- Начев Е, Кирилов Г, Матрозова Й, Андреева Ю, Калинов К, Захариева С. (2009): *Честота на артериалната хипертензия при акромегалия и хуморални фактори, участващи в нейната генеза*. *Ендокринология* 2009 14(5), 156-167.
- Янева М, А. Еленкова, А. Daly, M. Tichomirowa, V. Bours, Г. Кирилов, И. Атанасова, М. Маринов, А. Beckers, С. Захариева (2011): *Генетичен скрининг (за мутации на AIP гена) при млади пациенти със спорадични и фамилни макроаденоми на хипофизата*. *Ендокринология*, 2011, XVI, 1, 41-48



Акромегалия

- Международни проекти с участието на центъра:
- LAS (The Liege Acromegaly Survey) – международно мултицентрово проучване върху пациентите с акромегалия с главен изследовател Albert Beckers, CHU Sart-Tilman, Department of Endocrinology, University of Liege, Belgium.
 - Pituitary gigantism – мултицентрово международно проучване; главен изследовател Albert Beckers, CHU Sart-Tilman, Department of Endocrinology, University of Liege, Belgium.



Синдром на Кушинг

- Центърът е основна база за диагностиката, лечението и проследяването на болни с болест на Кушинг. На синдрома на Кушинг с хипофизарен произход е посветена една дисертация и множество публикации (21 в международни списания с импакт фактор).



Чуждестранни списания с IF

- Rostomyan L, Daly AF, Petrossians P, Nachev E, Lili AR, Lecoq AL, Lecumberri B, Trivellin G, Salvatori R, Moraitis AG, Holdaway L, Kraneburg van Klaveren DJ, Okura Zetani M, Palacios N, Noutiere C, Zacharin M, Ebeling T, Qjames M, Nuchinskaya L, Verrua J, Jaffrain-Rea ML, Fildorff S, Guskova O, Pronin V, Berthert A, Belaya Z, Novytskaya I, Sahoun-Fathallah M, Sievers C, Stalla GK, Castermans E, Caberg JH, Sorkina E, Aurilemma RS, Mittel S, Karava M, Lyyt EA, Emy P, De Meins E, Choong CS, Mantovani G, Bours V, De Herder W, Brui T, Barlier A, Neggers S, Zacharieva S, Chavon R, Shah NS, Stratakis CA, Naves LA, Beckers A. *Clinical and genetic characteristics of pituitary gigantism: an international collaborative study in 208 patients*. *Endocr Relat Cancer*. 2015 Oct;23(5):745-57. doi: 10.1530/ERC-15-0320. Epub 2015 Jul 17. **IF=4.805**
- Beckers A, Lodish MB, Trivellin G, Rostomyan L, Lee M, Fauci FR, Yuan B, Choong CS, Caberg JH, Verrua E, Naves LA, Chetham TD, Young J, Lyyt EA, Petrossians P, Cottrel A, Shah NS, Metzger D, Castermans E, Amoroso MB, Villa C, Sordikova N, Mazerina N, Gallardi S, Baria GB, Casolari LA, Neggers S, Salvatori R, Jaffrain-Rea ML, Zacharin M, Santamaria BL, Zacharieva S, Lim EM, Mantovani G, Zetani MC, Collins MT, Bonneville JF, Querado M, Chitsova P, Oidfield EH, Bours V, Liu P, W. De Herder W, Pellegrini N, Lupski JR, Daly AF, Stratakis CA. *Genetic heterogeneity in pituitary gigantism: clinical profile and therapeutic response*. *Endocr Relat Cancer*. 2015 Jun;23(3):353-67. doi: 10.1530/ERC-15-0038. Epub 2015 Feb 24. **IF=4.805**
- Vandeva S, Elenkova A, Natchev E, Kirilov G, Tcharaktchiev D, Yaneva M, Kalinov K, Marinov M, Hristozov K, Kamenov Z, Orbetsova M, Geranova L, Tashkova I, Zacharieva S. *Treatment outcome reports from the Bulgarian Acromegaly Cohort: pituitary adenoma resection is effective in long thin one film of non-irradiated patients*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015 Jan;23(1):66-71. doi: 10.1055/s-0034-1389787. Epub 2015 Jan 22. **IF=1.555**
- Vandeva S, Yaneva M, Natchev E, Elenkova A, Kalinov K, Zacharieva S. *Disease control and treatment modalities have impact on quality of life in acromegaly: evaluated by Acromegaly Quality of Life (AcroQoL) Questionnaire*. *Endocrine*. 2015 Aug;49(3):374-82. doi: 10.1007/s12020-014-0513-6. Epub 2015 Jan 6. **IF=3.878**
- Hadzhivanova A, Ivanova B, Nachev E, Elenkova A, Yaneva M, Zaharieva S, Marinov M, Surtchev J, Ivanova A. *Biotechnol Biotechnol Equip*. 2014 May 4;28(3):502-507. Epub 2014 Aug 22. *Evaluation of prognostic utility of MIB-1 and p53 expression in pituitary adenomas: correlations with clinical behaviour and follow-up results*.
- Daly AF, M. Tichomirowa, P. Petrossians, E. Heliavaara, M.L. Jaffrain-Rea, A. Barlier, L.A. Naves, T. Ebeling, A. Karhu, A. Raappana, L. Czabari, E. De Meins, C. Fajardo Montalana, G. Ravetto, R.J. Weil, T. Sane, D. Matter, S. Neggers, M. Yaneva, A. Tabarin, E. Verrua, E. Eboranta, A. Murat, O. Yarinmaa, P.J. Sahmet, P. Emy, R.A. Toledo, M. Jaffrain-Rea, C. Villa, M. Popelier, R. Salvatori, J. Jennings, A. Ferrandez Longui, J.L. Labarta Azpuz, M. Georgiotti, R. Paschke, C. Bonchi, M. Valimaki, C. Saloranta, W. De Herder, R. Cozzi, M. Guilleman, F. Maggi, M.S. Lagonigro, G. Halaby, V. Cormier, M.T. Hagelstein, J.F. Vanbellingh, G. Barreto Barria, A.P. Gimenez-Roquejo, J.J. Cameron, J. Borison-Chazot, H. Holdaway, S.P. A. Toledo, G.K. Stalla, J. Spada, S. Zacharieva, J. Berthert, T. Brui, V. Bours, P. Chanson, L. Kahonen, and A. Beckers (2010). *Clinical Characteristics and Therapeutic Responses in Patients with Germ-Line AIP Mutations and Pituitary Adenomas: An International Collaborative Study*. *J Clin Endocrinol Metab*. First published ahead of print August 4, 2010. doi:10.1210/er.2009-2556. **IF=4.495**



Синдром на Кушинг

- Според създадената база данни към КЦЕГ, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ за последните 25 години през центъра са преминали над 600 пациенти със синдром на Кушинг.
- Това обхваща практически почти всички диагностицирани болни с болест на Кушинг в България за този период.
- Ежегодно се проследяват около 60-80 пациенти (общо за хипофизарната форма и останалите форми на синдром на Кушинг).
- Годишно се диагностицират около 15-20 нови случая със синдром на Кушинг.



Синдром на Кушинг

• Международни проекти:

- **ERCUSYN** (European Register on Cushing's Syndrome) – проспективен европейски регистър на пациенти със синдром на Кушинг с главен изследовател Susan Webb, Spain;
- **MISSION** – международно епидемиологично ретроспективно проучване върху смъртността, асоциирана със синдрома на Кушинг, обхващащо над 5000 пациенти; главен изследовател Annamaria Colao, University Federico II of Naples, Department of Molecular & Clinical Endocrinology and Oncology, Naples, Italy



Чуждестранни списания с IF

- Adrian F. Daly, Maria A. Tichomirowa, Patrick Petrossians, Elina Helio, vaara, Marie-Lise Jaffrain-Real, Anne Barlier, Luciana A. Naves, Tapani Ebeling, Auli Karhu, Antti Raappana, Laure Cazabat, Ernesto De Menis, Carmen Fajardo Montanana, Gerald Raverot, Robert J. Weil, Timo Sane, Dominique Maiter, Sebastian Neggers, Maria Yaneva, Antoine Tabarin, Elisa Verrua, Eija Eloranta, Arnaud Murat, Outi Vierimaa, Pasi I. Salmela, Philippe Emy, Rodrigo A. Toledo, Maria Isabel Sabate, Chiara Villa, Marc Popelier, Roberto Salvatori, Juliet Jennings, Angel Ferrandez Longa, Jose Ignacio Labarta Aizpuru, Marianthi Georgitsi, Ralf Paschke, Cristina Ronchi, Matti Valimaki, Carola Saloranta, Wouter De Herder, Renato Cozzi, Mirtha Gutelman, Flavia Magri, Maria Stefania Lagonigro, Georges Halaby, Vinciane Corman, Marie-Therese Hagelstein, Jean-Francois Vanbellinghen, Gustavo Barcelos Barra, Anne-Paule Gimenez-Roqueplo, Fergus J. Cameron, Françoise Borsion-Chazot, Ian Holdaway, Sergio P. A. Toledo, Guenter K. Stalla, Anna Spada, Sabina Zachariewa, Jerome Bertherat, Thierry Bruet, Vincent Bours, Philippe Chanson, Lauri A. Altonen, and Albert Beckers. Clinical Characteristics and Therapeutic Responses in Patients with Germ-Line AIP Mutations and Pituitary Adenomas: An International Collaborative Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Nov;95(11):E373-83. IF – 5,5, (0.085)
- Yaneva M, Vandeva S, Zachariewa S, Daly AF, Beckers A. Genetics of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology.* 2010;92 Suppl 1:6-10. Epub 2010 Sep 10. IF – 2,913 (0.582)
- Vasilev V, Daly AF, Petrossians P, Zachariewa S, Beckers A. Familial Pituitary Tumor Syndromes. *Endocr Pract.* 2011 May 25;1-16. IF – 2,486 (0.497)
- Valassi E, Santos A, Yaneva M, Toth M, Strasburger CJ, Chanson P, Wass J, Chabre O, Pfeifer M, Feelders R, Tsagaraki S, Trainer PJ, Franz H, Zopf K, Zachariewa S, Lamberts SW, Tabarin A, Webb S. The European Registry on Cushing's Syndrome (ERCUSYN): two-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol.* 2011 Sep;165(3):383-92. IF – 3,482 (0.193)



Чуждестранни списания с IF

- Zachariewa S, Matrosov P, Stoeva I, Kirilov G. Corticotropin-releasing factor (CRF) stimulation test in normal subjects and patients with Cushing's syndrome. *Exp Clin Endocrinol.* 1989;93:19-28. **Impact factor 0,324 (нечен 0,081)**
- Zachariewa S, Matrosov P, Stoeva I, Andonova K. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on ACTH response to corticotropin-releasing hormone (CRH) in normal men. *Horm Metab Res.* 1991;23:245-246. **Impact factor 0,493 (0.12325)**
- Zachariewa S, Borissova AM, Andonova K, Stoeva I, Matrosov P. Role of prostaglandin E2 (PGE2) on the corticotropin-releasing hormone (CRH)-induced ACTH release in healthy men. *Horm Metab Res.* 1992;24:336-338. **Impact factor 0,721 (0.1442)**
- Zachariewa S, Wippermann M, Mucha I, Andonova K, Jankova G. Indomethacin and meclofenamate do not alter ACTH and cortisol responses to corticotropin-releasing hormone (CRH) in normal subjects. *Clin Physiol Biochem.* 1993;10:28-32. **Impact factor 0,812 (0.1624)**
- Zachariewa S, Stoeva I, Matrosov P, Andonova K. Plasma aldosterone response to metoclopramide in patients with Cushing's disease. *Exp Clin Endocrinol.* 1993;101:138-43. **Impact factor 1,192 (0.298)**
- Zachariewa S, Mucha I, Wippermann M, Sheitanova S, Andonova K. Lack of a specific effect of corticotropin-releasing hormone (CRH) on plasma levels of 13,14-dihydro-15-keto-prostaglandin E2 in normal subjects. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1995;52:55-7. **Impact factor 1,016 (0.2032)**
- Zachariewa S, Stoeva I, Matrosov P, Andonova K. Verapamil does not alter ACTH, beta-endorphin and cortisol responses to corticotropin-releasing hormone (CRH) in normal men. *Endocrinol Metab.* 1996;3:49-53.
- Zachariewa S, Andreeva M, Orbetzova M, Wippermann M, Mucha I, Andonova K, Sheitanova S. Effects of corticotropin-releasing hormone and 13,14-dihydro-15-keto prostaglandin E2 on patients with diabetes insipidus before and after captopril treatment. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1996;54:433-7. **Impact factor 0,876 (0.125)**
- Orbetzova M, Andreeva M, Zachariewa S, Ivanova R, Dashev G. Endic ACTH-syndrome due to ovarian carcinoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1997;105:363-5. **Impact factor 0,958 (0.1916)**



Чуждестранни списания с IF

- Maria A Tichomirowa, Anne Barlier, Adrian F. Daly, Marie-Lise Jaffrain-Real, Cristina Lucia Ronchi, Maria Yaneva, Jonathan D Urban, Patrick Petrossians, Atanaska Petrova Elenkova, Antoine Tabarin, Rachel Desaloud, Dominique Maiter, Thomas Schürmeyer, Renato Cozzi, Marily Theodoropoulou, Caroline Sievers, Ignacio Bernabeu, Luciana A Naves, Olivier Chabre, Carmen Fajardo Montañana, Vaclav Hana, Georges Halaby, Brigitte Delemer, Jose Ignacio Labarta, Emmanuel Sonnet, Angel Ferrandez, Marie Therese Hagelstein, Philippe Caron, Gunter K Stalla, Vincent Bours, Sabina Zachariewa, Anna Spada, Thierry Bruet, and Albert Beckers. High Prevalence of AIP Gene Mutations Following Focused Screening in Young Patients with Sporadic Pituitary Macroadenomas. *Eur J Endocrinol.* 2011 Oct;165(4):509-15. IF – 3,482 (0.102)
- Vladimir Vasilev, Adrian F. Daly, Luciana Naves, Sabina Zachariewa, Albert Beckers. Clinical and Genetic Aspects of FIPA. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67 Suppl 1:37-41. Review. IF – 1,322 (0.284)
- Tichomirowa MA, Lee M, Barlier A, Daly AF, Marinoni I, Jaffrain-Real M, Naves LA, Rodien P, Rohmer V, Bours V, Saux FR, Caron P, Estour B, Lecomte P, Borsion-Chazot F, Penforis A, Yaneva M, Gutelman M, Castermans E, Verhaeghe C, Wimeau JL, Tabarin A, Fajardo Montañana C, Delemer B, Kerlan V, Sadoul JL, Cortet Rudelli C, Archambeau F, Zachariewa S, Theodoropoulou M, Brue T, Enjalbert A, Bours V, Pellegata NS, Beckers A. Cyclin dependent kinase inhibitor 1B (CDK1B) gene variants in AIP mutation-negative familial isolated pituitary adenomas (FIPA) kindreds. *Tichomirowa MA, Lee M, Barlier A. Endocr Relat Cancer.* 2012; 3;19(3):233-41. – IF: 4,432 (0.123)
- Yaneva MK, Kalinov K, Zachariewa S. Mortality in Cushing's syndrome: data from 386 patients from a single tertiary referral center. *Eur J Endocrinol.* 2013 Aug 12. IF: 3,423 (1,141)
- Asen Hadzhizhaneva*, Radina Ivanovab, Emil Nachevb, Atanaska Elenkovab, Maria Yanevab, Sabina Zachariewab, Marin Ivanova, Jivko Surcheva & Asya Ivanovac Evaluation of prognostic utility of MIB-1 and p53 expression in pituitary adenomas: correlations with clinical behaviour and follow-up results. *Biotechnology & Biotechnological Equipment.* Volume 28, Issue 3, 2014 pages 502-507. **Impact factor 0.379 (0.042)**



Чуждестранни списания с IF

- Zachariewa S, Torbova S, Orbetzova M, Vergilova J, Nachev E, Wippermann M, Baurenski I, Angelova-Gateva P, Tzingilev D. Trandolapril in Cushing's disease: short-term trandolapril treatment in patients with Cushing's disease and essential hypertension. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1998;20:433-8. **Impact factor 0,322 (0.036)**
- Zachariewa S, Orbetzova M, Natchev E, Vergilova J, Andreeva M, Wippermann M, Torbova S, Tzingilev D, Angelova-Gateva P. Losartan in Cushing's syndrome. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1998;20:163-8. **Impact factor 0,322 (0.036)**
- Grossin L, Kirschner LS, Vincent-Dejean C, Perlemaire K, Jullien E, Delemer B, Zachariewa S, Pignatelli D, Carney JA, Lutton JP, Bertagna X, Stratakis CA, Bertherat J. Molecular Analysis of the Cyclic AMP-Dependent Protein Kinase A (PKA) Regulatory Subunit 1A (PRKAR1A) Gene in Patients with Carney Complex and Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease (PPNAD) Reveals Novel Mutations and Clues for Pathophysiology: Augmented PKA Signaling is Associated with Adrenal Tumorigenesis in PPNAD. *Am J Hum Genet.* 2002;71:1433-42. **Impact factor 10,649 (0.819)**
- Zachariewa S, Atanassova I, Orbetzova M, Nachev E, Kalinov K, Kirilov G, Shigarminova R, Ivanova R, Dashev G. Circulating vascular endothelial growth factor and active renin concentrations and prostaglandin E2 urinary excretion in patients with adrenal tumours. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:345-349. **Impact factor 3,140 (0.35)**
- Zachariewa S, Atanassova I, Orbetzova M, Kirilov G, Nachev E, Kalinov K, Shigarminova R. Vascular endothelial growth factor (VEGF), prostaglandin E2 (PGE2) and active renin in hypertension of adrenal origin. *J Endocrinol Invest.* 2004;27:742-746. **Impact factor 1,525 (0.2178)**
- Zachariewa S, Orbetzova M, Stoynev A, Shigarminova R, Yaneva M, Kalinov K, Nachev E, Elenkova A. Circadian blood pressure profile in patients with Cushing's syndrome before and after treatment. *J Endocrinol Invest.* 2004;27:924-930. **Impact factor 1,525 (0.190)**
- Zachariewa S, Atanassova I, Nachev E, Orbetzova M, Kirilov G, Kalinov K, Shigarminova R. Markers of vascular function in hypertension due to Cushing's syndrome. *Horm Metab Res.* 2005 37:36-39. **Impact factor 2,049 (0.293)**



Български списания

- Захариева С. Минералокортикоидна хипертония. Автореферат на дисертация за присъждане на научна степен "доктор на медицинските науки". София, 2004, 1-80
- Бозаджиева Е, Г. Савов, А. Кехайлов, К. Карагюзлов, Е. Найденов, В. Анков, Р. Райчев, Н. Очкарлова, С. Захариева. Хормонообразуващи тумори на хипофизата. *Неврол. Психиатр. Невробиол.* 1980,19:3,157-163
- Бърдийска Е, Захариева Л, Пинкис, Ц. Цанев, П. Матрозов. Еволюция на синцитиоцитотрофните промени при болни с макроадхурална надбъбречно-корова хиперплазия причинена болест на Иценко-Кушинг. *Рентгенология и радиология.* 1988,27:37-43
- Андреева М, Сарафова А, Захариева С, Чавранов Г, Михайлов И. Синдром на Cushing в резултат на ектопична хормонална секреция. *Вътрешни болести.* кн. 3, 1990;134-139.
- Захариева С, С. Торбова, Ж. Вергилова, М. Орбецова, П. Ангелова-Гатева. Каликреинова активност при болни със синдрома на Cushing в хода на краткотрайно приемане на рамиприл. *Ендокринология.* 2;30-35,1997
- Андреева М, А. Томова, Ж. Вергилова, Ф. Иуманов, С. Захариева, М. Орбецова, К. Карагюзлов, С. Николов. Лонгитудинално проучване на резултатите от микрохирургичното лечение при болести на Cushing. *Ендокринология.* 3;13-19,1998.
- Стойнев А, Захариева С, Стояновски, В. Циркадни ритми на артериалното налягане и съвместната честота у хипертензивни пациенти със синдром на Cushing. *Научни трудове по транспортна медицина.* 2000, 22: 42-52.



Чуждестранни списания с IF

- Zachariewa S, G. Kirilov, M. Orbetzova, A. Elenkova, R. Shigarminova, V. Lozanov and V. Mitev. Homocysteine, renin and aldosterone in patients with Cushing's syndrome. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2008, 30:221-224. **Impact factor 0,808 (0.115)**
- Maria Yaneva, Georgi Kirilov and Sabina Zachariewa. Midnight salivary cortisol, measured by highly sensitive electrochemoluminescence immunoassay, for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Central European Journal of Medicine.* 2009, 4; 1895-1058. IF 0,224, (0.074)
- Jaffrain-Real M, Angelini M, Gargano D, Tichomirowa M, Daly A, Vanbellinghen JF, D'Innocenzo E, Barlier A, Giangaspero F, Espoussin V, Venturoli A, Arcella A, Theodoropoulou M, Naves LA, Fajardo C, Zachariewa S, Rohmer V, Brue T, Guinio A, Cantore G, Alessie E, Beckers A. Expression of aryl hydrocarbon receptor (AHR) and aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) in pituitary adenomas: pathological and clinical implications. *Endocr Relat Cancer.* 2009 Jun 25. [Epub ahead of print]. **Impact factor 5,193 (0.236)**
- Silvia Vandeva, Maria A. Tichomirowa, Sabina Zachariewa, Adrian F. Daly, Albert Beckers Genetic factors in the Development of Pituitary Adenomas. In: Loche S, Cappa M, Ghizzoni L, Maghnie M, Savage MO (eds): *Pediatric Neuroendocrinology.* Endocr Dev. Basel, Karger, 2010, vol 17, pp 121-133.
- Silvia Vandeva, Marie-Lise Jaffrain-Real, Adrian F. Daly, Maria Tichomirowa, Sabina Zachariewa, Albert Beckers. The genetics of pituitary adenomas. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* (2010), 24(3):461-76. IF - 3.805 (0.63)
- Yaneva M, Zachariewa S. Medical treatment of Cushing's syndrome. *Autonomic and Autocoid Pharmacology* 2010, 30 (2), pp 162-165



Хипопитуитаризъм

- Центърът има богат дългогодишен опит в диагностиката, лечението и проследяването на пациенти с хипопитуитаризъм. На хипосоматотропизма, в частност, е посветен един дисертационен труд и редица публикации (8 в международни списания с импакт фактор), научноизследователски проекти и участия в национални и международни научни форуми.
- Само за последните 5 години през Центъра са преминали повече от 500 лица с хипопитуитаризъм, което представлява преобладаваща част от всички диагностицирани пациенти в страната за този период
- През изминалата година през Центъра са преминали над 100 пациенти с хипопитуитаризъм.



Хипопитуитаризъм

• Съвместно с УСБАЛДБ беше осъществен проект върху PROP-1 мутациите и корелациите генотип-фенотип сред български пациенти с хипосоматотропизъм.

• Международни проекти:

- През 2016 година Центърът се включва в проучването **HEROS** (Hypopituitarism ENEA Rare etiologies Observational Study), реализирано от Европейската невроендокринна асоциация и целящо създаването на обширна база данни от пациенти с редки етиологии на хипопитуитаризъм.



Структура и дейност на центъра за редки ендокринни заболявания

• Медицински специалисти:

- ендокринолози, педиатри,
- неврохирурзи,
- рентгенолози,
- лабораторни лекари,
- генетици,
- кардиолози,
- невролози,
- офталмолози,
- психиатри,
- патоанатоми,
- специалисти на консултативен принцип – пулмолози, гастроентеролози, уролози, мамолози и др.



Чуждестранни списания с IF

- Uzunova J, Kirilov G, Zacharieva S, Shinkov A, Borissova AM, Kalinov K. Individual risk factors of the metabolic syndrome in adult patients with growth hormone deficiency - a cross-sectional case-control study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015 Jan;123(1):39-43.
- Zacharieva S, P Matrozov, I Stoeva. STH-Antwort nach Stimulation mit hGRF 1-44 bei Erwachsenen im Jugendlichen und vorgeschrittenem. *Z. Altersforsch.*, 1988;43:325-329
- Popova J, Robeva A, Zaharieva S. Muscarinic receptor activity change after prolonged treatment with growth hormone and somatostatin. *Comp Biochem Physiol C* 1990;96:119-23 impact factor 0,780 0,26
- Popova J, Robeva A, Iavorska N, Zaharieva S. Beta-adrenoceptor activity change after prolonged treatment with growth hormone and somatostatin. *Comp Biochem Physiol C* 1991;100:543-546 impact factor 0,780 0,195
- Zacharieva S, Mucha I, Popova J, Andonova K. Different effects of growth hormone-releasing hormone (GRH) and somatostatin on growth hormone and stable metabolite of prostaglandin E2, 13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin E2 (PGE2-M) in normal subjects. *Diabete Metab* 1992;18:209-912. Impact factor 0,655 0,16375
- Silvia Vandeva, Martine Rishon, Maria A. Tichomirows, Maria Cristina Burlacu, Sabina Zacharieva, Adrian F. Daly and Albert Beckers. Learning from recombinant GH treatment in obesity. In press. *Obesity and Metabolism* 2009; 5: 000-000.



Структура и дейност на центъра за редки ендокринни заболявания

• Друг персонал:

- специалисти по медицински грижи,
- лаборанти /клинични, рентгенови/,
- химици,
- биохимици и др.



Български списания

- И. Узунова, Г. Кирилов, С. Захариева, А. Шинков, А-М. Борисова. Честота и характеристики на метаболитния синдром при възрастни пациенти с дефицит на растежен хормон – сравнително проучване. *Ендокринология*, 2013, 4, 178-187
- И. Узунова, Г. Кирилов, С. Захариева. Функционална диагностика на синдрома на дефицит на растежен хормон у възрастни. *Наука Ендокринология*, 2014, 2, 56-60



Структура и дейност на центъра за редки ендокринни заболявания

• Диагностика:

- клинична, биохимична, хормонална и генетична лаборатории;
- образна диагностика – МРТ и КАТ;
- допълнителни диагностични средства – Ехограф, Ехокардиограф, Холтер на РР и ритъм и др.,

• Лечение:

- специализирани клиници по:
 - ендокринология,
 - детска ендокринология,
 - неврохирургия,
 - звено за лечение



Структура и дейност на центъра за редки ендокринни заболявания

- Центърът осигурява комплексен подход съобразно международния алгоритъм за диагностика на заболяванията и техните усложнения.
- Центърът разполага с всички възможности съобразно световните критерии за диагностика, лечение и проследяване на болните с акромегалия, синдром на Кушинг и хипопитуитаризъм



Структура и дейност на центъра за редки ендокринни заболявания


- **Проследяване** - описаните звена и средства, както и звено в доболничната помощ за проследяване на пациенти, при които са достигнати критериите за ремисия и не се налага допълнително медикаментозно лечение.

Информационна система и участие в Националния регистър за пациенти с редки заболявания

- УСБАЛЕ "Акад. Иван Пенчев" ЕАД поддържа комплексна болнична информационна система, клинични бази данни и регистри за редки ендокринни тумори за нуждите на диагностично-лечебния процес, социалната медицина и здравния мениджмънт

Друго значимо научно събитие на световно ниво е проведената през май 2016 год. First Scientific Pituitary Expert Meeting на тема „DIFFICULT TO CONTROL HORMONALLY ACTIVE PITUITARY TUMORS“, с лектори - водещи специалисти в областта на питуитарната патология (Jérôme Bertherat, Rosario Pivonello, Constantine Stratakis, Ilan Shimon) и участници от всички Балкански държави.

Научни експертни срещи с водещи експерти в областта на ендокринологията



Обучение и научноизследователска дейност

- Центърът осъществява обучение на специализиращи лекари чрез ежегодни курсове за следдипломна квалификация, както и индивидуално обучение на специалисти и специализиращи лекари.
- Обучение се осъществява и на специалисти по медицински грижи под формата на курсове и по индивидуални програми.
- Центърът осъществява обучение и на пациенти и техни близки – индивидуално и в лекционни курсове.
- Центърът има значима научноизследователска дейност

ЕКСПЕРТНИЯТ ЦЕНТЪР Е ПРИЕТ ЗА ЧЛЕН НА ЕВРОПЕЙСКАТА РЕФЕРЕНТНА МРЕЖА ЗА РЕДКИ ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ (ENDO ERN)

Одобрение от м. август 2016 год. в следните работни групи:

- Вроден хипопитуитаризъм
- Хипофизни тумори
- Генетични ендокринни туморни синдроми

Сътрудничество

- С центрове в България:**
 - всички университетски ендокринни и неврохирургични клиники – София, Пловдив, Варна, Плевен, Стара Загора
- Международно сътрудничество** – поддържа се дългогодишно сътрудничество с водещи ендокринологични центрове в:
 - Белгия - Университетска болница на Лиеж (Centre Hospitalier Universitaire de Liege) ;
 - Италия –Университет Федерико II (Universita Federico II di Napoli), Неапол;
 - Франция –Университетска болница „Кошен“, Париж (Hôpital Cochin; Faculté de Médecine Paris-Descartes)
 - САЩ – Национален институт за здравето, Бетезда, Мериленд и др.

Благодаря за вниманието!

Голямо признание за нивото на научно-изследователската дейност на **центъра** е домакинството на 16-ия Конгрес на Европейската невроендокринологична Асоциация (16th Congress of the European Neuroendocrine Association) през септември 2014 год.



НАУЧЕН СИМПОЗИУМ NOVARTIS




- ▶ **НОВАРТИС – над 50 години глобален партньор в диагностиката и терапията на редки заболявания**
Д. Стоянов

НОВАРТИС – НАД 50 ГОДИНИ ГЛОБАЛЕН ПАРТНЬОР В ДИАГНОСТИКАТА И ТЕРАПИЯТА НА РЕДКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

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



Навлизване на технологичните компании в здравеопазването

2015-2025

NOVARTIS



Визията на Новartis България е да бъдем лидер в здравеопазването чрез предоставяне на цялостни иновативни решения в полза на пациентите и обществото

Лидер в областта на прецизната онкология

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

ПОДХОД КЪМ НАУЧНОИЗСЛЕДОВАТЕЛСКАТА И РАЗВОЙНА ДЕЙНОСТ

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

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

Терапевтични области

- Рак на гърдата
- Невроендокринни тумори
- Бъбречен карцином
- ГИСТ и Мекотъканни саркоми
- Акромегалия
- Болест на Кушинг
- Меланом
- Белодробен рак
- Комплекс Туберозна Склероза (КТС) – СЕГА и АМЛ
- Хронична миелоидна левкемия
- Таласемия
- Миелодиспластичен синдром
- Идеопатична тромбоцитопенична пурпура
- Хронична лимфобластна левкемия
- Мултиплен миелом

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

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

NOVARTIS

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

A STAGGERING 80% OF RARE DISEASES HAVE IDENTIFIED GENETIC ORIGINS

Sources: 1. GlobalGenes.org 2. NIBR
1 International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) October 2015. Rare Disease Terminology and Definitions—A Systematic Global Review. EURORDIS also makes reference to these figures in several documents.

NOVARTIS

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

PATIENTS WITH RARE DISEASES ARE CHILDREN

Смята се, че днес в ЕС има около 7000 различни редки заболявания, които засягат между 27 и 36 милиона души, от които 75% са деца


Sources: 1. GlobalGenes.org 2. NIBR
1 International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) October 2015. Rare Disease Terminology and Definitions—A Systematic Global Review. EURORDIS also makes reference to these figures in several documents.

NOVARTIS

Новартис 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



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.



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

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



ТОВА Е НОВАРТИС



Ние сме партньори със специалисти и организации по целия свят

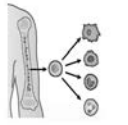
Защото само с общи усилия и работа ние може да постигнем голяма, значителна разлика по отношение ползите за пациентите и обществото.



Новартис в редките болести от 1963 година

Ние сме пионери в разработването на клетъчни и генни терапии

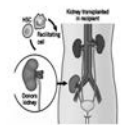
HSC835
На базата на стволови клетки



Индикации: Leukemias, Leukodystrophies, Hemoglobinopathies

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


FCR001
Клетъчна терапия



Индикации: Solid organ transplant


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

CTL019
Клетъчна терапия с изолирани Т клетки



Индикации: Leukemias, Lymphomas

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



Нашите партньорства помагат лекарствата ни да достигнат до 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 2016 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 труднолечими заболявания


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



В основата на нашия ангажимент: Непрекъснато постигане на по-добри резултати за пациентите


Нашият дълготраен ангажимент в редките болести е съсредоточен върху три ключови стълба:

- 1. Следваме науката**
- 2. Изграждаме партньорства**
- 3. Осигуряваме достъп до терапия на пациентите**




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 КТС



Към този момент, **~2,200+ ПАЦИЕНТИ** са въведени в регистъра в **31 СТРАНИ ПО СВЕТА.**



TOSCA – Глобален регистър за КТС

- Резултатите от TOSCA ще осигурят по-добро разбиране на естествената история на заболяването и ще улеснят развитието на по-добри стратегии за управление и наблюдение на пациенти с КТС.
- В допълнение, информацията, събрана от тази голяма група пациенти с КТС ще подпомогне бъдещи изследвания в тази област. TOSCA PASS
- Този мащабен международен регистър за изучаване КТС може да послужи като модел за насърчване на планирането на подобни регистри за други редки заболявания.

Национална конференция за редки заболявания и лекарства сираци**БЛАГОДАРЯ**

09. 09. 2016, Пловдив
Добромир Стоянов
Новартис

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 подобряването на резултатите от терапията при тези заболявания.



- Национални, регионални и европейски регистри по Акромегалия и Кушинг ERCUSYN
- Пациентски програми за психосоциална подкрепа
- ACRONIS study - European Pasireotide LAR Observational Study in Acromegaly treatment efficacy and safety outcomes

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.

СЕСИЯ 3

Диагностични и клинични новости при редките болести I

Модератори: Проф. Сабина Захариева

- ▶ **Пролактином при мъже**
А. Еленкова

- ▶ **Значими клинични проучвания, осъществени с използването на
електронната база данни на пациентите с акромегалия в България**
Е. Начев

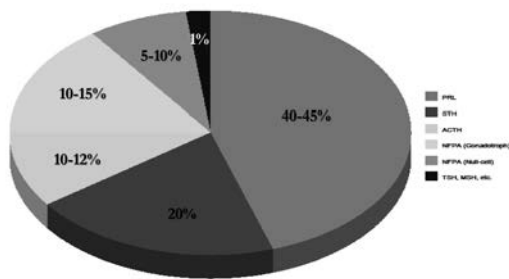
- ▶ **Вроген хипопитуитаризъм**
И. Узунова

- ▶ **Открихме ли правилната терапия на комплекс туберозна склероза**
М. Ристески

ПРОЛАКТИНОМ ПРИ МЪЖЕ

Атанаска Еленкова

Хипофизни тумори според хормоналната им продукция



Най-честият хормоносекретиращ тумор на хипофизата

Пролактиноми

- Честота – 1:10 000 население
- Най-чести при жени - 20 – 50 г.,
- Съотношение жени-мъже 10:1.
- 65% са микроаденоми
- 35% са макроаденоми, от които: 90% са при мъже
10% са при жени
- Малигнени пролактиноми – казуистика!

Фамилни синдроми, включващи хипофизни тумори

- McCune–Albright синдром (MAS) GNAS (20q13)
- Multiple endocrine neoplasia 1 (MEN1)- Menin (11q13)
- Carney complex (CNC)- PRKAR1A (17q24)
- MEN4 - Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B (CDKN1B, кодира p27, 12p13)
- FIPA - aryl hydrocarbon receptor (AHR)-interacting protein (AIP, 11q13, но различен от Menin!)

FIPA patients Familial Isolated Pituitary Adenoma



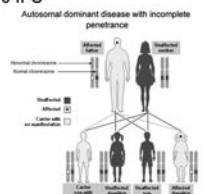
2006, Vierimaa – идентифицира първата мутация в AIP (11q13), кодиращ aryl hydrocarbon receptor- interacting protein 15–40% от фамилиите с FIPA ; 50% от случаите с IFS

Герминативни мутации

Автомозно-доминантно предаване
Непълна пенетрантност (30-100%)

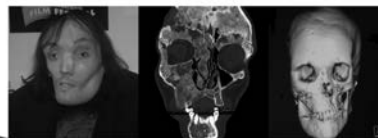
Хомогенни и хетерогенни FIPA

Предимно соматотропиноми и пролактиноми



McCune–Albright syndrome

- Синдромът засяга костите, кожата и ендокринни тъкани
- Класическа триада
 1. Ендокринна хиперфункция
 2. Полиостотична фиброзна дисплазия
 3. Унилатерални петна тип **café au lait**
- Подозира се когато има 2/3 критерия

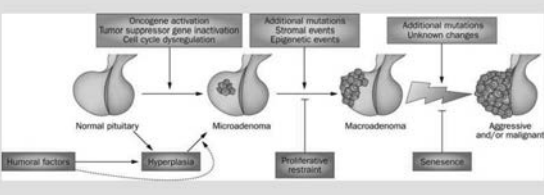


Генетика на хипофизните тумори

Генетичен фактор (мутация) - моноклонална пролиферация на аберантна клетка – в болшинството от случаите;

СПОРАДИЧНИ (95%) СОМАТИЧНИ МУТАЦИИ

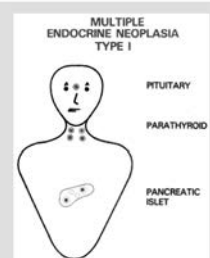
ФАМИЛНИ (5%) ГЕРМИНАТИВНИ МУТАЦИИ МОЗАИЦИЗЪМ



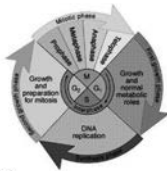
MEN 1

- Честота 0,2- 2/100 000 души.
- 11q13 (тумор-супресорен ген)
- Кодираща синтезата на менин (660 АК).
- MEN 1 – компоненти: “ЗР” тумори на хипофизата, паращитовидните жлези, панкреаса

По-рядко се срещат тумори на: дуоденума, тимуса /карциноми/, белия дроб, надбъбречните жлези, щитовидната жлеза, липоми.



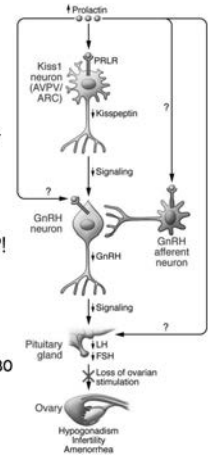
MEN 4



- ▶ Дължи се на мутации в гена CDKN1B (12 хромозома), кодиращ p27 - протеин, който е инхибитор на CDK(cyclin-dependent kinase)
- ▶ P27 е инхибитор на клетъчния цикъл, тъй като CDK регулира преминаването на клетките от G1 в S фаза
- ▶ P27 е туморен супресор, различен от типичните. P27 не показва соматични мутации при карциноми, но често е потиснат чрез посттранслационни механизми.

Kisspeptin – GnRH – PRL

- ▶ GnRH - пулсативна секреция; T_{1/2} ≈ 10 min. ХТ-ХФ портална система → гонадотрофи → LH и FSH
- ▶ PRL – негативна регулация на GnRH – потиска пулсативната секреция
GnRH-неврони - ниска експресия на PRL-R ?!
- ▶ Kisspeptin-неврони - ХТ; Висока експресия на PRL-R
Ефектът на PRL се осъществява на това ниво



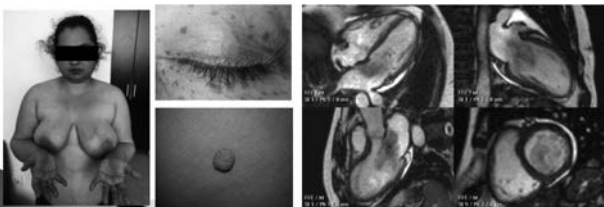
Комплекс на CARNEY

Dr. J.A. Carney - Mayo Clinic, 1985

Комбинация на:

- ▶ Ендокринопатия
- ▶ Пигментни петна по кожата
- ▶ Миксоми

- ▶ Primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD)
- ▶ АКТХ-независима форма на синдром на Cushing при 25% от болните
- ▶ Аденоми на хипофизата (соматотропином, пролактином, соматопролактином)
- ▶ Тиреоидни аденоми, карциноми



Клинична картина при мъже

- ▶ Намалено либидо (90% от случаите);
- ▶ Спермограми – нормални или с леки нарушения;
- ▶ Стерилитет –по-рядко
- ▶ Галакторея (10-20%); понякога гинекомастия
- ▶ Компресивен синдром:
 - главоболие,
 - стеснение на зрителните полета
 - хипопитуитаризъм
- ▶ Гигантски пролактиноми – много по-чести при мъжете!



Клинична картина при пролактином

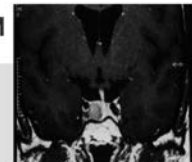
Съчетание от:

- ▶ Симптоми, свързани с хиперпролактинемията
- ▶ Симптоми, свързани с туморния растеж

Диагноза на пролактином

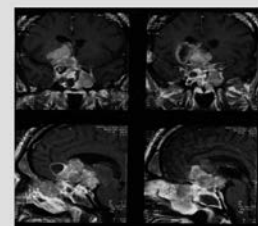
I. Лабораторна диагностика:

Пролактинът е стресов хормон!
Изисквания към вземането на кръв!



II. Образна диагностика:

MRT на ХТ-ХФ обл. с контраст



Лечение



Лечението 3 основни цели:

- ▶ 1. Възстановяване на гонадната функция;
- ▶ 2. Възстановяване на сексуалната функция;
- ▶ 3. Контрол и редукция на туморния обем.

Медикаментозното лечение е първоетапно средство при всички случаи на пролактином, особено при инвазивните макропролактиноми, при които очакваният успех от хирургична интервенция е малък
D₂-агонисти - средство на първи избор



Продължителност на медикаментозното лечение

Според последните препоръки към спиране на лечението може да се пристъпи след трайно нормализиране на ПРЛ нива и липса на аденом при визуализиращите методи за период от минимум 2 години.

При инвазивните макроаденоми лечението на практика е доживотно.

Хиперпролактинемичен хипогонадотропен хипогонадизъм

- ▶ **ОБРАТИМ** – след нормализиране на пролактиновите нива
- ▶ **НЕОБРАТИМ** – в резултат на прекъсване на ХТ-ХФ-регулация или деструкция на гонадотрофите – при инвазивни макроаденоми след ТСА или лъчетерапия.

Лечение на хиперпролактинемичен хипоорхидизъм

- ▶ Допаминови агонисти – продължително, не рядко доживотно лечение; високи дози за разлика от жените. Нормализирането на пролактина често се последва от нормализиране на тестостероновите нива
- ▶ Тестостеронови препарати – на втори етап, само в случай, че след трайно нормализиране на пролактиновите нива хипогонадизмът персистира
- ▶ Стимулация с гонадотропини при желание за потомство – при траен хипогонадотропен хипогонадизъм
- ▶ Фосфодиестеразни инхибитори - в случай, че персистира еректилната дисфункция, въпреки нормализирането на пролактиновите нива

Хирургично лечение

Хирургичното лечение е средство на втори избор при пролактином, тъй като успеваемостта е подобна на тази при медикаментозната терапия, но усложненията са сигнификантно по-чести /риноликворея, инсипиден диабет, менингит, хипопитуитаризъм/.

Индикациите за оперативно лечение са ограничени:

- ▶ Хипофизарна апоплексия (не всички случаи);
- ▶ Резистентност на лечението с допаминови агонисти;
- ▶ Непоносимост към допаминови агонисти;
- ▶ Изрично желание на пациента за оперативно лечение

Long-term outcome and complication rates in patients with macroprolactinomas treated with different therapeutic approaches: a comparative study of 184 patients*

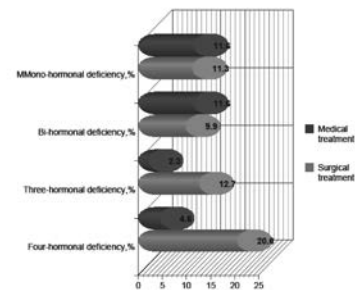
A.Elenkova¹, P.Petrosians², V.Vasilev¹, S.Zacharieva¹, A.Beckers²

| | Medical Treatment (n=43) | Surgical treatment (n=141) |
|--|--------------------------|----------------------------|
| Males/Females | 20/23 | 73/68 |
| Mean age at diagnosis [yr]; [range] | 39.4 [14 – 75] | 36.8 [14 – 79] |
| Tumor size [mm]; [range] | 18.7 [11 - 45] | 24.8 [11 – 70] |
| Mean PRL levels at diagnosis [mIU/l]ge | 23 401 | 79 252 |
| Invasive tumors, N, % | 19 (44.2%) | 90 (63.8%) |
| Chiasma compression, N, % | 25 (58.2%) | 98 (69.5%) |
| Hypopituitarism, N, % | 12 (27.9%) | 75 (53.1%) |
| Diabetes insipidus | 0% | 9 (6.4%) |

*2nd ENEA Workshop "Aggressive Pituitary Tumors", 1-3 Dec 2011, Munich, Germany

Long-term outcome and complication rates in patients with macroprolactinomas treated with different therapeutic approaches: a comparative study of 184 patients*

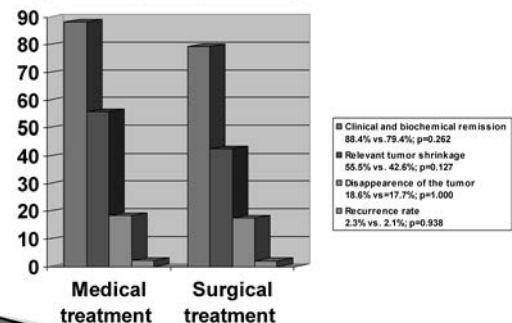
A.Elenkova¹, P.Petrosians², V.Vasilev¹, S.Zacharieva¹, A.Beckers²



*2nd ENEA Workshop: Aggressive Pituitary Tumors, 1-3 Dec 2011, Munich, Germany

Long-term outcome and complication rates in patients with macroprolactinomas treated with different therapeutic approaches: a comparative study of 184 patients*

A.Elenkova¹, P.Petrosians², V.Vasilev¹, S.Zacharieva¹, A.Beckers²



*2nd ENEA Workshop: Aggressive Pituitary Tumors, 1-3 Dec 2011, Munich, Germany

Лъчетерапия

Лъчетерапията е «терапия на отчаянието» при пролактином.

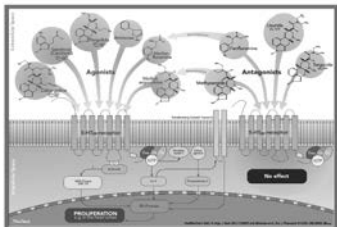
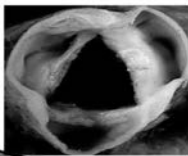
- ▶ От една страна, пролактиномите са слабо лъчечувствителни тумори.
- ▶ От друга страна, лъчетерапията често се последва от изява на хипопитуитаризъм, чиито риск прогресивно нараства с всяка следваща година след извършването ѝ.
- ▶ Други усложнения: увреда на зрителния нерв, риск от инсулт и вторични мозъчни тумори.

Индикации за лъчетерапия:

- ▶ Неуспех от комбинираното хирургично и медикаментозно лечение при агресивно, инвазивните макроаденоми
 - ▶ Малигнен пролактином

Проследяване на болните с пролактином

- ▶ Лабораторен контрол (1-ви месец; на 3 месеца)
- ▶ Офталмологичен преглед (с компютърна периметрия)
- ▶ Образна диагностика (МРТ с контрастна материя)
- ▶ Ехокардиография

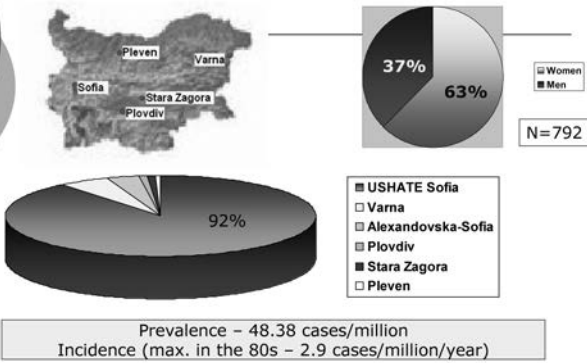


**Благодаря за
вниманието!**

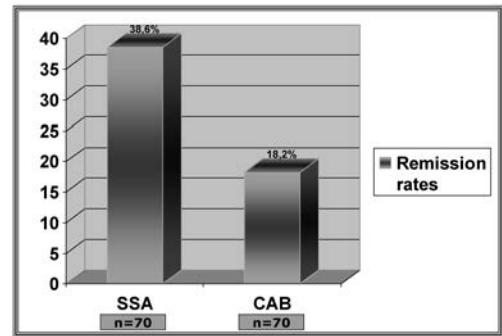
ЗНАЧИМИ КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ, ОСЪЩЕСТВЕНИ С ИЗПОЛЗВАНЕТО НА ЕЛЕКТРОННАТА БАЗА ДАННИ НА ПАЦИЕНТИТЕ С АКРОМЕГАЛИЯ В БЪЛГАРИЯ

Емил Начев

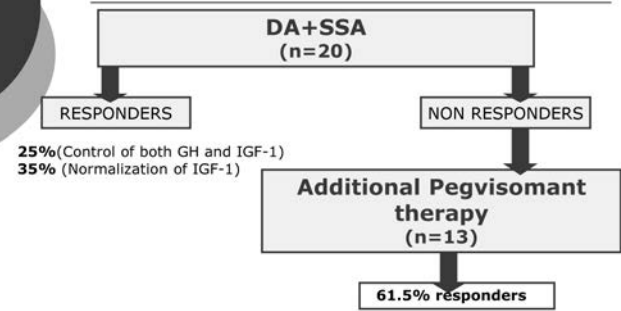
Bulgarian Acromegaly Database



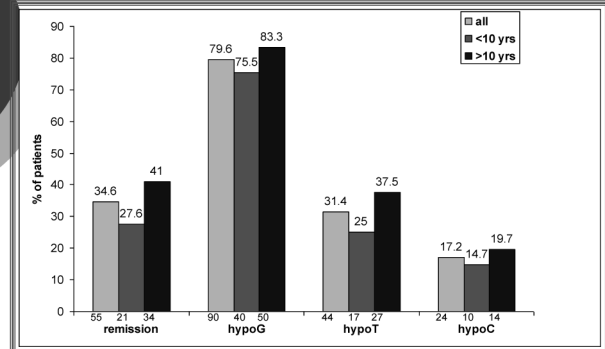
Octreotide Lar vs. Cabergoline monotherapy



Combination therapy



Radiotherapy (n=159; 30% of all patients)



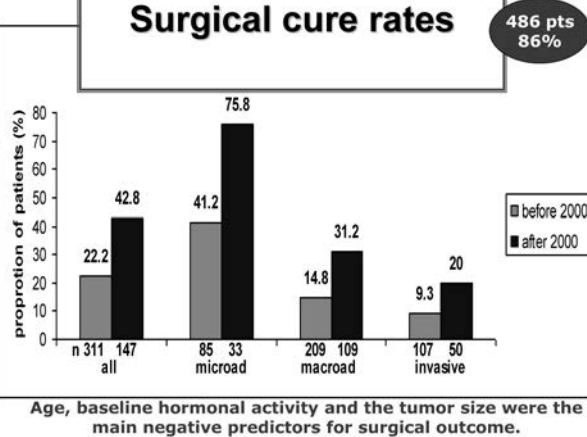
Treatment Outcome Results from the Bulgarian Acromegaly Database: Adjuvant Dopamine Agonist Therapy is Efficient in Less than One Fifth of Non-irradiated Patients

DOI 10.1055/s-0034-1389987
Exp Clin Endocrinol Diabetes 2015; 123: 66-71

534 patients

S. Vandeva, A. Elenkova, E. Natchev, G. Kirilov, D. Tcharaktchiev, M. Yaneva, K. Kalinov, M. Marinov, K. Hristozov, Z. Kamenov, M. Orbetzova, J. Gerenova, I. Tsinlikov, S. Zacharieva

Surgical cure rates



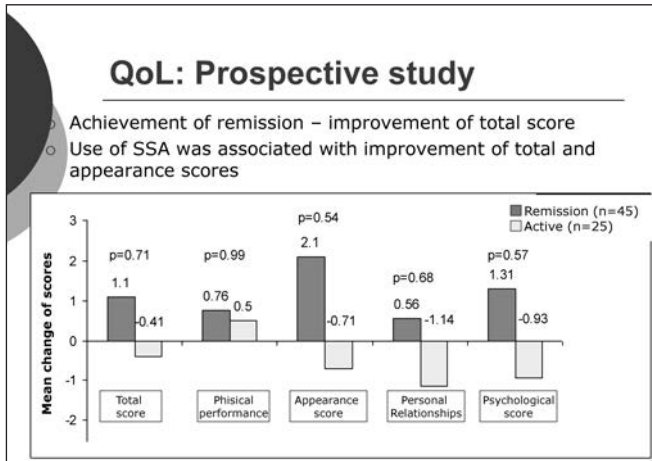
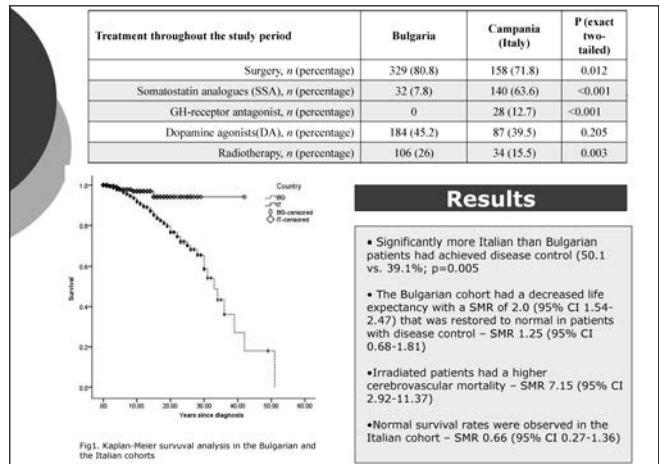
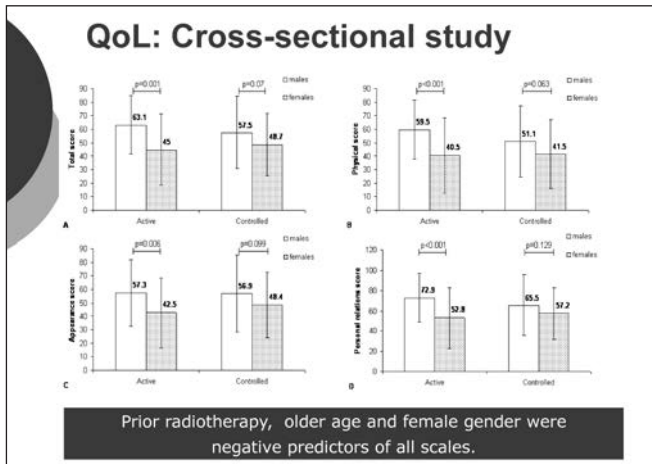
QoL in patients with acromegaly

AcroQoL questionnaire (Webb et al.) after cultural and linguistic adaptation in Bulgarian and approval from the original authors.

Cross-sectional study: 212 pts with acromegaly; age > 18 yrs; 100 pts - active acromegaly (26 of them were naive); 112 pts - biochemically controlled.

Exclusion criteria: severe cardiac disease, neoplasm or documented psychiatric disorder, pregnancy, lactation.

Prospective follow-up: 70 patients who had active disease at baseline; Re-evaluation during their regular follow-up stay at the hospital after being in remission for at least 6 months
Follow-up visit: 45 pts in remission; 25 pts with persistent disease activity



Conclusions

- Suboptimal biochemical control was associated with higher mortality in the Bulgarian cohort
- Modern treatment options that induce a strict biochemical control and reduce the necessity of radiotherapy might influence the life expectancy
- Other factors, possibly management of comorbidities, could contribute to survival rates

Clinical Study A. Colao and others Mortality of acromegaly and treatment 171-2 263-273

Could different treatment approaches in acromegaly influence life expectancy? A comparative study between Bulgaria and Campania (Italy)

Annamaria Colao, Silvia Vandeva¹, Rosario Pivonello, Ludovica Francesca Stella Grassio, Emil Nachev², Renata S Auricemma, Krasimir Kalinov³ and Sabina Zacharova⁴

Correspondence should be addressed to A. Colao Email: colao@unife.it

Society for Endocrinology **ENDOCRINE-RELATED CANCER**

HOME ABOUT | ACCEPTED MS | NEW ARTICLES | ARCHIVE | FREE REVIEWS | ALERTS | RSS | SUBSCRIBE | SILENT | HELP | CONTACT

CrossMark Select Language

RESEARCH

Clinical and genetic characterization of pituitary gigantism: an international collaborative study in 208 patients

Liliya Rostomyan¹, Adrian F Daly², Patrick Petrossians, Emil Nachev¹, Anurag R Lila², Anne-Lise Lecoq^{1,4,5}, Seatriz Lecumberri⁶, Giampaolo Trivellini⁷, Roberto Salvatori⁸, Andreas G. Moraitis⁹, Ian Holdaway⁹, Dianne J Kranenburg – van Klaveren¹⁰, Maria Chiara Zatelli¹¹, Nuria Palacios¹², Cecile Nivierres¹³, Margaret Zacharin¹⁴.

Design: retrospective, multicenter, international study including 208 pts with pituitary gigantism due to GH excess

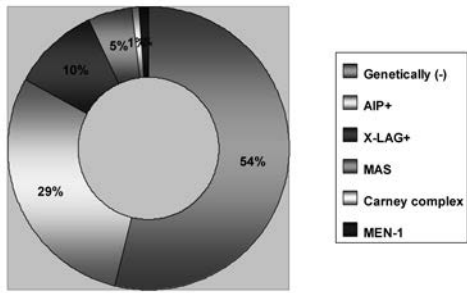
Patients' characteristics

| | Bulgaria | Campania (Italy) | P (exact two-tailed) |
|--|--------------------------|-------------------------|----------------------|
| N | 407 | 220 | |
| Females | 268 (65.8) | 112 (50.9) | <0.001 |
| Mean age on diagnosis (yrs) | 41.8±11.34 | 43.1±13.32 | 0.22 |
| Median baseline GH levels (µg/l) | 21.5 (0.3-100.0) | 23.0 (0.5-370) | 0.23 |
| Median baseline IGF-1 levels (U/LN) | 2.7 (0.72-7.26) (n=56) | 2.0 (0.5-6.37) (n=184) | 0.001 |
| Duration from diagnosis | 13.73±8.6 | 11.24±7.34 | <0.001 |
| Years b/w symptoms and treatment | 9.3±5.4 | 8.6±6.96 | 0.176 |
| Number of deceased pts | 71 | 7 | <0.001 |
| Macroadenomas, n (percentage) | 291/400 (72.5) | 175 (79.6) | 0.16 |
| Diabetes, n (percentage) | 106/393 (27) | 47 (25.9) | 0.184 |
| Cancer, n (percentage) | 26 (6.3) | 10 (4.5) | 0.375 |
| Mean follow-up (yrs) | 9.9±8.5 | 8.3±6.2 | 0.014 |
| Hypopituitarism of at least one axis, n, % | 87/356 (24.4) | 43 (19.5) | 0.182 |
| Median final GH levels (µg/l) | 3.33 (0.05-50.0) | 1.9 (0.1-63.0) | <0.001 |
| Median final IGF-1 levels (U/LN) | 0.94 (0.05-5.06) (n=237) | 0.74 (0.1-4.69) (n=188) | 0.006 |

Results:

- Median onset of rapid growth was 13 years
- Macroadenomas in 84%; Extrasellar expansion – 77%; Invasive growth – 54%
- Biochemical control was achieved in 39% of pts during long-term follow-up
- Pituitary gigantism patients are characterized with male predominance and large, difficult-to-control tumors

Genetical analysis – results:



Thank you for your attention!

ВРОДЕН ХИПОПИТУИТАРИЗЪМ

Ивайла Узунова

Клинична изява

Зависи от броя и вида на засегнатите хормони

- **Изолирани** (монотропни) **дефицити** – мутации в гените, отговорни за синтеза и секрецията на съответния хормон
- **Множествен тропен дефицит** – нарушения в ембрионалното развитие на хипоталамо-хипофизарния комплекс, които от своя страна са свързани с дефекти в гените, кодиращи различни транскрипционни фактори

Хипопитуитаризъм

Заболяване, характеризиращо се с намалена или липсваща секреция на преднохипофизарни хормони поради засягане на функционалните структури на аденохипофизата или поради увреда на хипоталамични центрове, секретирани рилизинг хормони.

Класификация:

- Според нивото на лезията - **първичен** (хипофизарен) и **вторичен** (хипоталамичен)
- Според времето на поява – **вроден** и **придобит**
- Според протичането – **органичен** (хроничен) и **функционален** (транзиторен)
- Според броя на засегнатите хипофизарни оси – **парциален** и **тотален** (панхипопитуитаризъм)
- Според тежестта – **латентен** и **манифестен**

Дефицит на растежен хормон

- **Хипофизарен нанизъм**
- **Най-често срещаният** изолиран тропен дефицит
- **Момчета > момичета**
- **Спорадичен или фамилен** (автозомно-рецесивен, автозомно-доминантен, X-свързан); **идиопатичен**
- **Дефицит на инсулиноподобни растежни фактори или рецепторна резистентност** към тях с нормална или повишена секреция на РХ
- **Биологично неактивен РХ** – радиоимунологично показва нормални нива; big или big-big РХ

Вроден хипопитуитаризъм - етиология и честота

Увреждания, засягащи всички етапи в **синтеза, секрецията и действието на тропните и рилизинг хормоните**, както и всички **интраутеринни и перинатални нарушения в хипоталамо-хипофизната област** и свързаните мозъчни структури

Честота – между 1:3000 и 1: 4000 раждания

Дефицит на растежен хормон (2)

В кърмаческа и ранна детска възраст:

- Нормална или леко **намалена дължина при раждането**
- Постепенно **забавяне на растежната скорост** след 6-12-месечна възраст; по-очевидно след 2-рата година
- **Изоставане в костното развитие** (дисоциация между костната и календарната възраст); **микрогнатия**
- **Мускулна слабост и хипотония**
- Склонност към **хипогликемии** (засилва се при съпътстващ АКТХ дефицит)

Вроден хипопитуитаризъм – етиологични фактори

- **Структурни аномалии:** хипо- или аплазия на хипофизата; агенезия на инфундибулума; септо-оптична дисплазия и др.
- **Дефекти в гените за съответните хормони:** GH I; FSH β , LH β , TSH β ; POMC
- **Генетични дефекти в транскрипционните фактори:** PROP-1; PIT-1; HESX-1; LHX3/4
- **Рецепторни и пострецепторни дефекти:** РХ; РХРХ; Г α РХ; КРХ; ТРХ
- **Генетични синдроми:** Kallmann; Prader-Willi; Lawrence-Moon-Biedl
- **Перинатални причини:** седалищно предлежание; раждане в асфиксия; многоплодна бременност; недоносеност; прилагане на форцепс/вакуум; интраутеринна инфекция
- **Идиопатичен** – моно- или бихормонален; транзиторен; хипоталамичен

Дефицит на растежен хормон (3)

В детска и юношеска възраст:

- **Пропорционално нисък ръст** (хипофизарно джудже)
- **Грацилен скелет;** малки околоносни кухини; къси метатарзални и метатарзални кости
- **Висцерохипоплазия**
- **Кукленско лице и тънък глас**
- **Наднормено тегло**
- **Забавено полово развитие; микропенис** (особено при придружаващ гонадотропен дефицит)
- **Нормално умствено развитие**

Дефицит на растежен хормон (4)

В т.нар. преходна възраст (transition age):

- Трудно определяма при подрастващите с ДРХ
- Преценка на секреторните резерви по отношение на РХ и необходимостта от продължаване на субституиращото лечение
- Извършва се при достигане на окончателният ръст и след преустановяване на заместващото лечение за най-малко 1 месец
- При изолирания идиопатичен ДРХ **нерядко** функцията на соматотрофите се възстановява
- Повторно изследване не се налага при доказан панхипопитуитаризъм, генетичен, структурен или друг необратим дефект в областта хипоталамус-хипофиза

Гонадотропен дефицит (2)

- **Инфантилен вид**
- Липса на **първични и вторични полови характеристики**
- Забавяне в затварянето на **костните растежни зони**
- Дисоциация между **костната** и календарната **възраст**
- Постепенно развитие на **евнухоидни пропорции** (при липса на ДРХ)
- **Инфертилитет и намалено либидо**
- **Жени** – аменорея, диспареуния
- **Мъже** – еректилна дисфункция
- **Остеопороза и ранна атеросклероза**



Тиреотропен дефицит

- **Рядък**
- **Намалена секреция на ТРХ** от хипоталамуса
- **Забавяне на растежа**
- **Клиника, подобна на първичния хипотиреоидизъм, но...**
 - По-леко протичане
 - По-слабо изразени микседематозни промени
 - По-слабо засягане на интелекта; олигофрения при късно започване на заместващо лечение



Кортикотропен дефицит

- **Много рядък**
- Нарушение в **освобождането на АКТХ** или нарушена **секреция на КРХ**
- **Хипогликемия** като първа изява
- **Клиника като при първичния хипокортицизъм, но...**
 - По-рядко водно-електролитни нарушения
 - Липса на хиперпигментации
- **Намалено окосмяване по андроген-зависимите зони**

Гонадотропен дефицит

- **Вторият по честота** изолиран дефицит
- **Хипоталамични** (дефицит и на двата гонадотропни хормона) и **по-рядко хипофизарни нарушения**
- **Синдром на Kallmann** – дефицит на ГнРХ, комбиниран с увреждане на обонянието; дължи се на дефект в развитието на хипоталамуса
- **Изолирани дефицити на ЛХ и ФСХ**

Други хормонални нарушения

- **Инсипиден диабет**
 - При хипоталамична увреда или процеси, засягащи инфундибулума; може да бъде замаскиран от съпстващ кортикотропен дефицит
- **Пролактинова секреция**
 - **Намалена:** при тежко засягане на хипофизата и разрушаване на лактотрофите
 - **Повишена:** при прекъсване на инхибиторния допаминергичен контрол от хипоталамуса

Заклучение

Вроденият хипопитуитаризъм е **хетерогенно заболяване**, което се характеризира с

- **повишена смъртност**, най-вече от сърдечно- и мозъчно-съдови инциденти
- изисква **ранна диагностика и комплексен терапевтичен подход**, целящ не само подобряване качеството на живот, но и редуция на васкуларния риск,
- както и **стриктно проследяване от ендокринолог, най-често доживотно**, предвид предимно необратимия характер на нарушенията.

**БЛАГОДАРЯ ЗА
ВНИМАНИЕТО!**

ОТКРИХМЕ ЛИ ПРАВИЛНАТА ТЕРАПИЯ НА КОМПЛЕКС ТУБЕРОЗНА СКЛЕРОЗА

Милан Рустеску

overview

- TSC in general
- Genetics / cellular signaling
- mTOR inhibition
- Clinical experience with mTOR inhibitors
- Unanswered questions

Background

- cortical tubers - Désiré-Magloire Bourneville 1880;
- The triad of Oscar Vogt 1903 – facial changes, seizures, mental retardation
- 1979 Manuel Rodriguez Gomez – major and minor diagnostic criteria



• **2008 J. Jozwiak – every fetal cardiac RM is associated to TSC! There are no fetal cardiac RM outside of TSC!**

The Major Features

- facial angiofibromas or forehead plaque
- nontraumatic unguual or periungual fibroma
- hypomelanotic macules (more than three)
- shagreen patch (connective tissue nevus)
- cortical tuber¹
- SEN
- SEGA
- retinal nodular hamartomas
- cardiac rhabdomyoma
- LAM²
- renal AML
- Cardiac fetal rhabdomyoma

The Minor Features

- multiple randomly distributed pits in dental enamel
- hamartomatous rectal polyps²
- bone cysts²
- cerebral white matter radial "migration tracts"¹
- gingival fibromas
- nonrenal hamartoma³
- retinal achromic patch
- "confetti" skin lesions
- multiple renal cysts³

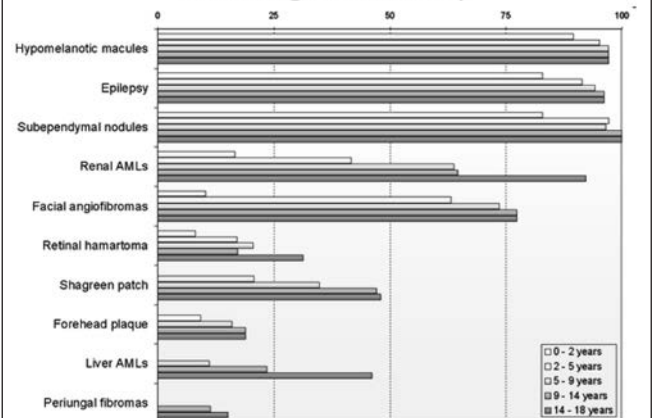
Definite – Either two major features or one major feature plus two minor features.
Probable – One major plus one minor feature.
Suspect – Either one major feature or two or more minor features.

¹When cerebral cortical dysplasia and cerebral white matter migration tracts occur together, they should be counted as one rather than two features of TSC.

²When both LAM and renal AML are present, other features of TSC should be present before a definite diagnosis is made.

³Histologic confirmation is suggested.

Pathologic variability

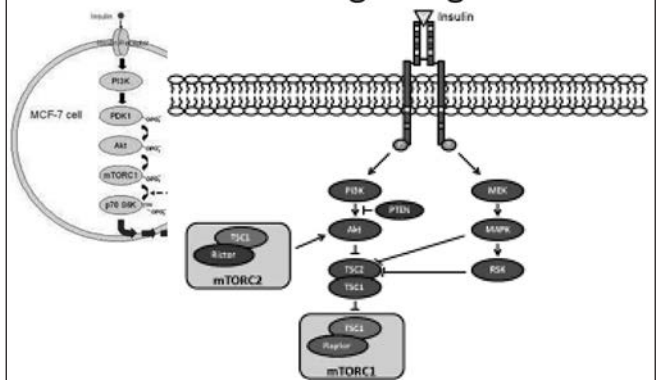


Genetics / epigenetics?

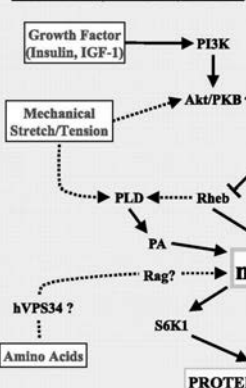
- multisystem genetic disorder with an autosomal dominant pattern of inheritance
- Two causative genes have been identified:
 - TSC1, located on chromosome 9q34, encodes an 8.6 kb transcript of which 4.5 kb of the 3' region is untranslated. It consists of 21 exons with a coding region of 3.5 kb encoding a 130kDa protein, hamartin, which contains an extended coiled-coil domain but otherwise with no significant homology to proteins of known function.
 - TSC2, located on chromosome 16p13.3, contains 41 exons encoding a 5.5 kb transcript with several alternatively spliced exons. The product, protein called tuberlin, has a sequence of 1807 amino acids showing significant homology to the Rap1GAP protein over a 200 amino acid region near the C-terminus.
- Both proteins form a ubiquitous intracellular complex (the TSC complex).
- A third gene (putative TSC3) may also be present at chromosome 12q22-24.1, which is closely related to three enzymes including phenylalanine hydroxylase (12q2224).
- methylation in the TSC2 promoter might cause loss of tuberlin expression in TSC2 cells and the TSC pathogenesis might be related to an epigenetic lesion.

(E. Lesma, S. Ancona, S Sirchia, V. Grande 2009)

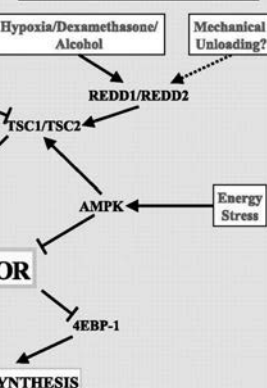
mTOR signaling

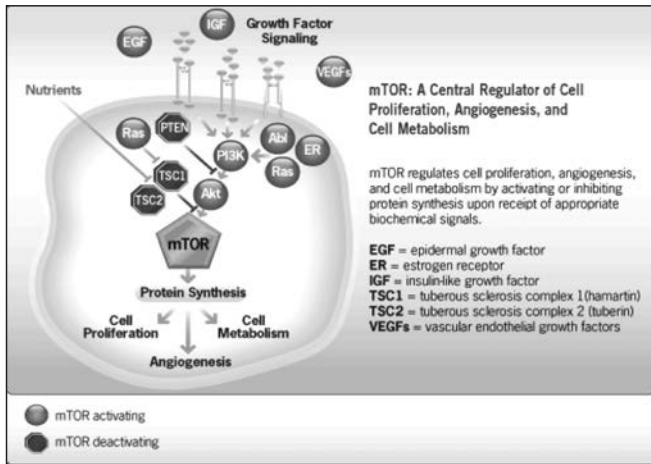


Positive Regulators of mTOR



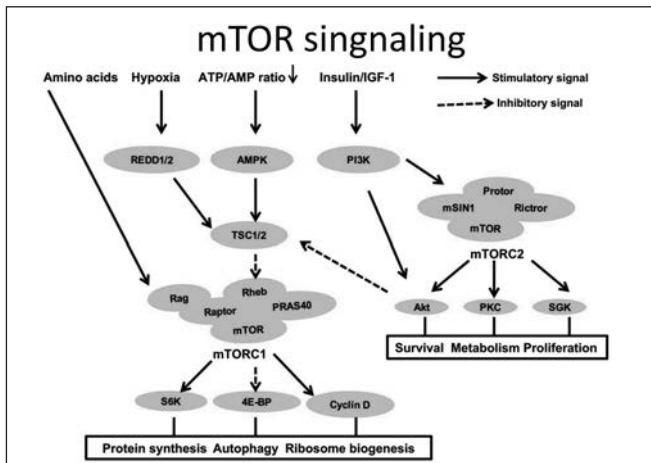
Negative Regulators of mTOR





Failure of parkin-dependent ubiquitin proteasome mediated protein degradation pathway might be a mechanism in the neurodegeneration process during TSC.

- Parkin – protein, in humans is encoded by the *PARK2* gene.
 - Mutations in this gene are known to cause a familial form of Parkinson's disease - **autosomal recessive juvenile Parkinson disease**.
 - How does loss of function of the parkin protein lead to dopaminergic cell death? Parkin helps degrade one or more proteins toxic to dopaminergic neurons.
 - Brain TSC cortex has decrease parkin-mediated ubiquitination activity as compared to the cortex of age-matched control subjects. The E3 ligase activity of parkin as measured by ubiquitination is **totally lost in TSC brain lesions**.
 - **Failure of parkin-dependent ubiquitin proteasome mediated protein degradation pathway might play role in the neurodegeneration process during TSC.**
- S. Lewiz-Habib, M. Siddiqui and S. Z. Imam 2009



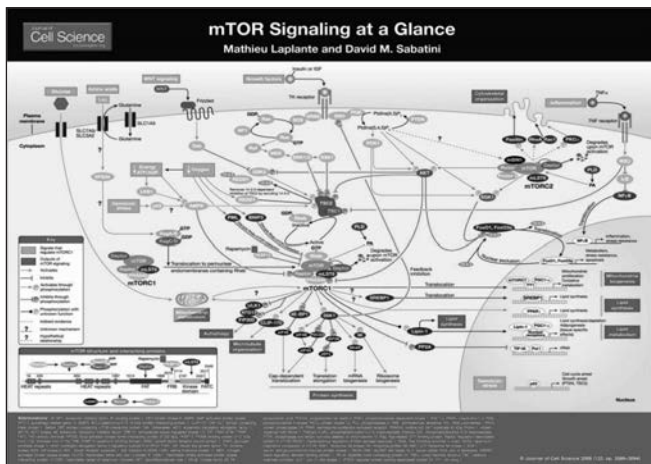
mTOR inhibition

- Extended even low doses inhibit also mTORC2 - (riCTOR subunit) - time and concentration dependent (A. Akcakanata, G. Singha, M. Hunga, and F. Meric-Bernstama)
- Reversal of learning deficits in a Tsc2+/- mouse model (D. Ehninger, S. Han, C. Shilyansky, Yu Zhou, W. Li, D. Kwiatkowski, V. Ramesh & A. Silva 2008)
- brief treatment with rapamycin in adult mice rescues not only the synaptic plasticity, but also the behavioral deficits in this animal model of TSC.

Reversing Neurodevelopmental Disorders in Adults

Dan Ehninger,¹ Weidong Li,¹ Kevin Fox,² Michael P. Stryker,³ and Alcino J. Silva^{1,*}
¹Departments of Neurobiology, Psychiatry and Biobehavioral Sciences, Psychology and the Brain Research Institute, University of California, Los Angeles, 695 Charles Young Drive South, Los Angeles, CA 90095-1781, USA
²Cardiff School of Biosciences, Cardiff University, Museum Avenue, Cardiff CF10 3US, UK
³Department of Physiology, W.M. Keck Foundation Center for Integrative Neuroscience, University of California, San Francisco, San Francisco, CA 94143-0444, USA
 *Correspondence: silva@ucla.edu
 DOI 10.1016/j.neuron.2008.12.007

Abnormalities in brain development, thought to be irreversible in adults, have long been assumed to underlie the neurological and psychiatric symptoms associated with neurodevelopmental disorders. Surprisingly, a number of recent animal model studies of neurodevelopmental disorders demonstrate that reversing the underlying molecular deficits can result in substantial improvements in function even if treatments are started in adulthood. These findings mark a paradigmatic change in the way we understand and envision treating neurodevelopmental disorders.



Our experience with everolimus

- The earlier start, the better results (tumor decrease in SENs, in LAM, AML and FAF complete responses)
- No experience with prenatal administration
- Life-long therapy (prompt recurrence after interruption of the therapy, intermittent administration acceptable)
- Very potent antiepileptic effect in TSC
- Tolerance to immunosuppressive adverse effect
- Dose – dependent response
- No resistance observed

Genetics

Why TSC2 is clinically worst than TSC1 mutation?

(P. Geraghty, P. Sankarasharma, T. Shiomi, K. Chada, J. D'Armierto 2009)

- TSC - widespread development of benign hamartomas, often of mesenchymal origin (heart, skin, kidney, lung, liver, spleen, pancreas, bone and brain).
- **High mobility group A2 (HMGA2)** is an architectural transcription factor and is primarily expressed in the undifferentiated mesenchyme.
- HMGA2 is misexpressed in benign mesenchymal tumors (leiomyoma)
- **HMGA2 is also misexpressed in pulmonary LAM,**
- HMGA2 is not expressed into normal tissue, but is misexpressed in tumor tissue derived from all of the organs that exhibited tumors in TSC.
- **Activation of HMGA2 is necessary in the TSC2-associated tumorigenesis pathway.**

Are we hitting the right target?

- Y
- We have to introduce more accurate ubiquitination
- We have to introduce immune modulation

Unanswered questions?

- Are dual PI3K/mTOR or PTEN/mTOR or Akt/mTOR better than simple mTOR inhibition?
- Can we replace lesions with normal wild type cells after eventual apoptosis of the mutant cells?
- Can we restore synaptic plasticity?

| Group | Selectivity | Compound/company/route of administration | Main features(a) | Ongoing trials in | |
|------------------|---------------|--|---|---|--------------------------------------|
| Pan-class I | Class I PI3K | GDC-0941 (Ifovia/Genentech) oral | Proved able to synergize with different agents (e.g., rapamycin, docetaxel, HER-targeting agents) | Breast, NHL, NSCLC | |
| | | BKM120 (Novartis) oral | Prove ability to penetrate the blood brain barrier | Breast, colorectal, endometrial, GIST, leukemia, melanoma, NSCLC, pancreatic, RCC, transitional cell carcinoma, squamous cell carcinoma of the head and neck | |
| | | P3996 (Oncothyreon) oral | Proved able to synergize with chemotherapy, radiation, and targeted agents (e.g., EGFR inhibitors) | Colorectal, glioblastoma, NSCLC, squamous cell carcinoma of the head and neck | |
| Isoform-specific | PI3K α | GDC-0032 (Ifovia/Genentech) oral | Sparing the β -isoform of PI3K, it may reduce some undesired adverse events, e.g., metabolic abnormalities | Different solid cancers | |
| | | PI3K β | GSK2636771 (GSK) oral | Studied especially in patients whose tumors lack PTEN expression | Different solid cancers |
| | | PI3K γ and δ | IPN-145 (Infinity) oral | Since PI3K γ and δ isoforms are preferentially expressed in leukocytes, where they have distinct and non-overlapping roles in key cellular functions (e.g., cell proliferation, differentiation, migration, and immunity) it may be particularly active in hematological malignancies (as well as in inflammatory diseases) | Different hematological malignancies |
| Dual PI3K/mTOR | PI3K and mTOR | PI3K δ | CAU-101 (Gilead sciences) oral | Since PI3K δ is preferentially expressed in hematological malignancies, furthermore, the targeted inhibition of PI3K δ is designed to preserve PI3K signaling in normal cells | AML, CLL, HL, NHL, multiple myeloma |
| | | NVP-BE225 (Novartis) oral | This drug also potently inhibits ATM and DNA-PKcs, the two major kinases responding to ionizing radiation-induced DNA double-strand breaks, resulting in significant attenuation of double-strand breaks repair. May thus be developed as a radiosensitizer. Also the first PI3K inhibitor to enter clinical trials, in 2006, issues in its bioavailability are presently hampering its development | Breast, RCC | |

NHL, non-Hodgkin's lymphoma; NSCLC, non-small cell lung cancer; GIST, gastro-intestinal stromal tumor; RCC, renal cell carcinoma; AML, acute myeloid leukemia; CLL, chronic lymphocytic leukemia; HL, Hodgkin's lymphoma

Table 4 PI3K inhibitors undergoing development

| Compound | Company | Selectivity | Stage of clinical development |
|------------------------|-------------|-------------------|-----------------------------------|
| AR245408 (XL147) | Sanofi | Pan PI3K | Phase I |
| AZD6482 | AstraZeneca | PI3K beta | Phase I |
| BAY 80-6946 | Bayer | Pan PI3K | Phase I |
| BEZ235 | Novartis | PI3K/mTOR | Phase I, Phase II |
| BGT226 | Novartis | PI3K/mTOR | Phase I/II |
| BKM120 | Novartis | Pan PI3K | Phase I, II, III in breast cancer |
| BYL719 | Novartis | PI3K-alpha | Phase I |
| GDC-0032 (Taselisib) | Genentech | PI3K | Phase I (Netherlands) |
| GDC-0941 | Genentech | PIK3 alpha, delta | Phase I/II |
| GDC-0980 | Genentech | PI3K/mTOR | Phase II |
| GSK2126458 | GSK | PI3K/mTOR | Phase II |
| GSK2636771 | GSK | PI3K beta | Phase I/IIa |
| LY3023414 | ElLilly | PI3K alpha/mTOR | Phase I |
| MLN 1117 | Milenium | PI3K-alpha | Phase I |
| ONC-01910 (Rigosertib) | Onconova | PI3K/AKT | Phase I, Phase II (ovarian) |
| PF-04691502 | Pfizer | PI3K/mTOR | Phase II |
| PF-05212384 (PKI-587) | Pfizer | PI3K/mTOR | Phase I, Phase II |
| PX-866 | Oncothyreon | PI3K alpha, gamma | Phase I/II |
| SAR245409 (XL765) | Sanofi | PI3K/mTOR | Phase II |
| VS-5584 | Verastem | PI3K/mTOR | Phase I |

НАУЧЕН СИМПОЗИУМ GLAXOSMITHKLINE

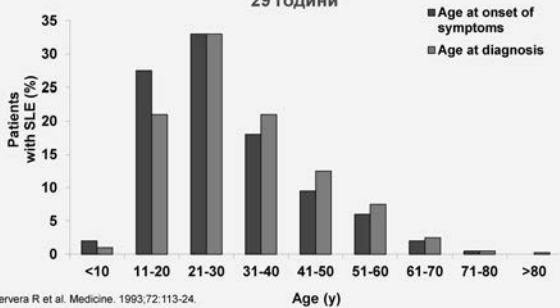
- ▶ **Системен лупус еритематозус (SLE)**
Р. Стоилов

СИСТЕМЕН ЛУПУС ЕРИТЕМАТОЗУС (SLE)

Румен Стоилов

SLE засяга предимно жени в детородна възраст

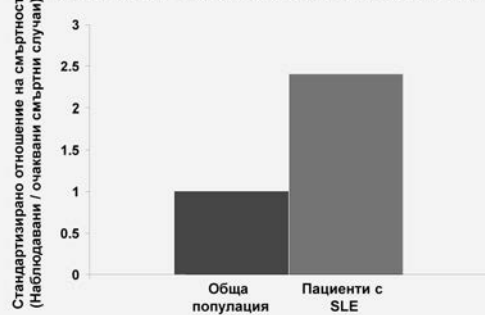
Проектът Euro-Lupus анализира 1000 пациенти със SLE: 91% са жени със средна възраст на първа поява на симптоми 29 години



Cervera R et al. Medicine. 1993;72:113-24.

Пациентите с SLE имат по – висок риск от смъртност в сравнение с общата популация

Рискът от смъртност по всякакви причини е 2.4 пъти по – висок в SLE кохортата (N=9547) в сравнение с общата популация



Bernatek S et al. Arthritis Rheum. 2006;54:2550-7

Патогенеза на SLE



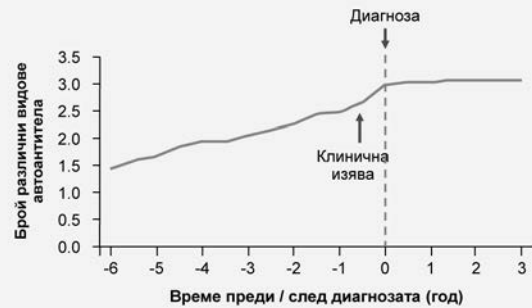
Adapted from Mok CC et al. J Clin Pathol. 2003;56:481-90

Патогенетични автоантитела при SLE

| Антиген специфични | Честота (%) | Основно клинични ефекти |
|--------------------|-------------|--|
| dsDNA | 70–80 | Бъбречно и кожно засягане |
| Nucleosomes | 60–90 | Бъбречно и кожно засягане |
| Ro/SSA | 30–40 | Бъбречно, кожно засягане, проблеми със сърдечносъдовата система на плода |
| La/SSB | 15–20 | Проблеми със сърдечносъдовата система на плода |
| Sm | 10–30 | Бъбречно засягане |
| NMDA receptor | 33–50 | ЦНС засягане |
| Phospholipids | 20–30 | Тромбози, спонтанни аборти |
| α-Actinin | 20 | Бъбречно засягане |
| C1q | 40–50 | Бъбречно засягане |

Adapted from Rahman A et al. N Engl J Med. 2008;368:929-39

Акумулиране на автоантителата при SLE



Arbuckle MR et al. N Engl J Med. 2003;349:1526-33.

SLE оценка на обостренията

- Индекс на обостренията SELENA-SLEDAI SLE (flare index)¹
 - Индекс на болестната активност и PGA
 - Лек/умерен: ≥ 3 до ≤ 12 точки в SLEDAI и ≥ 1 до ≤ 2.5 точки в PGA
 - Тежък: > 12 точки в SLEDAI и > 2.5 точки в PGA
 - Възможни болестни ситуации, които индексите биха пропуснали
 - Нови/влошаващи се специфични симптоми
 - Промени в терапията
 - Увеличена доза преднизон, добавяне NSAID, нов имunosупресор, хоспитализация
- BILAG^{1,2}
 - Малко обостряне: нов B скор (от предишен скор C, D или E)
 - Голямо обостряне: нов A скор

1. Petri M et al. Lupus. 1999;8:685-91. 2. Gordon C et al. Rheumatology. 2003;42:1372-9.

SLE индекси на активност на болестта

| | BILAG | SLEDAI | SLAM |
|---------------------------------------|---|--|---|
| Брой показатели | 86 | 24 | 30 |
| Брой органи / системи | 8 | 9 | 9 |
| Период на оценка | 28 дни | 10 дни | 28 дни |
| Обективно/Субективно | И двете | Обективно | Субективно |
| Остойнестени променливи | Не | Да | Да |
| Оценка тежестта на органино засягане | Да | Не | Да |
| Имунологични променливи | Не | Да | Не |
| Актуализация | BILAG 2004 | SELENA SLEDAI SLEDAI-2K* | SLAM-R |
| Дефиниция на обостряне | Да | Да (SELENA) | Не |
| Относителност към клинични проучвания | Тежестта на индивидуалните оценки варира според подобренето или влошаването на органите | Глобален скор на тежест, който не регистрира динамиката в органното засягане | Трудно отдиференцира множество леки по тежест промени от една тежка |

*SLEDAI-2K may now be used to describe disease activity over the previous 30 days.
1. Griffiths B et al. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2005;19:685-708. 2. Ramsey-Goldman R et al. Arthritis Rheum. 2003;49:5225-33. 3. Isenberg DA et al. Rheumatology. 2005;44:320-4. 4. Isenberg DA et al. Lupus. 2003;12:46-54.

SRI цели – клинично значимо подобрение

- SLE е комплексно заболяване с многоорганно засягане
- Няма единна общоприета стандартна скала за оценка на болестната активност при SLE
- SRI е композитна крайна оценка, която обединява предимствата на три често използвани скали/индекси
- SRI удостоверява подобрението в активността на болестта при отчитане липсата на влошаване по органи/системи, така отразява реалното подобрение на пациента

1. Navarra S et al. ACR 2009. Abstr LB1. 2. Furie RA et al. Arthritis Rheum. 2009;61:1143-51.

Таргетни терапевтични подходи при лечение на SLE

Figure 4. Targeted Therapeutic Approaches in Systemic Lupus Erythematosus. This simplified diagram, which is based on our increased understanding of the immunologic events thought to occur in lupus, indicates the targets of current therapeutic interventions. APC denotes antigen-presenting cell, BlyS B-lymphocyte stimulator, CTLA-4-Ig cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 IgG1, and TACI-Ig transmembrane activator and CAML interactor immunoglobulin (CAML denotes calcium modulator and cyclophilin ligand).

Rahman A, Isenberg D. NEJM 2008; 358:929-39.

Лечение на SLE – варира според индивидуалното засягане и тежест

| Клас | Медикамент | Тежест на болестта | |
|-----------------------------------|---|---|---|
| | | Лека | Тежка |
| Топикални слънцезащитни препарати | Слънцезащитни препарати с фактор ≥ 15 | ✓ | |
| НСПВС (NSAIDs) | Ibuprofen | ✓ | |
| Антималарии | Hydroxychloroquine | ✓ | |
| Имуносупресори/ Цитостатици | Azathioprine, MMF, cyclophosphamide, methotrexate, chlorambucil | | ✓ |
| | IV gamma globulin | | ✓ За тежък SLE без бъбречно засягане |
| Глюкокортикоиди (KC) | Prednisone | ✓ Топикални и орални KC в ниски дози | ✓ Високи дози KC (IV, орални); евент в комбинация с имуносупресори |

1. ACR Ad Hoc Committee on SLE Guidelines. Arthritis Rheum. 1999;42:1785-96. 2. Kalunian K, Merrill JT. Curr Med Res Opin. 2009;25:1501-14.

Имунната система поддържа деликатен баланс на В клетките

- Имунната система балансира между риска от автореактивни лимфоцити и достатъчен антигенен репертоар за поддръжане на имунното наблюдение¹
- Този баланс се поддържа в В клетките чрез два рецептора: В-cell receptor (BCR) и рецептора за В клетъчна активация (receptor for B-cell-activating factor), известен още като BlyS рецептор 3 или BR3*/BAFF-R)^{1,2}
 - BCR сигнала усилва ефекта на апоптоза или на оцеляване
 - BlyS⁺ молекулите свързват BR3 и промотират В клетъчното оцеляване
- При аутоимунните заболявания като SLE е налице дисбаланс: В клетките, които нормално подлежат на апоптоза тук оцеляват и произвеждат аутоантитела, които увреждат органите и тъканите¹

*Other nomenclature include BAFF-R and TNFRSF13C.
¹Also known as BAFF, TALL-1, THANK, zTNF4, and TNFSF13B.
² Cancro MP. Nat Rev Immunol. 2009;9:657-61. 2. Cancro MP. J Clin Invest. 2009;119:1066-73.

Нежелани лекарствени реакции при лечение на SLE

| Лечение с | Сериозни нежелани реакции |
|--|---|
| Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) | Стомашно-чревено дразнене / кървене, чернодробна токсичност, бъбречна токсичност, хипертония |
| Хидрохлороквин | Ретинопатия (рядко) |
| Азатиоприн, Микофенолат мофетил (MMF), и т.н. | Токсичност на костен мозък, чернодробна дисфункция, лимфопролиферативни заболявания |
| Циклофосамид | Токсичност на костен мозък, хеморагичен цистит, повишен риск от злокачествени заболявания, безплодие / аменорея, гадене |
| Метотрексат | Миелосупресията, чернодробна фиброза, цирроза, фиброза, злокачествен лимфом |
| Глюкокортикоиди | Остеопороза, хипертония, нарушен глюкозен толеранс / диабет, податливост на инфекции, наддаване на тегло, алоpecia |

1. ACR Ad Hoc Committee on SLE Guidelines. Arthritis Rheum. 1999;42:1785-96; 2. Ioannou Y et al. Postgrad Med J. 2002;78:599-606. 3. Rheumatex Prescribing Information. 4. Kalunian K, Merrill JT. Curr Med Res Opin. 2009;25:1501-14.

В-клетъчно развитие и активация

Пре-В клетките произхождат от стволовите клетки в костния мозък, като нормално автореактивните В клетъчни клонове се очистват

Незрелите В клетки напускат костния мозък, като транзиторни клетки, автореактивните В клетъчни клонове се очистват

Зрелите, пре-имунни В клетки циркулират в кръвта и лимфата

Излагането на антиген и с помощта на Т клетките водят до пролиферация на активираните В клетки с формиране на герминативни центрове и диференциране в паметови и плазматични клетки

Adapted from Cancro MP et al. J Clin Invest. 2009;119:1066-73.

Потискане на BlyS в лечението на SLE

В-клетъчни подтипове и BlyS рецептори

BlyS свързва три рецептора, но предимно BR3, който се експресира в ранните фази на В клетъчното развитие

- ▼ BR3
- TACI
- BCMA

Костен мозък → Цируляция, Периферия Далек → Антиген-зависима В клетъчна активация

Cancro MP et al. J Clin Invest. 2009;119:1066-73.

BLyS активира В клетките

* Антигените, представени в периферията активират моноцитите, които секретират BlyS

BlyS се очисти до активна, разтворима форма

Разтворимият BlyS се свързва и активира В клетките

В клетките пролиферират и се диференцират до антитела-продуциращи плазматични клетки; повишеният BlyS допринася за абнормното В клетъчно развитие

Cancro MP et al. J Clin Invest. 2009;119:1066-73.

Антагонистите на BlyS улесняват апоптозата на автореактивните В клетки

BlyS-специфичната инхибиция подпомага апоптозата на автореактивните В клетки

Аутоимунна болест Антагонист, свързващ BlyS

В-клетъчно оцеляване В-клетъчна апоптоза

BlyS BR3 или TAC1 или BCMA BlyS Антагонист

Cancro MP et al. J Clin Invest. 2009;119:1066-73.

При SLE е налице абнормна активация на В клетките, водеща до органно и тъканно увреждане

Аутоантитела-продуциращи плазматични В клетки Аутоантитела

Аутоантитела-комплексите се свързват с тъканите

Възпаление на кръвоносните съдове, сърцето, белия дроб, увреждане на бъбреците

Ензими на комплемента

http://www.hgsi.com/belumab.html.

Анти-BlyS терапия в аутоимунните заболявания

BlyS

- BlyS трансгенни мишки развиват аутоимунни заболявания⁵⁻⁷
- Аутоимунно болните пациенти имат повишени нива на BlyS⁸
- Противодействието на BlyS чрез разтворими рецептори забавя прогресията на болестта при животински модели^{3,5}
- В клетките имат централна роля в развитието на аутоимунни заболявания³
- BlyS е есенциален фактор за развитието на В клетките¹⁻⁴

1. Moore PA et al. Science. 1999;285:260-3. 2. Schneider P et al. J Exp Med. 1999;189:1747-56. 3. Gross JA et al. Nature. 2000;404:995-9. 4. Batten M et al. J Exp Med. 2000;192:1453-65. 5. Groom J et al. J Clin Invest. 2002;109:59-68. 6. Mackay F et al. J Exp Med. 1999;190:1697-1710. 7. Khare SJ et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000; 97:3370-5. 8. Ramnani M et al. J Clin Invest. 2006;116:724-34. 9. Cheema G et al. Arthritis Rheum. 2001;44:1313-19. 10. Petri M et al. Arthritis Rheum. 2008;58:2453-9.

BLyS нива при аутоимунни заболявания

- Проучвания при трансгенни мишки показват:¹
 - BlyS свръхекспресията може да индуцира симптоми подобни на тези при SLE и Sjogren синдром
 - Генетичната делеция на BCR или BlyS уврежда тежко В клетъчното развитие
- В проучвания при хора се установяват повишени BlyS нива при редица аутоимунни заболявания, вкл SLE^{2,3}
 - В срезови проучвания 20–30% от пациентите със SLE показват повишени нива на BlyS в сравнение със здрави контроли*
 - При пациенти с SLE, нивата на BlyS корелират с тези на IgG, както и с титъра на anti-dsDNA

*The study by Cheema et al of 185 patients with systemic immune-based rheumatic disease included 97 SLE patients.
1. Cancro MP et al. J Clin Invest. 2009;119:1066-73. 2. Zhang J et al. J Immunol. 2001;166:6-10. 3. Cheema G et al. Arthritis Rheum. 2001;44:1313-9.

Безопасността на пациентите е от първостепенно значение за Глаксос-митКлайн. Ако считате, че сте наблюдавали нежелана лекарствена реакция, предозирани или неправилна употреба, ако едновременно е настъпила бременност, ако сте наблюдавали неочаквана полза или липса на ефект, моля да се свържете с нас на телефон: (02) 953 10 34/ факс: (02) 950 56 05. Моля съблюдавайте също изискванията за докладване на нежелани лекарствени реакции към Изпълнителната агенция по лекарствата. За информация за медикаменти на ГлаксосмитКлайн може да се свържете с нас на горепосочените телефони.

BLyS нивата се асоциират с повишена SLE активност

По – високите нива на BlyS корелират директно с по – високите титри на Anti-dsDNA антитела

| Visit (mo) | anti-dsDNA <1:10 (Mean BlyS Level) | anti-dsDNA ≥1:10 (Mean BlyS Level) |
|------------|------------------------------------|------------------------------------|
| 0 | ~5.5 | ~6.5 |
| 3 | ~5.0 | ~6.5 |
| 6 | ~5.0 | ~6.0 |
| 9 | ~5.0 | ~6.5 |
| 12 | ~5.0 | ~7.0 |
| 18 | ~5.0 | ~6.5 |
| 24 | ~5.0 | ~7.0 |

Petri M et al. Arthritis Rheum. 2008;58:2453-9.

НАУЧЕН СИМПОЗИУМ ВАХАЛТА

Модератор: Проф. Стефан Горанов

- ▶ **Инхибиторна хемофилия: клинично и терапевтично поведение**
В. Калева

- ▶ **Случай на дете с инхибиторна хемофилия А и негативиране на инхибиторните антитела след профилактично лечение на aPCC (Feiba)**
И. Изнатов

- ▶ **Придобита хемофилия**
Х. Иванова

ИНХИБИТОРНА ХЕМОФИЛИЯ: КЛИНИЧНО И ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

Валерия Калева

ИНХИБИТОРНИ АНТИТЕЛА ПРИ ХЕМОФИЛИЯ

Развитието на инхибитори при пациенти с тежка форма на хемофилия А продължава да бъде най-сериозно и инвалидизиращо терапевтично усложнение в развитите страни. Особено ако са във висок титър, те правят невъзможно прилагане на безопасните и ефективни стандарти за терапевтично поведение и грижи и предразполагат към неприемливо високо ниво на болестност и смъртност.

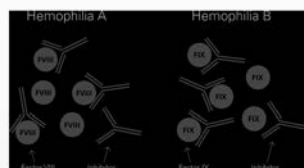
DiMichele DM, Textbook of Hemophilia, ed. Lee C et al. 2005. Blackwell Publishing

През третото хилядолетие развитието на инхибитори при хемофилия е най-предизвикателното терапевтично усложнение, което има най-голяма икономическа тежест, свързана с хронично заболяване.

Mannucci PM, et al. Haemophilia 2007, 13 (55): 65-68

ИНХИБИТОРНИ АНТИТЕЛА (ИНХИБИТОРИ) СРЕЩУ ФАКТОР VIII и IX

ИНХИБИТОРИ



● Поликлонални антитела, насочени срещу терапевтично въведен фактор VIII (FVIII) или фактор IX (FIX) при пациенти с хемофилия, неутрализиращи тяхната активност

- Алоантитела (нормален имунен отговор към чуждороден протеин)
- Насочени са към специфични домейни на FVIII и FIX
- Преобладаващ клас е IgG (серотип IgG₄)

Scandella D, et al. Blood 1993; 82: 1767; Zhong D, et al. Blood 1998; 92: 136

ИНХИБИТОРИ

- Честота
 - 20-30% от пациентите с тежка хемофилия А
 - 1-5% от пациентите със средна или лека хемофилия А
 - 3% от пациентите с хемофилия В
- Последици
 - Неутрализиране на субституиращия коагулационен фактор
 - Липса на ефективен контрол на хемостаза
 - По-трудно, по-сложно, по-скъпо и по-неефективно лечение в сравнение с лечението на пациенти без инхибитори
 - Повишен риск от тежки и потенциално животозастрашаващи кръвоизливи
 - Повишен риск от хоспитализации и обездвижване поради по-чести ставни кръвоизливи и постоянна болка
 - Намалено качество на живот

Ingerslev J, et al. Haemostasis 1996; 26 (Suppl 1): 118-123; Brackmann HH, et al. Vox Sang 2000; 78 (Suppl 2): 187-190; Lusher JM. Semin Thromb Hemost 2000; 26: 179-188; DiMichele D, et al. Haemophilia 2004; 10 (Suppl 4): 140-145.

ИНХИБИТОРИ



- Откриване
 - Първият сигнал за наличие на инхибитори обикновено е клиничен
 - увеличена честота на кръвене
 - намален отговор към лечение
 - Рутинен скрининг за инхибитори при отсъствие на симптоми
- Количествено изследване
 - Bethesda assay
 - една Bethesda единица (Bethesda unit, BU) е мярка за инхибиторна активност, изразена като количество инхибитор, който инактивира 50% от FVIII/IX
 - модификацията Nijmegen прави изследването по-чувствително към нискотитърни инхибитори (обикновено за изключване на инхибитори при стойности < 0.6 BU)
 - нормални стойности: < 0.5 BU
- Видове инхибитори
 - транзиторни (които изчезват спонтанно) или персистиращи
 - silent (без клинична изява) или клинично значими (с едновременно намалено възстановяване на FVIII и на неговия полуживот)
 - de novo или отново появяващи се (рецидивиращи)
 - високотитърни и нискотитърни

DiMichele D. Haemophilia 2002; 8: 280-287

ИНХИБИТОРИ

Класификация на инхибитори

ISTH дефиниция



Терапията с FVIII не повишава титъра на инхибиторите

Могат да бъдат транзиторни



Терапията с FVIII и FIX стимулира образуването на инхибитори

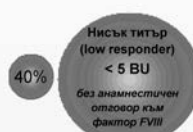
Персистират без допълнителна провокация; титърът може да спадне при продължително отсъствие на реекспозиция

EMEA/CHMP/BPWP/123835/2006. Report on expert meeting on FVIII products and inhibitor development. Feb 28-Mar 2, 2006

ИНХИБИТОРИ

Класификация на инхибитори

ISTH дефиниция



Терапията с FVIII не повишава титъра на инхибиторите

Могат да бъдат транзиторни



Терапията с FVIII и FIX стимулира образуването на инхибитори

Персистират без допълнителна провокация; титърът може да спадне при продължително отсъствие на реекспозиция

EMEA/CHMP/BPWP/123835/2006. Report on expert meeting on FVIII products and inhibitor development. Feb 28-Mar 2, 2006



ИНХИБИТОРИ

Възраст на започване на лечение

| Age at 1-st exposure to FVIII | Proportion of inhibitors(%) | Crude RR |
|-------------------------------|-----------------------------|----------|
| >18 months | 18 | 1.0 |
| 12-18 months | 20 | 1.1 |
| 6-12 months | 23 | 1.3 |
| 1-6 months | 30 | 1.9 |
| < 6 months | 41 | 2.7 |

Много рано започване на лечение повишава риска за развитие на инхибитори

Lorenzo et al 2001
van der Bom et al 2003
Gouw et al 2007



ИНХИБИТОРИ

Интензивност на лечение

| Пик на лечение при първи терапевтичен епизод | RR |
|--|---------------|
| без лечение / 1 до 2 дни | 1.0 |
| 3 до 4 дни | 1.5 (0.5-2.3) |
| ≥ 5 дни | 3.3 (2.1-5.3) |

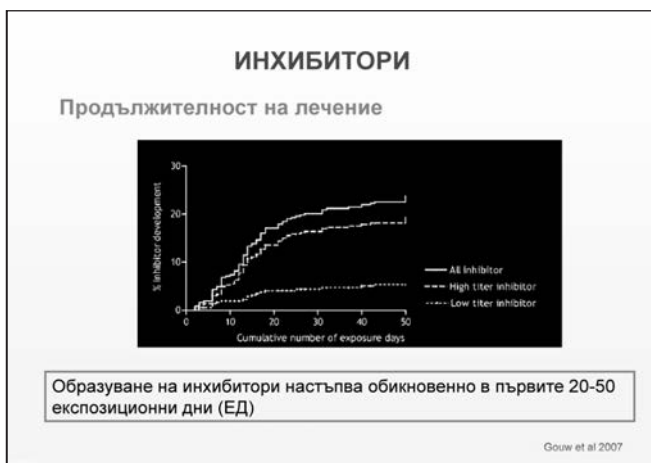
Интензивно лечение → Повишен риск за развитие на инхибитори

| По време на първите 50 ЕД | RR |
|---------------------------|---------------|
| Доза < 35 IU/kg | 1.0 |
| 35-50 IU/kg | 1.4 (0.7-3.0) |
| > 50 IU/kg | 3.3 (1.7-6.5) |

Висока доза → Повишен риск за развитие на инхибитори

Интензивността на лечение се приема за най-значима детерминанта за развитие на инхибитори

Gouw et al 2007



ИНХИБИТОРИ

Вид на профилактичен режим

| | Профилактика с ниски дози | Стандартна профилактика |
|---|---------------------------|-------------------------|
| | 25 IU/kg/седм. | 50 IU/kg/3седм. |
| Възраст на започване на профилактика (месеци) | 10.7 | 19 |
| ЕД преди профилактика | 1 | 30 |
| Инхибитори (%) | 3.8 | 47 |
| High responders (%) | 0 | 27 |
| Low responders (%) | 3.8 | 20 |

Ранното започване на профилактика с нискодозов терапевтичен режим (имуномодулираща профилактика) води до сигнификантно редуциране на честота на инхибитори в сравнение с вторична профилактика, провеждана в стандартен дозов режим.

Morado et al 2005
Santagostino et al
Gouw et al 2007

ИНХИБИТОРИ

Вид на концентрата

Table 2. Risk of inhibitor development according to type of factor VIII product

| | NED | All clinically relevant inhibitor development | | |
|-------------------|------|---|-----|--------------------|
| | | Crude RR (CI) | P | Adjusted RR (CI) P |
| Recombinant | 8493 | 1.0 | | 1.0 |
| Plasma-derived | 4425 | 0.8 (0.5-1.3) | .34 | 0.7 (0.4-1.1) .14 |
| Recombinant | 8493 | 1.0 | | 1.0 |
| Plasma-derived | | | | |
| Low VWF content† | 1272 | 0.3 (0.1-1.1) | .07 | 0.4 (0.1-1.1) .08 |
| High VWF content† | 3153 | 1.0 (0.6-1.6) | .91 | 0.8 (0.5-1.4) .45 |
| Kogenate | 4267 | 1.0 | | 1.0 |
| Kogenate Bayer | 378 | 1.1 (0.2-4.5) | .94 | 1.2 (0.3-5.4) .79 |
| Recombinate | 1659 | 1.1 (0.6-2.3) | .75 | 1.0 (0.5-2.1) .99 |
| Refacto | 2209 | 1.4 (0.9-2.6) | .24 | 1.6 (0.9-3.2) .14 |

Превключване от един терапевтичен продукт на друг не увеличава риска за развитие на инхибитори през първите 50 ЕД

Gouw et al 2007
Chalmers EA et al 2007

Препоръки за изследване на инхибитори

- Тежка хемофилия A/B**
 - < 20 ED: при всеки 3-ти ED или на всеки 3 месеца
 - 20 ED -- 150 ED: на всеки 3-6 месеца
 - хемофилия A > 150 ED: 1-2 пъти/годишно
 - хемофилия B > 150 ED: при клинични показания
 - преди всяка инвазивна процедура
 - при увеличаване честотата на кръвене
 - при лош отговор на заместителното лечение с концентрати на коагулационен фактор
- Лека и средна хемофилия**
 - веднъж годишно (ако има прилаган FVIII)
 - след интензивно излагане (5 ED) или
 - след хирургична интервенция
- Пациенти със смяна на концентрат**
 - преди първа апликация
 - поне 2 пъти в първите 6 месеца след начало на лечението
 - при промяна във фенотипа на кръвене или в терапевтичния ефект
- Пациенти с хемофилия B и алергична реакция към FIX**
 - преди всяко следващо приложение на FIX
- Пациенти с надир на ниво на FVIII/FIX < 1 IU/dl или под оптималното възстановяване на FVIII/FIX**

Collins PW, et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia. (4th edition). *Brit J Haematol* 2013; 160: 153-170

ИНХИБИТОРИ

Опасни сигнали



Hay et al 2012
Eckhardt et al 2012

Основни препоръки за терапевтично поведение

- Лечението и проследяването на пациентите с инхибитори трябва да се провежда в специализиран център
- Терапевтични опции**
 - ерадикация на инхибиторни антитела
 - лечение на кръвоизливи (лечение при нужда)
 - профилактика на кръвоизливи
- Основни препоръки за поведение**
 - при пациенти с нисък титър на антитела: ако е възможно, да бъдат лекувани с дефицитния коагулационен фактор в много по-висока доза
 - при пациенти с висок титър на антитела: колкото е възможно по-скоро след установяване на инхибиторни антитела трябва да се направи опит за тяхната ерадикация чрез приложение на терапевтичния режим
- Индукция на имунен толеранс (ИИТ)**
 - активирани концентрат на протромбинов комплекс (aPCC, FEIBA) и rFVIIa, наричани *байпас агенти*, да бъдат обсъждани за приложение в профилактичен режим

Collins PW, et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia. (4th edition). *Brit J Haematol* 2013; 160: 153-170

Стратегии, редуциращи риска от развитие на инхибитори

| | Нискорискови стратегии | Високорискови стратегии |
|--|--------------------------------|--------------------------------------|
| Начало на лечение | 12-18 месеца | < 6 месеца |
| Какъв лечебен режим | ранна профилактика | при нужда |
| Доза | ниска < 50 IU/kg | висока > 50 IU/kg |
| Продължителност на начално лечение с FVIII | < 5 дни | > 5 дни |
| Опасни сигнали | избягване на оперативна намеса | оперативна намеса, тежки кръвоизливи |

Collins PW, et al. *Brit J Haematol* 2013; 160: 153-170

Индукция на имунен толеранс (ИИТ)

- Ултимативна цел при пациенти с инхибиторна хемофилия
- Единствената клинично доказана стратегия за ерадикация на инхибиторни антитела, постигане на антиген-специфична толерантност към фактор FVIII/FIX и възстановяване на тяхната нормалната кинетика
- Терапевтични режими**

| Протокол Bonn ¹ | Протокол Van Creveld ² | Протокол Malmö ³ |
|---|--|---|
| Класически протокол | Нискодозов протокол (ниска доза-ниска честота): | -- прилага се рядко |
| -- нискотитърни: FVIII 50-100 IU/kg/ден или всеки втори ден | -- FVIII 25-50 IU/kg през ден при стартов титър на инхибитори < 10 BU | -- не се прилага при деца |
| -- високотитърни (висока доза-висока честота): 100 IU/kg на всеки 12 часа + FEIBA 50 IU/kg 2 x дневно (85% успех) | -- дозата се намалява при възстановяване на FVIII > 30% и продължава до достигане на профилактична доза от 10-15 mg/kg (87% успех) | -- екстракорпорална имуна адсорбция в 2 последователни дни |
| | | -- Cyclophosphamide: 12-15 mg/kg i.v. за два дни след началото на ИИТ, последвано от 12-15 mg/kg за 5 дни |
| | | -- гаммаглобулин: 400 mg/kg 5 дни |
| | | -- FVIII през 8-12 часа с цел поддръжане на FVIII:C 40-100% (62% успех) |

¹DiMichele D. *Haemophilia* 2006

²Mausser-Bunschoten. *Blood* 1995

³DiMichele D. *J Thromb Haemost* 2011

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ИНХИБИТОРНА ХЕМОФИЛИЯ

Индукция на имунен толеранс

БАРИЕРИ

- Няма международна стандартизация на режимите на ИИТ; дебати за дозите на лекарствените продукти
- Няма налични локални ръководства
- Продължителност
 - при повечето пациенти е постигнат толеранс в рамките на 6-12 месеца
 - при някои пациенти се изисква по-продължително лечение (до 3 години)
- Висока цена
 - 15 пъти по-скъп за период от една година в сравнение с лечение *при нужда*, **НО**
 - в сравнение с алтернативни терапии е финансово по-ефективен в дългосрочен план
- Краен успех
 - FVIII: 62-81%
 - FIX: 36%
- Възможни нежелани реакции и усложнения: инфекции, тромбоза

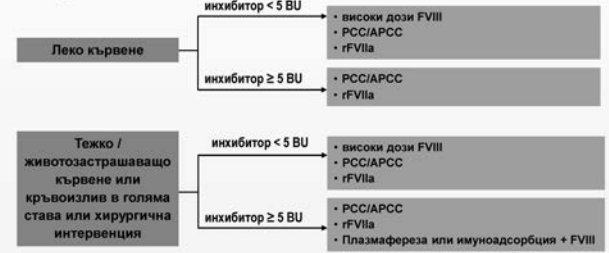
Collins PW, et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia. (4th edition). *Brit J Haematol* 2013; 160: 153-170

Лечение на кръвоизливи

ПРЕПОРЪКИ

- Лечението трябва да започне в рамките на 2 часа в дома или болница
- В случаите на домашно лечение – възможно най-бързо да се осъществи консултация с опитен лекар в болница или специализиран център

Поведение



Hay CRM, et al. *Br J Haematol* 2006; 133 (6): 591-605
Collins PW, et al. *Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). Br J Haematol* 2013; 160: 153-170

Профилактично лечение

- Три проспективни проучвания за профилактика с байпас продукти

| rFVII ¹ | FEIBA (ProFEIBA) ² | FEIBA (FEIBA PROOF) ³ |
|---|---|--|
| -- 22 пациенти ≥ 4-год. възраст -- сравнява лечение при нужда с ежедневно приложение на rFVIIa 90 mcg/kg или 270 mcg/kg за 3-месечен период, следван от 3 месеца постпрофилактичен период -- резултати: -- съотв. 45% и 59% редукция на честота на ставни кръвоизливи без сигнификантна разлика между дози; -- по-голяма част от редуцираните на кървене е наблюдавана в постоперативния период | -- 34 пациенти > 2-год. възраст -- сравнява профилактика с FEIBA 85 U/kg 3 x седм. с лечение при нужда за период от 6 месеца в рандомизиран кръстосан дизайн -- резултати: -- 64 срещу 226 кръвоизливни епизода; -- редукция на среден общ брой кръвоизливи от 13 на 5; -- 61% редукция на хемартрози; -- 6/26 пациенти не получават кръвоизливи по време на профилактика | -- 36 пациенти ≥ 4-год. възраст -- сравнява профилактика с нанофилтрирана FEIBA (FEIBA NF) 85 U/kg през ден с лечение при нужда за период от 12 месеца в паралелно проучване с две рамена -- резултати: -- потвърждава доказателствата за ефикасност и безопасност при 196 срещу 629 кръвоизливни епизода; -- редукция на средна годишна честота на кървене на 7.9% от 28.7%; -- по-ниска честота на развитие на нови таргетни стави – 7 срещу 23 |

¹Konkle BA, et al. *J Thromb Haemostas* 2007; 5: 1904-1913
²Leissinger C, et al. *N Engl J Med* 2011; 365: 1685-1692
³Antunes SV, et al. *Haemophilia* 2014; 20:65

Лечение на кръвоизливи

ПРЕПОРЪКИ

- Поведението при кървене зависи от неговото място и тежест, инхибиторен титър, отговор към предходещи приложения на байпас агенти и дали пациентът е *нисък* или *висок респондер*
- Единична доза FEIBA (50-100 U/kg), единична висока доза (270 mcg/kg) rFVIIa или 1-3 стандартни дози (90 mcg/kg) на rFVIIa са всички терапевтични опции за ранни хемартрози
- При извънставни кръвоизливи се прилага лечение с FVIII / FIX, стандартни дози на FEIBA или rFVIIa до поява на други данни
- Кръвоизливи, неповлияваща се от байпас агенти, могат да бъдат лекувани чрез плазмафереза и имуноадсорбция заедно с високи дози FVIII/IX
- Комбинирано лечение с rFVIIa и FEIBA трябва да бъде обсъждано при пациенти с липса на ефект от самостоятелно ползване и риск от трайно увреждане на крайници или животозастрашаващи кръвоизливи

Collins PW, et al. *Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). Brit J Haematol* 2013; 160: 153-170

Профилактично лечение с FEIBA®



- ретроспективно проучване само при деца
- два центъра в САЩ и Германия
- 16 деца с инхибиторна хемофилия, които не са отговорили или са неподходящи за ИИТ и провеждат дълготрайна профилактика с FEIBA, започната преди да навършат 13 години
- оценявани са и са сравнявани преди и след започване на профилактика с FEIBA средна годишна честота на кръвоизливи (СГЧК), ставен статус и пропуснати дни в училище.
- резултати:
 --- спадане на СГЧК на ставни кръвоизливи от 4 на 1 в края на първа година
 --- подобно ниска честота през следващите 9 години
 --- не са регистрирани животозастрашаващи кръвоизливи или тромботични инциденти

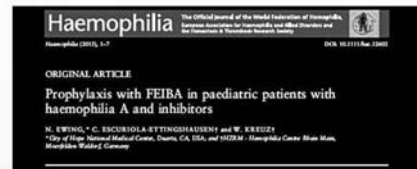
Ewing N, et al. *Haemophilia* 2015; 1-7

Профилактично лечение

- Обосновка**
 -- многобройните доказателства за сигнификантно снижение на честотата на хемартрози и артропатия и повишаване на качеството на живот при пациенти с хемофилия без инхибитори като следствие на профилактично приложение на FVIII
- Байпас агенти**
 -- rFVIIa
 -- FEIBA

Collins PW, et al. *Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). Brit J Haematol* 2013; 160: 153-170

Профилактично лечение с FEIBA®



Профилактиката с FEIBA е ефективна за предотвратяване на ставни кръвоизливи и последващо ставно увреждане, забавя артропатията и подобрява качеството на живот при деца с инхибиторна хемофилия А, които не са успели да провеждат успешна ИИТ или ИИТ не е била подходяща.

Ewing N, et al. *Haemophilia* 2015; 1-7

Профилактично лечение

- Ретроспективни проучвания и отделни серии на случаи с профилактика с rFVIIa и FEIBA
 -- намалена честота на кървене
 -- поддържане или подобряване на ставния статус
 -- липса на тромбоемболични усложнения
 -- подобряване на качеството на живот

| Patients | Regimen | Outcome |
|---------------------------|--|--|
| 26 adults and children | FEIBA 85 U/kg 4-19% on 3 non-consecutive days per week | 62% reduction in all bleeds, 41% reduction in joint bleeds compared with on demand treatment |
| 22 cases 5-12-03 years | rFVIIa 90 or 270 µg/kg/d | 45% and 59% reduction in bleeding |
| 22 children 0-14 years | FEIBA during ITI 2 months treatment and 3 months follow-up | Median annual incidence of haemarthrosis 1 (0-4) |
| 9 children 6 on ITI | FEIBA 75-100 U/kg | Reduced haemarthrosis during FEIBA treatment |
| 6 children | FEIBA alternate days or n 3/week 50-100 U/kg | 5/7 progression of arthropathy 4/7 new target joints affected |
| 14 patients Daily <1 year | FEIBA 15-100 U/kg | Joint bleeding reduced in 83% 6/13 joint status maintained, 5/13 joint status improved |
| 3 patients 3-14 years | FEIBA 5-75 U/kg/week or 100 U/kg/d | Reduced joint bleeding Maintenance or improvement of joint score |
| 6 patients 5-24 years | FEIBA 100 U/kg/d or 50-75 U/kg every 3rd d | Reduced haemarthrosis Improved arthropathy status Improved quality of life Reduced frequency of bleeding |
| 13 adults and children | rFVIIa 200 µg/kg/d -week | |

Collins PW, et al. *Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). Brit J Haematol* 2013; 160: 153-170

Профилактично лечение при инхибиторна хемофилия

ПРЕПОРЪКИ

- Профилактика с байпас агенти трябва да бъде обсъдена при малки деца след първа хемартроза с цел редуциране риска от артропатия
- Профилактика с байпас агенти може да бъде обсъждана при възрастни пациенти с рецидивирващи кръвоизливи или прогресивна артропатия
- Избора на продукт за профилактика трябва да бъде обсъждана индивидуално, имайки предвид предишен отговор към лечението, логистиката на администриране и цената
- Ако се налага да се провежда профилактично лечение при пациенти, при които се очаква приложение на ИИИ, трябва да се използва rFVIIa
- Ако началния режим на приложение не е успешен, увеличаването на честотата на инфузии е по-ефективно отколкото увеличаване на дозата

Collins PW, et al. *Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). Brit J Haematol* 2013; 160: 153-170

Профилактично лечение при инхибиторна хемофилия

ПРЕПОРЪКИ

- Профилактика с байпас агенти трябва да бъде обсъдена при малки деца след първа хемартроза с цел редуциране риска от артропатия
- Профилактика с байпас агенти може да бъде обсъждана при възрастни пациенти с рецидивиращи кръвоизливи или прогресивна артропатия
- Избора на продукт за профилактика трябва да бъде обсъден индивидуално, имайки предвид предишен отговор към лечението, логистиката на администриране и цената
- Ако се налага да се провежда профилактично лечение при пациенти, при които се очаква приложение на ИИИ, трябва да се използва rFVIIa
- Ако началния режим на приложение не е успешен, увеличаването на честотата на инфузии е по-ефективно отколкото увеличаване на дозата

БАРИЕРИ

- Няма международни стандартизирани режими
- Няма национални ръководства
- Висока цена

Collins PW, et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia. (4th edition). *Brit J Haematol* 2013; 160: 153-170

ПОСЛАНИЯ ЗА ВКЪЩИ

- Развитието на инхибитори срещу FVIII или FIX при пациенти с хемофилия е едно от най-сериозните усложнения и има големи клинични и икономически последици
- Развитието на инхибитори е последица от лечението на хемофилия, което генерира много предизвикателства:
 - идентификация на рискови пациенти
 - профилактика и лечение на епизодите на кървене
 - идентификация на предиктори за успешно ликвидиране на инхибитори
- Осъществен е значителен напредък в инхибиторната хемофилия, който ще допринесе за по-добро разбиране на стратификацията на риска, патофизиологията и поведението при инхибитори.
- Единствената терапевтична стратегия за ликвидиране на инхибиторни антитела е ИИТ и адекватното поведение може допълнително да допринесе за подобряване на резултатите от неговото приложение.
- Профилактиката с aPCC (FEIBA) е терапевтична опция в случаи на неуспех или липса на възможност за провеждане на ИИТ.

СЛУЧАЙ НА ДЕТЕ С ИНХИБИТОРНА ХЕМОФИЛИЯ А И НЕГАТИВИРАНЕ НА ИНХИБИТОРНИТЕ АНТИТЕЛА СЛЕД ПРОФИЛАКТИЧНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА APC (FEIBA)

Иглика Изнатова

Клинична история

- На 28 май 2014 г.:
 - ИДО на МБАЛ „Св. Марина“ – Варна
 - тегло 10 кг
 - сомнолентен, левостранна хемипареза, вяло реагиращ на дразнене
 - множество подкожни хематоми по тяло крайници и глава, кървящ ЦВК, продължително кървене от местата на убождане
 - АРТТ 51", FVIII 4.5%, Инхибитори срещу FVIII: 0 BU
 - КТ на глсва – САХ и голяма интрапаренхимна хеморагия

Обща информация

- Момче на 3 години и 3 месеца със средно-тежка форма на хемофилия А (FVIII 4.5 %)
- Фамилно необременено с вродени нарушения в кръвосъсирването
- Родено чрез секцио от втора нормално протекла бременност с тегло 3480 g
- Непосредствено след раждането - голям хематом в челната област
- Нормален послеродов период и развитие
- Честа поява на "синини" по крайници и седалище – negliжирани при няколкократни консултации с педиатър

Клинична история

- 28 май 2014 г.: **оперативно лечение**
 - 50 IU/kg дневно pdFVIII/VWF (80% -100% активност на FVIII)
 - натриев валпроат



Клинична история

- На 1-годишна възраст (20 май 2014 г.):
 - хрема, фебрилитет, неспокойствие и болка в дясно ухо
 - назначено амбулаторно лечение с капки за уши и антипиретици
- На 25 май 2014 г.:
 - повръщане и влошаване в състоянието
 - хоспитализиран в ДО – Бургас

Лечение с коагулационен фактор

- Болнично лечение (профилактичен режим)
 - pdFVIII/VWF 50 IU/kg ежедневно - 21 експозиционни дни (ED)
 - инхибиторни антитела:
 - 6 ED: 0 BU
 - 14 ED: 0 BU
- Домашно лечение (профилактичен режим)
 - rFVIII 50 IU/kg през ден
 - инхибиторни антитела:
 - 28 ED (13-и ден от rVIII): 1.2 BU
 - 40 ED (38-и ден от от rVIII): 5.1 BU

Клинична история

- На 26 и 27 май 2014 г.:
 - задълбочаваща се сънливост
 - КТ на глава - масивен мозъчен кръвоизлив
 - приведен в ИО – Бургас
 - съмнение за вродена коагулопатия
 - консултация с детски хематолог
 - еднократна доза rVIIa
 - транспортиран в МБАЛ "Св. Марина" - Варна

Профилактично лечение APC (FEIBA)

- режим: 3 пъти седмично
- доза: 80 IU/kg
- продължителност: 25.07.2014 – 09.09.2016 (2 години и 2 месеца)
- инхибиторни антитела:
 - август 2014 – януари 2015: от 5 до 1.05 BU
 - февруари 2015 – септември 2016: под 0.5 BU

Профилактично лечение аРСС (FEIBA)

○ Клинично състояние

- без ставен кръвоизлив до момента = нормален ставен статус
- единични подкожни посттравматични хематоми
- нормален неврологичен статус
- лекостепенен дивергентен страбизъм
- MRI - енцефаломалатична псевдокиста вдясно темпорално
- ЕЕГ – в норма



Профилактично лечение аРСС (FEIBA)

○ Обсъждане на последното терапевтично поведение

- ✓ продължаване профилактика с FEIBA – доза/режим
- ✓ продължаване профилактика с FVIII

ПРИДОБИТА ХЕМОФИЛИЯ

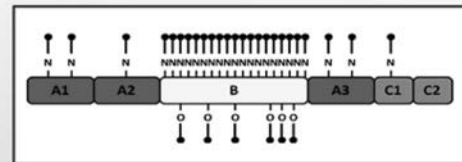
Христина Иванова

Наблюдавани са инхибитори към всички коагулационни фактори

- FVIII и FIX са най-чести
- FII-около 50 случая, APLs.
- FX -34 случая извън амилоидоза, 4 от тях с АМЛ
- FXI-простатен карцином, CLL, лекарства
- FV-1:10 млн
- FVII
- FXIII-хемартрози, бавно зарастващи рани.
- VWF-изключително рядко въпреки че с-м на Вилебранд е най-честото хеморагично състояние. Спектърът на AFVD (продобит с-м на Вилебранд) включва образуване на антитела при сърдечно-съдови заболявания и интервенции, както и лимфопролиферативни заболявания и миелопролиферативни неоплазии. Може да индуцира TTP.

Придобитата хемофилия е рядко животозастрашаващо хеморагично състояние, при което пациенти с предишна нормална хемостаза образуват автоантитела срещу факторите на коагулацията, най-често FVIII.

Структура на FVIII



Клас-IgG, по-рядко IgA и IgM.

Епитопите са A2, A3 и C2. Анти-C2 пречат на FVIII да се свърже с тромбоцитите и vWF, анти A2, A3 с FX.

ПРИДОБИТИ ИНХИБИТОРИ НА ФАКТОРИТЕ НА КРЪВОСЪСИРВАНЕ

- Честота-1,5 на 1 млн население на година. Най-често са насочени срещу FVIII-придобитата хемофилия А
- Средна възраст -67г. Два пика –в млада 20-30 г възраст (предимно жени) бременност с честота 1:350 000 или автоимунен процес и 60-70г (без разлика по пол) с подлежащо малигнено заболяване.
- Ненутрализиращи-повишават клирънс на коагулационния фактор чрез първоначална бърза инактивация, последвано от по-бавно плато, което води до установяване на известно ниво на фактора при лабораторните изследвания, без да има клинична ефективност.

КОГА ДА МИСЛИМ ЗА ПРИДОБИТА ХЕМОФИЛИЯ

Във всички случаи с тежко настъпило спонтанно кървене или след минимална травма, инвазивна процедура или операция, без минала анамнеза и фамилна обремененост за кървене.

Поради рядкостта на състоянието, засягане на предимно възрастни полиморбидни пациенти и припокриване на клиничната картина с DIC и други хеморагични състояния, придобитата хемофилия води до висока смъртност преди да бъде разпозната.

ЕТИОЛОГИЯ НА ОБРАЗУВАНЕ НА ИНХИБИТОРИ

- Идиопатични случаи -50%
- Бременност
- Автоимунни заболявания -20% (Ревматоиден артрит, лупус, MS, Sjogren, AIHA, Goodpasture, Myasthenia gravis, Graves, автоимунен хипотиреоидизъм)
- IBD, улцерозен колит
- Дерматологични заболявания-псориазис, лемфигус
- Злокачествени заболявания-15%, солидни тумори (простата, бял дроб, дебело черво, панкреас, стомах, жл.пътница, млечна жлеза, меланом, бегречи, шийка на матка) и хематологични-CLL, NHL, Multiple myeloma, MGUS, WM, MDS, PM, Erythroleukemia
- Лекарства-5% пеницилин, сулфонамиди, фениитоин, метолдон, IFN, Fludarabine
- Хепатити-HBV, HCV

КЛИНИЧНА КАРТИНА

- Локализация на кръвоизливите-кожно-лигавично кървене-обширни екхимози, подкожни хематоми, ретроперитонеални кръвоизливи-20%, i, v източничници, епистаксис, кървене от гастроинтестиналния и уrogenиталния тракт, ЦНС кръвоизливи – спонтанни и при травма, манипулации и хирургични интервенции.
- По-тежко кървене в сравнение с вродената хемофилия, хемартрозите са редки.
- Няма корелационна зависимост между нивото на инхибитора на коагулационния фактор (FVIII) и фенотипа на кървене при придобитата хемофилия както и тежестта на първо кървене не е предиктор за сериозността на следващи хеморагични изяви.



ДОКАЗВАНЕ НА ИНХИБИТОР КЪМ FVIII

- Лабораторно изследване-удължаване на aPTT(без отклонения в PT,DD,AT III,фибриноген и тромбоцити),което не се коригира от прибавяне на нормална плазма и инкубация за 2 часа на 37гр. (за изключване влиянието на хепарин и лугусен антикоагулант)
- В някои случаи инхибиторни FVIII антитела могат да интерферират неспецифично с изследването и да се получат фалшиво ниски стойности на FIX и FXI.
- Някои инхибитори интерферират с активността на множество коагулационни фактори-малигнени заболявания (ендогенни глюкозаминогликани с активност на автоантитела "хепариноподобни" инхибитори).
- При всички случаи на съмнение за инхибитор се извършва модифициран Bethesda метод за потвърждаване на инхибитор и определяне на нивото,без то да влияе върху изборът на лечение.

ПОВЕДЕНИЕ

Лечението за разлика от вродената хемофилия не се определя от нивото на инхибитора.

- При случайно установен инхибитор,без понижение на Хб, лечение може да не се започва веднага.В 30% инхибиторът е транзитoren и изчезва спонтанно.
- При остро кървене –започва се веднага с първа линия терапия -bypass продукти.
- Прилагането на *Desmopressin*(0,3mg/kg)с временно покачване на FVIII и vWF ,както и високи дози ПЗП, *FVIII* 200IU/kg на всеки 8-12 ч без да има установена препоръка при пациенти с придобита хемофилия ,биха забавили лечението с bypass продукти и се препоръчва при пациенти с минимално кървене и липса на достъп до bypass продукти.
- Плазмафереза с имунадсорбция при неуспех на първа линия терапия.
- Свински FVIII- при неуспех на първа линия терапия,където е достъпен.
- Ерадикация на инхибитора-веднага след установяването му.
- Откриване и лечение на подлежащото заболяване,спиране на лекарството,довело до състоянието.

BY-PASS ПРОДУКТИ

При животозастрашаващо кървене и за предоперативна подготовка при спешни хирургически интервенции:

- rFVIIa*(*NovoSeven*) -90µg/kg на всеки 2 часа.Предоперативно 90µg/kg и на всеки 2 часа по време на операцията (ако е абсолютно наложителна)и след това до осигуряване на хемостаза.
 - aPCC* (*FEIBA*)-50-100 U/kg на 8-12 ч ,максимум 200 U/kg за 24ч.
- Няма статистическа разлика в самостоятелното приложение на aPCC или rFVIIa по данни на EAC2 Registry,обхващащо 139 пациента.
- rFVIIa* се оказва ефективен в 92% от случаите(доза 60-160 µg/kg ,1-33 инфузии за 1-7 дни)Пациенти,които не са отговорили в рамките на 24 ч ,е малко вероятно да имат полза от продукта. Не се прилага доза 270µg/kg.
 - aPCC* е използван в стандартни дози със същата успеваемост.FEIBA профилактика - 75U/kg на 8-12ч з поне 3 дни и по 50U/kg за 2-3 седмици.

УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПРИЛОЖЕНИЕ НА BY-PASS ПРОДУКТИ

- Артериални и венозни тромбози (възрастни хора със сърдечно –съдови заболявания, имобилизация, подлежащ малигнен процес). В цитрианият регистър се съобщават 11 случая(9 ДВТ,2 DIC).
- В проучване с 49 пациенти(40 с вродена ХА и 9 с придобита) са използвани секвенционален подход –aPCC и rFVIIa алтернатия за 24 часа(1-3 дози rFVIIa,след което aPCC на всеки 6-12 часа),както и едновременно използване на двата в рамките на 1 час,при липса на ефект от самостоятелното приложение на някой от bypass продуктите.Страничните ефекти-4 ДВТ и 1 случай на ДИК –само при пациентите с придобита хемофилия и към момента не се препоръчва.
- Лабораторно мониториране ефекта на bypass продуктите не е възможно.

rBDD-po-FVIII

Одобрен през 2014 г за овладяване епизоди на кървене при пациенти с придобита хемофилия.

- 86% еднакви участия с FVIII ,14 % разлики в аминокиселинната последователност,на които се разчита имунната система да не го разпознае и да осигури хемостаза.
- Притежава 80% ефективност-50% на 8 час и 100% на 16 ч.
- Придвидима активност –може да се следи aPTT.
- Няма тромбогенен потенциал

ЕРАДИКАЦИЯ НА ИНХИБИТОРА

I линия:ГКС-1мг/кг/д +/- Cyclophosphamide-1,5-2mg/kg 4-6 седмици.

II линия: Мабтера-375mg/m2/седмично за 4 седмици.Оказва се неефективна като самостоятелен препарат.Успех се постига и с ниски дози при отделни случаи.

IVIG не се препоръчва

Budapest protocol:3 седмици

I Human FVIII -1^{8A} седмица-30IU/kg/d

2ра седмица-20IU/kg/d

3та седмица-15IU/kg/d

II Cyclophosphamide-200mg/d

III Methylprednisolon-100mg/d 1ва седмица с постепенно намаляване на дозите през 2ра и 3та

- След ерадикация на инхибитора се наблюдава Rebound с ниво на FVIII 200-300% ,което налага провеждане на профилактика на тромбози.
- Скрининг на 3 месеца през първата година и регулярно по-нататък поради риск от рецидив на инхибитора.

ПРОГНОЗА

Прогнозата зависи от естеството на подлежащото заболяване ,ефектът от ерадикацията и възрастта на пациента.

- 20% от пациентите преживяват релапс след успешна ерадикация в рамките на седмица до 14 месеца след спиране на терапията.Контрол на всеки 2-3 месеца или при кървене.
- При някои пациенти –след раждане или лекарство-индуцирани инхибитори-антителата могат да изчезнат спонтанно.Обикновено не се появяват при повторна бременност.
- Пациентите с аутоимунни заболявания рядко отговарят на терапията само със ГКС.
- При пациентите със злокачествени заболявания инхибиторът може да не изчезне след успешно лечение на тумора.Повторната поява на инхибитор не означава рецидив на основното заболяване.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Придобитата хемофилия е рядко хеморагично състояние, чието познаване, навременно диагностициране и лечение зависят от усилията на мултидисциплинарен екип от специалисти от различни области и индивидуален подход към всеки отделен пациент.

Придобита хемофилия ...ИСТ, 57г

Оперативна интервенция – нефректомия 1.09.2016 г 10,30 часа

- още при кожните срезове – засилено кървене
- непосредствено след нефректомията – профузно неовладяемо кървене в бъбречното ложе и съседни тъкани
- принудителна масивна тампонада около левия бъбрек и хипохондриума; паника ?!
- 12 часа - назначена спешна консултация с хематолог и пълен хемостазен статус

Придобита хемофилия

*Представяне на клиничен случай:
диагностициране,
терапевтично повлияване,
еволюция*

Придобита хемофилия ...ИСТ, 57г

Консултация с хематолог -09.2016г 14.30 часа – следоперативна зала:

ясна кръв от дренажите, макар и бавно образувачи се има коагулуми
- хемостазен статус: Тр -180, Фибриноген -5,1, ПВ -95%, ПТ -16, АРТТ – 68, АТ III -82% Д-димери: увеличени
- " *предвид обилното интраоперативно кървене и подобна тенденция следоперативно, при удължено АРТТ да се мисли за придобита хемофилия; да се изследват нива на ф.VIII и ф.IX, при ниски стойности – титър на антигена срещу дефицитния фактор; Лечението да продължи с NovoSeven по 90µg/kg, 2 дози през 4 часа до получаване на резултатите, успоредно с едногрупова кръв и кръвни биопродукти. Нова консултация "*

Придобита хемофилия ...ИСТ,57г

Анамнестични данни:

- тежест в лява бъбречна област, микроскопска хематурия, ехографски и КАТ данни за тумор на левия бъбрек
- не съобщава за хеморагична диатеза и липсва такава обективно
- постъпва за планова оперативна интервенция 29.08.2016г
- коморбидност: хипотиреоидизъм, в момента без лечение

Придобита хемофилия ...ИСТ, 57г

Окончателен резултат (01.09.2016г - 16.30 часа):

- Ф VIII – 2%, Титър на антигена : > 10 БЕ

Окончателна диагноза " ...касае се за придобита хемофилия А, вероятно свързана с неоплазийния процес в левия бъбрек"

Препоръки за лечение: "в продължение на поне 2 денонощия, на всеки 4 часа да се прилага NovoSeven в доза 90µg/kg с адекватна хематологична реанимация, да следи активно кървенето от дренажите и за суфузии по кожата. Осигурен хематолог за денонощна консултация."

Придобита хемофилия ...ИСТ, 57г

Предоперативни данни от статуса и изследвания

Pulmo et cor: б.о. ЕКГ – норма
- без данни за хеморагична диатеза
- ПКК и ДКК- без отклонения
- стандартен биохимичен панел – без отклонения
- хемостаза (непълни изследвания): фибриноген -5,6g/l
Тр -185G/l, ВК – норма, ВС - незначително удължено

Придобита хемофилия ...ИСТ, 57г

От decursus morbi 02.09.2016г, 10 часа:

- липсва кожна хеморагична диатеза, тенденция за намаляване кръвозагубите от дренажите; АРТТ, гравитира около 56" – 62" ,на фона на лечение с NovoSeven липсват данни за DIC и тромбози;

Усложненията продължават:

- към обяд урината става тъмна, а кръвта "лакова". След консултация с хематолог са назначени спешно: Coombs тест, нива на хемоглобин, свободен Hb, билирубин, LDH, ретикулоцити

13.30 часа същия ден: налице са параклинични данни за интравасална Coombs (-) хемолита, най-вероятно свързана с масивните кръвопреливания. Да се включи ГКС по 3,0 mg/kg/d

Придобита хемофилия ...ИСТ , 57г

02.09.2016г Усложненията продължават:

- към 14.00 пациентката изпада в шоково състояние и е интубирана;
- спад на Нв (62 g/l)
- физикални и рентгенови данни за двустранен хемоторакс?
- преценено е ,че не се налага промяна на лечението с by-pass продукт

Започват консултации (преговори) с КАИЛ при УМБАЛ "Св Георги" за привеждане

Придобита хемофилия...ИСТ,57г

КАРИТ УМБАЛ "Св Георги" – 7,8 .09.2016г

- хемостаза без динамика
- предвид засилване на кръвнистата секреция с лек спад на Нв е поискан нов скенер КТ данни за левостранна ателектаза с изключен ляв бял дроб ? Излив, вероятно коагулум. Имбибиция на тъканите около дренажите и двустранно по хода на мм Ileorsoas, данни за мета?
- заподозира се съдов произход на кръвенето от дрена / паренхимна лезия
- на консилиум взето решение да се пристъпи към 3 оперативна интервенция (диагностична видеоасистирана торакотомия)
- в началните етапи и до края на процедурата без абнормно кръвене
- катетър проникнал дълбоко в медиастиума ? Паренхимна лезия ?
- почистване на плеврантата кухина от значимо количество коагулуми и разгъване на белия дроб
- хематоми в мм Ileorsoas

Придобита хемофилия ...ИСТ , 57г

КАИЛ УМБАЛ "Св Георги" – 03.09.2016г
пациентката е приведена в тежко общо състояние;
командно дишане.

- без данни за хемолиза или DIC
- хемостаза – без промяна: ф VIII -1, 0% ,антитела >10 БЕ
- Нв -60 g/l, тежка хипопротеинемия с алб- 26 g/l,периферна оточност и асцит
- 800 ml за 24 часа сукървица от дренажите.
- лечението продължава 3 -то денонощие с NovoSeven ; плазма по 2 сака и нискомолекулен хепарин

ПРИДОБИТА ХЕМОФИЛИЯ ...ИСТ , 57Г

МНОГО ВЪПРОСИТЕЛНИ И PROGNOSIS DUBIA/PESSIMA

Единствено сигурно: придобита инхибиторна хемофилия с овладяна хеморагична диатеза чрез by-pass продукти в алтерниращ режим

Въпросителни:

1. Каква е основната диагноза?
2. Защо е предприета оперативна интервенция при непълен коагулационен статус?
3. Защо е прилагана КТР и последваща интубация?
4. Прилаган ли е NovoSeven първите дни в препоръчаната доза и ритъм?
5. Хематоми /фасциити/ с възможна бактериална суперпозиция и необходимост от нова операция?

Придобита хемофилия ...ИСТ , 57г

КАИЛ УМБАЛ "Св Георги" – 4,5,6.09.2016г

- КТ данни за левостранна ателектаза с изключен ляв бял дроб ?
- понижение на секрецията от дренажите
- задържане на Нв около 100 g/l
- афебрилна, около дренажите кръвонасядания в кожата
- Промяна в лечението: от 4.09.2016 вместо NovoSeven получава FEIBA 2 x 85 U/kg (12 фла) през 12 часа
- на 06.09 – отново секреция от левия дренаж около 500 мл ,коагулуми по тръбичките
- US abdomen: няма кръвене в бъбречното ложе, имбибиция на тъканите (?) с кръв
- левият бял дроб не се разгъва?

НАУЧЕН СИМПОЗИУМ ROCHE

- ▶ **Ранна диагноза на идиопатична белогробна фиброза**
К. Костов

РАННА ДИАГНОЗА НА ИДИОПАТИЧНА БЕЛОДРОБНА ФИБРОЗА

Коста Костов

Фокусът към болестта се измести

- ▶ ИБФ се считаше 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!**

➔ Антифибротични медикаменти с противовъзпалителна активност!

1. Meltzer 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.

Синдром или болест е ИБФ

Синдром

1. Клинична картина
2. Патоанатомичен субстрат
3. Функционални промени (увреди)

Болест

1. Клинична картина
2. Патоанатомичен субстрат
3. Функционални промени (увреди)
4. Етиология (причинител)



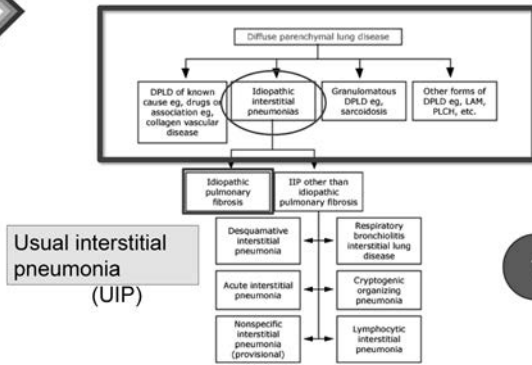
Неорганични прахови частици (метал, дърво), азбест, EBV, HCV, GER, гени

Честота и демография

- ▶ Болестността е малко по-висока при мъжете (20.2/100000), отколкото при жените (13.2/100000)¹
- ▶ Болестността от ИБФ е 16–22/100 000^{2,4}, с около 80 000–110 000 пациенти в Европейския съюз⁵
- ▶ Заболеваемостта и болестността от ИБФ се увеличават с възрастта^{1,6}
 - обикновено се диагностицира между 40–80 години
 - най-голяма заболеваемост между 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 LJ et al. Thorax 2002;57:338-342;
4. Hansell A et al. Thorax 1999;54:413-419;
5. Eurostat News Release. Available at <http://ec.europa.eu/eurostat>. 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.



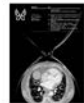
ATS/ERS International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias, Am J Respir Crit Care Med. 2002

Заболеваемост

В момента се счита, че честотата на поява (заболеваемост) на ИБФ в Европа и Северна Америка е 3-9 случая на 100 000 население¹.

Действителната честота на ИБФ остава обаче неизвестна и трудна за дефиниране, поради различни епидемиологични фактори, различно дефиниране, разнородни критерии, заложили в проучванията и пр., които възпрепятстват точното ѝ определяне².

В България диагностицираните случаи са изключително малко (под 100) и са концентрирани в университетските центрове.



1. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, et al. Global incidence and mortality of IPF: a systematic review. Eur Respir J 2015; 46: 795-806.
2. Samet JM, Coultas D, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: tracking the true occurrence is challenging. Eur Respir J 2015; 46: 604-606.

Начални послания

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 мусфибробластна 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"

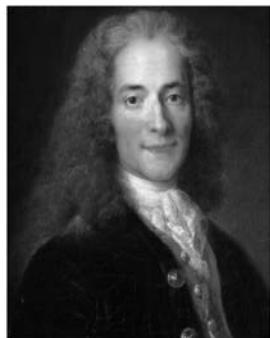


Важно послание

ИБФ е фатална болест с непредвидим и вариabilen ход и повечето пациенти се влошават постепенно, но сравнително бързо за няколко години, а малцинство остават стабилни или се свират много бързо (остра екзацербация)!



"The role of the doctor is to amuse the patient, while nature takes its course"



Francois Marie Arouet, 1694-1778

Биопсична алтернатива

Възможна алтернатива на хирургичната биопсия при рискови пациенти е въвеждане в практиката на генетични (молекулярни) маркери за UIP.

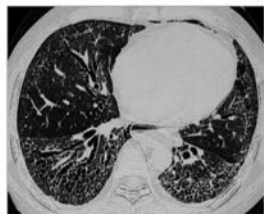
Такива маркери са:

- *avβ6-integrin*, с повишена експресия при пациенти с изразена фиброза
- колагения ензим *lysyl oxidase-like 2*, корелиращ с болестна прогресия при пациенти с ИБФ.

Дали тези маркери ще влязат в клиничната практика е спорно.

Нoneycombing sign (пчелна пита) – късна проява на ИБФ! (end-stage lung)

Промените в белодробния паренхим водят до пълно заличаване на нормалната структура, заместена от псевдокисти (предимно базално) с неправилни, дебели стени, придаващи килийчест вид, с образ на "пчелна пита".



Регистрирането на образ "пчелна пита" е късен стадий на болестта, с малък терапевтичен резерв и близка лоша прогноза на преживяемостта!

Класически симптоми

- Средна възраст 50-70 г. Рядко под 40 г.!
- Новопоявил се прогресивен задух при усилие и суха кашлица
- Повечето болни със симптоми от 12-24 мес. преди крайната диагноза
- Понякога неспецифични симптоми - загуба на тегло, повишена температура, умора, миалгии или артралгии
- Необходима е подробна професионална и експозиционна анамнеза



Ранната диагноза е затруднена поради неспецифичните симптоми!



Затова: белодробна биопсия трябва да се проведе при лица с хрипове "velcro" още преди на ВРКТ да се появи характерния за ИБФ белег - тип "пчелна пита"

Класическа физикална находка

- Бибазални късноинспираторни фини крепитации (Velcro) – надежден ранен физикален белег в основите!
- Тахипнея
- Барабанни пръсти (clubbing) – 40-75% - сравнително късен симптом!
- Кардиологичния статус е нормален в ранните стадии, а по-късно - подчертан P2, дясно обременяване, галопен ритъм
- Цианоза
- Обриви, артрит, миозит говорят за алтернативна диагноза

Надежда за ранна диагноза: **скриниращи програми** за белодробен карцином при настоящи и бивши пушачи, използващи тънкосрезова нискодозова КТ на гръден кош!

Възможности на ранната диагноза

Клиничен ход на ИБФ: характеризира се с незабележимо начало, бърза хронична еволюция и смърт от дихателна недостатъчност средно за 4-5 години.

Ранната диагноза е трудна и почти невъзможна мисия без БИОПСИЯ!

ATS/ERS КРИТЕРИИ ЗА ДИАГНОЗА НА ИБФ ПРИ ЛИПСА НА ХИРУРГИЧНА БИОПСИЯ (СТАРИ КРИТЕРИИ 2000 г.)

ГОЛЕМИ:

Изключване на вероятност за друга ИББ
Аномален ФИД с данни за рестрикция и нарушена газова обмяна
Бибазиларни ретикуларни сенки с минимални GGO на ВРКТ
ТБББ или БАЛ, които не подкрепят друга диагноза

МАЛКИ:

Възраст > 50 г.
Незабележимо начало на необясним задух при усилие
Продължителност на болестта > 3 месеца
Бибазиларни сухи хрипове или крепитации тип "Velcro"

Диагноза: Всички големи + най-малко 3 малки.

ATS/ERS/JRS/LATA КРИТЕРИИ ЗА ДИАГНОЗА НА ИБФ (НОВИ КРИТЕРИИ 2013)

ВРКТ данни:

- Съвместими с UIP
- Възможна UIP
- Несъвместими с UIP

Особено внимание изискват пациентите без изменения по типа „пчелна пита“, но с базални, субплеврални ретикуларни промени, които без хирургична биопсия не стигат до окончателна диагноза и така нямат достъп до съвременното антифиброзино лечение. Те са фокус на особен интерес, защото болшинството от тях, особено тези с зруби базални, субплеврални ретикуларни промени кореспондират с хистологичния вариант на UIP

ХИСТОЛОГИЯ:

- UIP
- Вероятна UIP
- Възможна UIP
- Липса на UIP

Крайна диагноза: ИБФ, вероятна ИБФ, възможна ИБФ, изключена ИБФ.

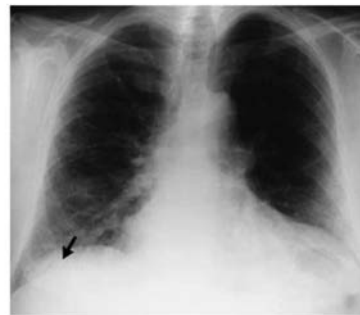
Ранни рентгенологични белези



Ранни симптоми



Рентгенологични промени



16% от пациентите с ИБФ могат да имат нормален РГ образ!



Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Gross and Hunninghake, NEJM, 2001.

Ранни симптоми

- Задых при обичайни физически усилия – най-чест симптом!
- Хипоксемия (особено при леки усилия) – газов анализ на кръвта (PaO₂, SatO₂)
- Влажни хрипове тип “velcro”



ВРКТ

- Използва се при липса или минимални промени на РГ и уточнява промените.
- Определя разпространението и тежестта на болестта
- Диференцира ИБФ от другите ИББ



Ранен стадий

Периферна, субплеврална фиброза (ретикуларни промени)
Редуващи се зони на нормален белодробен паренхим

Късен стадий
По-дифузни ретикуларни промени предимно базално, асоциирани със задебелени интерлобуларни септи.
Пчелна пита (end stage fibrosis) – най-категоричен диагностичен белег!
Тракционни бронхиектазии

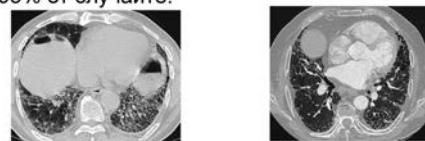
Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Gross and Hunninghake, NEJM, 2001.

Хронична кашлица

- ▶ ХК (суха) може да се появи в ранните стадии на всяка дифузна паренхимна белодробна болест когато все още липсват промени на конвенционалната рентгенография¹.
- ▶ Ранна HRCT в тези случаи е ключ към диагнозата¹.
- ▶ ХК (суха) е един от характерните, постоянни симптоми при ИБФ².
- ▶ ХК при ИБФ нарушава качеството на живот на пациента и е маркер за тежестта на протичане и предвестник на прогресията².



Fell и съпр. в едно от проучванията си показват, че пациенти на възраст над 65 г. с **двустранни, субплеврални ретикуларни промени** без типичната картина на „пчелна пита“ развиват белодробна фиброза в над 95% от случаите!



Образите са предоставени от доц. Галина Кирова

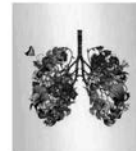
1. P.Cardos. Breathe, 2010; Vol 7,2: 123-133
2. C. Vigeland and M.R.Horton. Cough in IPF more than just a nuisance. The Lancet Respiratory medicine, August 2016

C.D. Fell, F.J. Martinez, L.X. Liu, et al. Clinical predictors of a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181:832-837

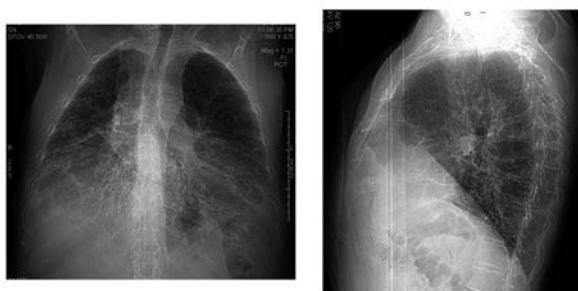
Ранни рентгенологични белези

доц. Галина Кирова

Ранни хистологични промени



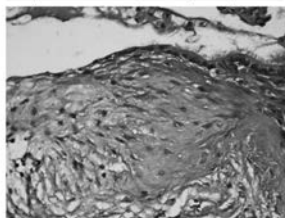
Идиопатична белодробна фиброза - рентгенография



доц. Галина Кирова

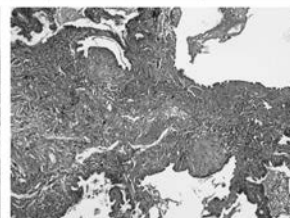
Хистопатология – ранни изменения

Фибробластни огнища – най-ранни промени



С - 3806/2007, НЕ. Идиопатична белодробна фиброза
Фиг. 1. ИБФ. Фибробластни огнища със синкав, миксоиден, екстрацелуларен матрикс. Преход от цилиндричен, цилиндричен епител към приплеснат епител.

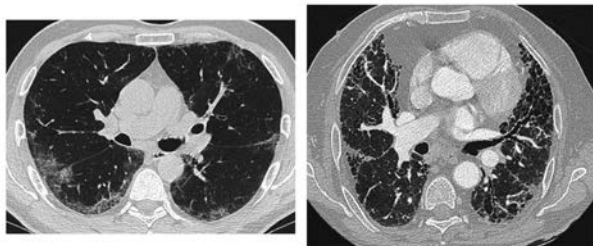
Хетерогенност на промените в ранните стадии



С - 3806/2007, НЕ. ДИФ
Фиг. 2. ИБФ. Хетерогенност на изменението – ранни лезии (два участъка с дракулациона тъкан) и късни лезии (изразена фиброза). Хистични пространства талицирани със цилиндричен епител.

Янина Славова. Патоморфологични промени при ИБФ. In:Spito, бр.2, 2016

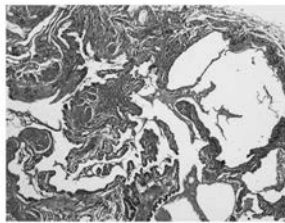
Идиопатична белодробна фиброза – ВРКТ (ранни и малко по-късни промени)



доц. Галина Кирова

Хистопатология – късни изменения

Плътна фиброза и кисти – късни промени



С - 3806/2007, НЕ. ДИФ
Фиг. 1. ИБФ. Неправилна фиброза с кистични пространства и приспособяване на плевочната с формация на структура тип "пчелна пита". Дясно (горе) – кистично пространство талицирано отчасти с интерплеврални кашевоидни клетки.

Тип "пчелна пита" – късни промени



Фиг. 2. ИБФ. Неправилна фиброза и кистични пространства. Фибро-кистично ремоделюване – тип "пчелна пита"

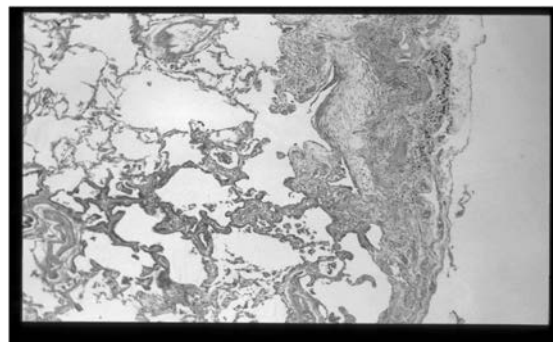
Янина Славова. Патоморфологични промени при ИБФ. In:Spito, бр.2, 2016

Идиопатична белодробна фиброза - ВРКТ (съвсем късни промени)



доц. Галина Кирова

ИБФ - фиброзиращ алвеолит (ранни промени)



ИБФ – honeycombing (късни промени)

Лечение на ИБФ

- Лечебните препоръки при ИБФ се движат от силно "НЕ", до силно "ДА".

Силно "ДА" се отнася **само за две терапевтични стратегии:**

- Дълготрайна кислородотерапия
- 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;183:789-824.
3. Cottard H et al. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:539-42. 4. Kim DS et al. Proc Am Thorac Soc 2006;3:285-92.
5. Meltzer EB and Noble PW. Orphanet J Rare Dis 2008;3:8-22.

Honeycombing – базално/субплеврално

PIRFENIDONE

- Pirfenidone е **първият медикамент** одобрен в Европа за лечение на възрастни пациенти с **дека до умерена ИБФ** и в процес на реимбурсация в България.
- Pirfenidone е перорален медикамент.
- Pirfenidone действа по няколко патогенетични механизма – антифибротично, противовъзпалително и антиоксидантно.

Summary of Product Characteristics April 2013.

Възможности на лечението

PIRFENIDONE

- Conditional recommendation for use (от слабо "НЕ", към слабо "Да") в консенсуса на ATS/ERS, засега най-вероятната близка медикаментозна алтернатива за продължителна терапия на пациентите с ИБФ в България.

Консенсусът от 2011 използваше вместо "conditional" думата "weak"!

An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement. Am J Respir Crit Care Med Vol 183, pp 788-824, 2011

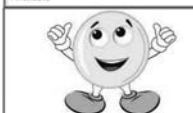
Послания за дома

- ИБФ няма дефинитивно лечение, което да спре развитието на болестта
- КС отстъпили 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

Новите препоръки на ATS/ERS/JRS/ALAT 2015 г.

Conditional recommendations for use: болшинството от пациентите се нуждаят от това лечение, но много от тях – не!

| | 2015 guideline | 2011 guideline |
|---|--|-----------------------------------|
| New treatment recommendations | | |
| Nintedanib, a tyrosine kinase inhibitor | Conditional recommendation for use | Not addressed |
| Selective endothelin receptor antagonist (ambrisentan) | Strong recommendation against use | Not addressed |
| Infliximab, a tyrosine kinase inhibitor with one target | Strong recommendation against use | Not addressed |
| Phosphodiesterase-5 inhibitor (sildenafil) | Conditional recommendation against use | Not addressed |
| Revised treatment recommendations | | |
| Pirfenidone | Conditional recommendation for use | Weak recommendation against use |
| | Conditional recommendation against use | Strong recommendation against use |
| | Strong recommendation against use | Weak recommendation against use |
| | Strong recommendation against use | Weak recommendation against use |
| Nintedanib | Conditional recommendation for use | Weak recommendation for use |
| | Conditional recommendation against use | Weak recommendation against use |



Слабо "ДА"

Слабо "НЕ"

ПРИЧИНАТА

При болните с лека към умерена ИБФ:

- с FVC >50%; Dlco ≥35; 6MWT ≥ 150 метра има известна полза от ранното лечение с *Pirfenidone* и *Nintedanib*, при очаквано **30%** редуциране на риска от болестна прогресия.



1. Neil A. Shea B.S., Tager A.M., et al. New Therapeutic Targets in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 190, 867-878, 2014.
 2. Raghu G., Selman M. Nintedanib and pirfenidone: New Antifibrotic Treatments Indicated for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 191, 2015, 232-234

- (1) За поставяне на точна диагноза е необходимо да се прилага мултидисциплинарен подход – тясна комуникация между клиницист, рентенолог и патолог, с обсъждане между тях на всички клинични данни (професионални вредности, тютюнопушене, придружаващи заболявания, функционални показатели на дишането, лабораторни изследвания), рентенологични промени, и морфологични характеристики;
- (2) Поради наличната хетерогенност на морфологичните изменения при ИБФ при извършване на фибробронхоскопия се препоръчва да се вземат от три до пет белодробни биопсии или да се насочи пациентът за оперативна белодробна биопсия.
- (3) За първи имаме специфична терапия (pirfenidone, nintedanibe), която забавя прогресията на болестта (ДФВК), снижава смъртността и честотата на екзацербациите.

Послания за клиничната практика

Благодаря за вниманието!

koro_55@vma.bg



www.inspiro-bg.com

Най-важното за ИБФ

1. ИБФ е ИББ с най-лоша прогноза.
2. Най-важното в ДД е различаването от другите ИИП.
3. Биопсията е златен стандарт = UIP с фибробластни фокуси (отличителен белег за ИБФ).
4. Най-честа сред 50-60 г. мъже с прогресивен задух и суха ХК.
5. Най-чест физикален белег е "Velcro" хрипове +/- барабанни пръсти (clubbing).
6. Най-важните диагностични тестове са РГ, ФИД, газов анализ и ВРКТ.
7. При сигурни диагностични критерии, диагнозата ИБФ не налага биопсия.



Сп. InSpiro представя:



26 май, 2016

1. Пациенти на възраст над 50 г., с прогресивно нарастващ задух с постепено начало и непродуктивна или слабопродуктивна кашлица и анамнеза за тютюнопушене и/или експозиция на вредни газове са с риск за развитие на ИБФ.
2. В ранните стадии на ИБФ функционалните изследвания и конвенционалната РГ на гърдния кош може да са без или с минимални отклонения от нормата.
3. При пациенти с рискови фактори за ИБФ, при които се установят "velcro" хрипове трябва да се проведе ВРКТ.
4. Характерните за ИБФ белези, видими на ВРКТ са тези на ОИП - субплеврални, предимно базални, ретикуларни засенчвания, изменения тип "пчелна пита" и тракционни бронхиектазии.
5. Хистологично ИБФ се характеризира с мозайчна находка - зони на фиброза, възстановяване и тип "пчелна пита", редувани със зони на слабо засегнат или нормален паренхим.

Пламен Титоренков, Дора Маринова

НАУЧЕН СИМПОЗИУМ SHIRE

Модератор: Проф. Рагка Тинчева

- ▶ **Болест на Фабри: неврологични прояви и възможности за лечение**
Д. Масларов

- ▶ **Синдром на Hunter – клинична картина и резултати от ензим-заместителна терапия при български пациенти**
Д. Авджиева

- ▶ **Болест на Гоше: диагноза, лечение, проследяване в България**
Р. Тинчева

БОЛЕСТ НА ФАБРИ: НЕВРОЛОГИЧНИ ПРОЯВИ И ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ

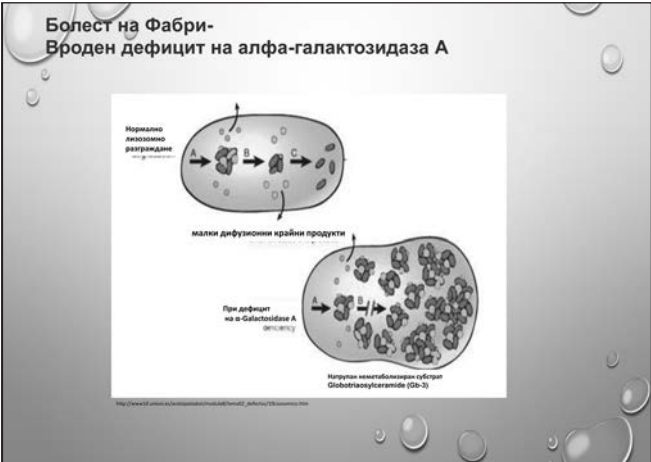
Димитър Масларов



DISCLOSURE

I HEREBY DECLARE THAT I HAVE RECEIVED HONORARIA, TRAVEL AND ACCOMMODATION FUNDING FROM SHIRE.

THE VIEWS AND OPINIONS EXPRESSED IN THE FOLLOWING SLIDES ARE THOSE OF THE PRESENTER. THEY SHOULD NOT BE UNDERSTOOD OR QUOTED AS BEING MADE ON BEHALF OF SHIRE.



БОЛЕСТ НА ФАБРИ

- БОЛЕСТТА НА ФАБРИ Е ПРОГРЕСИВНО, МУЛТИ-СИСТЕМНО, Х-СВЪРЗАНО ЛИЗОЗОМНО ЗАБОЛЯВАНЕ, ПРИЧИНЕНО ОТ ДЕФЕКТ В ГЕНА, КОДИРАЩ ЕНЗИМА α -ГАЛАКТОЗИДАЗА А.
- ПРОГРЕСИЯТА НА ПАТОЛОГИЯТА (ЧРЕЗ ОРГАН-СПЕЦИФИЧНИ КАСКАДИ НА РАЗЛИЧНИ БОЛЕСТНИ ПРОЦЕСИ) СЕ МАНИФЕСТИРА СЪС СИМПТОМИ ОТ СТРАНА НА ПЕРИФЕРНАТА НЕРВНА СИСТЕМА В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ.
- С НАПРЕДВАНЕ НА ВЪЗРАСТА СЕ НАБЛЮДАВА КЛИНИЧНА КАРТИНА СЪС СИМПТОМИ, СВЪРЗАНИ С БЪБРЕЦИТЕ, СЪРЦЕТО И МОЗЪКА.

Въпреки, че заболяването е с Х-свързано наследяване, при много от хетерозиготните жени се наблюдава висока заболяемост и преждевременна смърт.

J. Mitsu, et al. JAMA 1999; 281:249-254



БОЛЕСТ НА ФАБРИ

ЗАБОЛЯВАНЕТО Е ОТКРИТО НЕЗАВИСИМО ПРЕЗ 1898 Г. ОТ ДВАМА ЛЕКАРИ:

WILLIAM ANDERSON - ВЪВ ВЕЛИКОБРИТАНИЯ, И

JOHANN FABRY - В ГЕРМАНИЯ.

Wolffner T, et al. PLoS ONE 2013



АНГИОКЕРАТОМ ПРИ БОЛЕСТ НА ФАБРИ

1. [http://www.raredisease.org/2016/02/01/fabry-disease-2016-02-01/](#)
 2. [http://www.raredisease.org/2016/02/01/fabry-disease-2016-02-01/](#)
 3. [http://www.raredisease.org/2016/02/01/fabry-disease-2016-02-01/](#)
 4. [http://www.raredisease.org/2016/02/01/fabry-disease-2016-02-01/](#)

ИЗМЕНЕНИЯ В ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА, СВЪРЗАНИ С БОЛЕСТТА НА ФАБРИ

1. [German. Opt J Rare Dis 2010; 3:30](#)
 2. [R. Schiffman, G. Mevorach 2006. Perspectives from 5 Years of FOS Chapter 22](#)

ПРОЯВА НА СИМПТОМИТЕ ПРИ МЪЖЕ

ONSET OF SYMPTOMS IN 375 ADULT MALE PATIENTS FROM FOS

Dark blue vertical lines denote mean age of onset
 Data from Beck, In: Morita et al. (eds). Fabry disease: perspectives from five years of FOS, 2006.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

НАТРУПВАНЕТО НА GB-3 В СЪДОВИТЕ ЕНДОТЕЛНИ КЛЕТКИ И НЕВРОНИТЕ МОЖЕ ДА ПРЕДИЗВИКА ИСКЕМИЧНИ УВРЕДИ И МЕТАБОЛИТНИ НАРУШЕНИЯ, ВОДЕЩИ ДО:

- ФУНКЦИОНАЛНО ПРЕКЪСВАНЕ НА АКСОНА НА ЗАСЕГНАТИТЕ НЕВРОНИ
- ЗАГУБА НА МАЛКИ МИЕЛИНОВИ И НЕМИЕЛИНОВИ ВЛАКНА
 - ТЪНКИ МИЕЛИНОВИ Аβ ВЛАКНА (ОСТРА БОЛКА, УСЕЩАНЕ ЗА СТУД)
 - НЕМИЕЛИНОВИ С ВЛАКНА (БОЛКА, УСЕЩАНЕ ЗА ТОПЛИНА)
 - НЕМИЕЛИНОВИ АВТОНОМНИ ВЛАКНА
 - ГОЛЕМИТЕ Аα и Аβ ВЛАКНА СА ОБИКНОВЕНО ПОЩАДЕНИ В РАННИТЕ ФАЗИ
- ПАТОЛОГИЧНО ЗАСЕГНАТИ СА ЦЕНТРАЛНИ МЕХАНИЗМИ ЗА БОЛКА
- ИСКЕМИЧНИ ЛЕЗИИ НА БЯЛОТО/СИВОТО МОЗЪЧНО ВЕЩЕСТВО
- ДРУГИ

1. [R. Schiffman. Acta Neurol. Belg. 2004; 106: 61-65](#)
 2. [P. Bombardieri et al. 2010. Acta Genet Med. 99: 2-99-100](#)

ПРОЯВА НА СИМПТОМИТЕ ПРИ ЖЕНИ

ONSET OF SYMPTOMS IN 396 ADULT FEMALE PATIENTS FROM FOS

Dark blue vertical lines denote mean age of onset
 Data from Beck, In: Morita et al. (eds). Fabry disease: perspectives from five years of FOS, 2006.

ЦНС ПРОЯВИ ПРИ БОЛЕСТ НА ФАБРИ

- МОЗЪЧНОСЪДОВИ - ТИА И ИНФАРКТ
- МРТ ПРОМЕНИ - ЛЕЗИИ НА БЯЛОТО МОЗЪЧНО ВЕЩЕСТВО
- ГЛАВОБОЛИЕ
- ПСИХО-ЕМОЦИОНАЛНИ ОТКЛОНЕНИЯ
 - РАЗСТРОЙСТВА НА НАСТРОЕНИЕТО
 - ПОВЕДЕНЧЕСКИ ПРОМЕНИ
 - ДЕПРЕСИЯ

1. [F. Falgairete et al. Lancet Neurol. 2005; 5: 791-795](#)
 2. [S. Sone et al. Stroke. 2009; 40: 789-794](#)
 3. [A. Morita et al. J Inher Metab Dis 2007; 30: 943-951](#)

НЕВРОЛОГИЧНИ СИМПТОМИ СА ЧЕСТА ПРОЯВА ПРИ БОЛЕСТ НА ФАБРИ

Болезтта на Фабри може да засегне периферната и централната нервна система

- Периферните невропатии са чест ранен симптом на болезтта на Фабри
 - Дължат се на соматични и автономни увреди
 - Невропатичните симптоми често са последвани от мозъчно-съдови усложнения и прогресират на автономна дисфункция в зряла възраст
- Симптомите варират по тежест и включват: главоболие, световъртеж, ТИА и искемичен инсулт
- Късно начало с олиго- или моно-симптоматичен вариант на болезтта на Фабри също е често

| Автономни симптоми при болест на Фабри | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Гастроинтестинален дисмотилитет • Акропарестезии/болки • Намалено сълно- и слюно образуване | <ul style="list-style-type: none"> • Хипо- или анхидроза • Нестабилно артериално налягане • Температурна непереносимост |

1. [Sone et al. Stroke. 2009; 40: 789-794](#)
 2. [German. Opt J Rare Dis 2010; 3:30](#)

МОЗЪЧНОСЪДОВИ ПРОЯВИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА ФАБРИ

- МОЗЪЧНОСЪДОВИ ПРОЯВИ СЕ СЪОБЩАВАТ ПРИ ГОЛЯМА ЧАСТ ОТ ПАЦИЕНТИТЕ С БОЛЕСТ НА ФАБРИ
- МОЗЪЧНОСЪДОВИ ИНЦИДЕНТИ (ТИА, ИНФАРКТ) СЕ СЪОБЩАВАТ ПРИ 25% ОТ МЪЖЕТЕ И 21% ОТ ЖЕНИТЕ
- МРТ - ЛЕЗИИ НА БЯЛОТО ВЕЩЕСТВО СЕ ОТКРИВАТ В ДО 55%
- СРЕДНАТА ВЪЗРАСТ НА ПРОЯВА НА МОЗЪЧНОСЪДОВИ ПРИЗНАЦИ Е 33,5 ГОДИНИ ПРИ МЪЖЕТЕ И 41,4 ГОДИНИ ПРИ ЖЕНИТЕ
- БРОЯТ НА ЛЕЗИИТЕ НА БЯЛОТО ВЕЩЕСТВО ПРИ ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА ФАБРИ СЕ ПОВИШАВА С НАПРЕДВАНЕ НА ВЪЗРАСТАТА

1. [Ginsberg, Morita A, Beck M. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS 2006 Chapter 23](#)
 2. [Falgairete et al. Neurology. 2005; 65: 620-2](#)
 3. [A. Morita et al. 2010. Q J Med 103: 641-656](#)


Мозъчен инфаркт като индикатор за болест на Фабри

- ВАЖНО Е ДА СЕ ЗНАЕ, ЧЕ ПЪРВАТА ПРОЯВА НА БОЛЕСТ НА ФАБРИ ПРЕДИ ДРУГ ТИПИЧЕН ПРИЗНАК, МОЖЕ ДА БЪДЕ ИНСУЛТ
- В ПРОУЧВАНЕ, 61 ОТ 133 (45,9%) ПАЦИЕНТИ С ИНСУЛТ И С БОЛЕСТ НА ФАБРИ СА ПРЕЖИВЕЛИ ПЪРВИЯ СИ ИНСУЛТ, ПРЕДИ ДА БЪДАТ ДИАГНОСТИЦИРАНИ С БОЛЕСТ НА ФАБРИ
- ИНСУЛТЪТ МОЖЕ ДА БЪДЕ СЕРИОЗНА ПРИЧИНА ЗА ПРЕЖДВЕМЕННА СМЪРТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА ФАБРИ
- В ПРОУЧВАНЕ, ПРОСЛЕДЯВАЩО ЕСТЕСТВЕНИЯ ХОД НА БОЛЕСТТА НА ФАБРИ, ЗА ИНСУЛТ СЕ СЪОБЩАВА ПРИ 45% И ТИА В 31% ОТ ПАЦИЕНТИТЕ, КОИТО СА ПОЧИНАЛИ
- ИНСУЛТЪТ МОЖЕ ДА Е РЕЗУЛТАТ И ОТ СЪРДЕЧНО УСЛОЖНЕНИЕ КАТО ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ ИЛИ ЕМБОЛИЯ

1. Sims et al. Stroke. 2009;40:788-794
2. A. Mellor et al. 2010. Q J Med 103 641-650.
3. MacDonnell et al. J Med Genet 2001; 38:789-772

МОЗЪЧНОСЪДОВИ ПРОМЕНИ ЧЕСТО СЕ ПОЯВЯВАТ В РАННИТЕ ЕТАПИ НА БОЛЕСТТА НА ФАБРИ

Висока честота на проява на лезии на бялото мозъчно вещество както при мъжете, така и при жените с Болест на Фабри

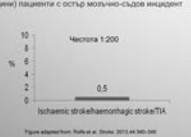


Falgauf A et al Neurology 2000

БОЛЕСТ НА ФАБРИ Е ЧЕСТО СРЕЩАНА ПРИ МЛАДИ ПАЦИЕНТИ С ИНСУЛТ

- При болест на Фабри, инсулт в ранна възраст е сериозно и често усложнение, както при мъжете, така и жените
- Около 27% от искемични инсулти са криптогенни и криптогенните инсулти са по-чести при млади пациенти

Честота на болест на Фабри при млади (18-55 години) пациенти с остър мозъчно-съдов инцидент




Честота 1:200

Ischaemic stroke/haemorrhagic stroke/TIA

Figure adapted from: Ruffin et al. Stroke. 2013;44:340-348

Честота на болест на Фабри при млади (18-55 години) пациенти с криптогенен инсулт



Честота 1:25


Cryptogenic stroke

Figure adapted from: Ruffin et al. Stroke. 2013;44:340-348

Болест на Фабри, трябва да се има предвид при всички случаи на инсулт при млади хора (18-55 години)

1. A. Ruffin et al. 2013. Stroke 44:340-348
2. Ruffin et al. Stroke. 2013; 44:340-348
3. MacDonnell et al. J Med Genet 2001; 38:789-772

ПРОЯВИ В ЦНС ПРИ БОЛЕСТ НА ФАБРИ АРТЕРИАЛНА СЪДОВА ПАТОЛОГИЯ



Характерни аномалии на големите съдове
Вертебробазилярна съдова патология
Базиларна долхохектазия


Аномалии на малките съдове:
Склонност към оклузивна съдова тромбоза
Повишен церебрален мозъчен кръвен ток
Променен съдов тонус и реактивност

Ginsberg, Mellor A, Beck M. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. 2006 Chapter 23.docx

Инсултът често предхожда диагностицирането на болест на Фабри

- Средната възраст за първи инсулт при пациенти с Фабри е 39 години при мъжете и 46 години при жените

Възраст на първи инсулт при пациенти от Фабри регистъра



See: Sims et al. Stroke. 2009;40:788-794

Sims et al. Stroke. 2009;40:788-794

РАННИ СИМПТОМИ, СВЪРЗАНИ С НЕВРОПАТНА ПЕРИФЕРНА БОЛКА

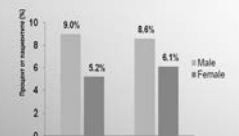
Проявяват се два основни типа невропатна болка:

- Хронична, пареща, измъчваща болка - в дланите и в ходилата
- Рекурентни атаки на остра болка ("болкови кризи") - често започват в ръцете/краката и ирадиират проксимално - могат да се появят през деня, предизвикани например от рязка промяна на вътрешната температура на тялото (простуда, стрес, физическа активност) - може да са съпроводени от необяснимо втрисане
- Парестезии - по-рядко

Hoffmann et al. Acta Paediatr Scand 2002
Toren Mellor et al. Pediatr Neurol 2007

Мозъчносъдови инциденти са наблюдавани с еднаква честота при пациенти от мъжки и женски пол с болест на Фабри

Честотата на инсулт и ТИА при мъже (n = 699) и жени (n = 754) пациенти *



- Мозъчно-съдови инциденти са докладвани при до 25% от мъжете и 21% от жените
- Средна възраст на искемичен инсулт:
 - Мъже (9.0%): 39.2 години
 - Жени (5.2%): 51.4 години
- ТИА средна възраст:
 - Мъже (8.6%): 38.4 години
 - Жени (6.1%): 46.6 години

До 45,9% от пациентите съобщават, че са преживели първия инсулт, преди да бъдат диагностицирани с болестта на Фабри

Наблюдаваната честота на инсулт сред мъжете на възраст 25-44 години е около 12 пъти над очакваната в общата популация

Пушачите имат три пъти по-голям риск от инсулт от непушачите и този риск се повишава до шест пъти за тези, които пушат 20 цигари на ден

1. Mellor et al. J Med Genet 2009;46:548-52
2. Sims et al. Stroke 2009; 40:788-84

РАННИ АВТОНОМНИ СИМПТОМИ, СВЪРЗАНИ С НЕВРОПАТИЯ

Нарушена температурна поносимост

В ранните фази промяна в усещането за температурните стимули засага предимно усещането за студ (Aδ влакна), в сравнение с усещането за топлина (C влакна)

Дисфункция на автономната нервна система

- Стомашно-чревен дисмоторилитет
 - Най-чести са коремните спазми и диария след хранене
- Сърдечносъдови (високо артериално налягане, понижена сърдечната честота, аритмия)
- Хипохидроза (може да бъде резултат от дисфункция на потните жлези)

1. Mellor AT, Jensen T3 Nature Reviews Neurology 3, 2007
2. Sims et al. Stroke. 2009

ВЪЗМОЖНИ МЕХАНИЗМИ ЗА ПОЯВА НА НЕВРОПАТНА БОЛКА ПРИ БОЛЕСТ НА ФАБРИ

Moller A.T. *Journal of Inherited Metabolic Disorders* 2007; 30:106

Диференциалната диагноза с множествена склероза може да бъде предизвикателство

- Болест на Фабри е често погрешно диагностицирана като множествена склероза, поради подобни клинични симптоми и МРТ лезии
- Клиничният опит в диагностичния процес за множествена склероза показва, че болестта на Фабри трябва да се има предвид при пациенти от женски пол с:
 - асиметрични лезии на бялото вещество на МРТ, без или със слаб Т2 хиперинтензитет на corpus callosum и/или
 - липса на спинални лезии и/или
 - липса на доказателства за интраклетален синтез на имуноглобулин (олигоклоналност)
 - значителна протеинурия (тест-лентички урина)
 - необяснима левокамерна хипертрофия
 - роднини, които са починали в ранна възраст от неуточнена бъбречна, сърдечна или мозъчносъдова болест (X-свързано унаследяване)

В ход е проучване на честотата на пациенти с болест на Фабри първоначално диагностицирани с множествена склероза

1. Bosticher et al. *PLoS ONE* 2013; 8:e71894.
2. Mollnes et al. *PLoS ONE* 2014; 9:e100066.

Невропатната болка е един от най-разпространените ранни симптоми на болест на Фабри

- Средната възраст на поява на невропатна болка е на 17 години (14,8 години при мъжете / 19,8 години при жените)
- 65-81% от пациентите имат болки редовно, най-често локализирана в дланите и ходилата¹
 - Хронична болка (>50% от мъжете; ~33% от жените)
 - Болкови кризи (>70% от мъжете, 52.6% от жените)
 - Ставни болки (27.2% от мъжете, 24.1% от жените)
 - Абдоминална болка (40.9% от мъжете, 32.0% от жените)
- Болката пречи на ежедневните дейности и може да наруши значително качеството на живот от най-ранна възраст

1. Pina M, Ramaswami U, et al. *Eur J Pediatr* 2003.
2. B. Smithson. *Acta Neurol Scand* 2006.

МРТ ИЗОБРАЖЕНИЯ (T2 И FLAIR) ОТ ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА ФАБРИ, ДИАГНОСТИЦИРАНИ КАТО МС

Bosticher T. et al. *PLoS ONE* 2013

НЕВРОЛОГИЧЕН ФЕНОТИП ПРИ МЪЖЕ И ЖЕНИ С БОЛЕСТ НА ФАБРИ

| Characteristic | Heterozygous females | Classical hemizygous males |
|---|---|--|
| Mean survival | 55-75 years ^{1,2} | 41-50 years ³ |
| Pain, including burning sensations in hands and feet, paroxysmal and Fabry crises | 32-60% ^{1,3,4,5,10} | 84-100% ^{1,7} |
| Mean age of onset of neuropathic pain | 15-20.7 years ^{2,8,9} | 7-8.4 years ^{6,8} |
| Mean VAS score (continuous) | 8.8 ⁸ | 9.7 ⁸ (on pain medication) |
| Mean VAS score (intermittent) | 7.4 ⁸ | Not known |
| Hypohidrosis (subjective) | 11-32% ^{9,17,18} | 52-62% ^{7,10} |
| Auditory symptoms (tinnitus, hearing loss, vertigo) | 15-42% ^{10,11} | 37% ⁸ |
| Fatigue | 26-46% ^{1,2,4,5} | 24-42% ^{1,9} |
| Stroke or TIA | 5-29% ^{1,2,7,8,12,13} | 32-31% ^{8,11} |
| Mean age of onset of cardiovascular complications | 42.3-50 years ^{2,4,14} (earliest case reported 25 years ¹) | 28.5-56 years ^{14,15} (earliest case reported 12 years ¹) |
| Angiodysplasia | 35-43% ^{2,8} | 71% ¹⁰ |
| Mean age of onset of angiodysplasia | 29.1 years | 16.8 years ¹⁰ |
| α-Galactosidase activity below normal range | 48% (plasma) 84% (leucocytes) | 100% ¹⁰ |

Abbreviations: TIA, transient ischemic attack; VAS, visual analog scale.

Moller A.T. *Journal of Inherited Metabolic Disorders* 2007; 30:106

Психични и невропсихологични симптоми при пациенти с болест на Фабри

- Невропсихиатричните симптоми се наблюдават при повече от 40% от пациентите с болест на Фабри, и могат да включват:
 - депресия
 - когнитивен дефицит
 - психосоциални проблеми
 - суицидни наклонности

Поради комбинацията от соматични и психически отклонения, качеството на живот е значително намалено при пациенти с болест на Фабри

1. Gonsberg Melhuus A, Beck M. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. 2006 Chapter 23.
2. Groll et al. *Qual Life Res* 2002; 11:219-27.
3. Cole et al. *J Inher Metab Dis* 2007; 30:943-951.

ПОГРЕШНА ДИАГНОЗА Е ЧЕСТО ЯВЛЕНИЕ ПРИ БОЛЕСТ НА ФАБРИ

Погрешно диагностицирани пациенти с Фабри

- Клиничното протичане на болестта на Фабри е силно променливо, с широка гама от възможни диференциални диагнози
- В един анализ на пациенти с болест на Фабри, >25% са били първоначално погрешно диагностицирани
- Болестта на Фабри трябва да бъде включена в списъка на диференциални диагнози за неясни патологии и тези с нетипично протичане

Mello et al. *Eur J Clin Invest* 2004; 34:236-242

Депресията е с висока честота при пациенти с болест на Фабри

- До 46% от пациентите с болест на Фабри изпадат в депресия, като при 28% се развива тежка клинична депресия
- По-широко е разпространението на "тежката депресия" сред мъжете, отколкото сред жените (36% срещу 22%)
- Влиянието на симптомите на болестта на Фабри върху живота на пациентите (особено болката) е тясно свързано с депресията
 - Чувство на безнадеждност, пасивност и песимизъм
- Често недиагностицираната депресия може да влоши хроничното състояние на пациента и да доведе до непридръжане към лечението и риск от злоупотреба с различни вещества

1. Cole et al. *J Inher Metab Dis* 2007; 30:943-951.

ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТ НА ЖИВОТА НА ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА ФАБРИ

Средна възраст на смърт (FOS*)

Очакваната продължителност на живота обикновено се съкращава с 20 години при мъжете и 15 години при жените. Средната възраст на смърт докладвана в FOS е 51,8 години за мъжете и 64,4 години за жените

*FOS: Online operational observational database

1. Melki A. et al. J Med Genet. 2000;41:545-52
2. MacDermot KD, et al. J Med Genet. 2001;38:769-75

СТРУКТУРА НА ЧОВЕШКА α -GALACTOSIDASE И ПРОИЗВОДСТВО НА AGALSIDASE ALFA

- ПРОИЗВОДСТВО ЧРЕЗ ТЕХНОЛОГИЯ ЗА АКТИВИРАНЕ НА ГЕНА
- ЧОВЕШКА КЛЕТКА ПРОИЗВЕЖДА ЕНЗИМА AGALSIDASE

Активация на гена

ЧОВЕШКА КЛЕТКА

ЧОВЕШКА КЛЕТКА

ЧОВЕШКА КЛЕТКА

Регулираща ДНК свързваща специфична клетъчна интрацелуларна механизъм

N-свързаните въглехидрати прикачени към Домейн 1 са отговорни за насочване на α -galactosidase към лизозомите

α -GAL A, α -GALACTOSIDASE A

S. German N. Garbocci, J Med Biol. 2004. 337:2-319-25

ДИАГНОСТИКА НА БОЛЕСТ НА ФАБРИ

- ОБИКНОВЕНО ПАЦИЕНТИТЕ СА ПРЕПРАЩАНИ НА РАЗЛИЧНИ СПЕЦИАЛИСТИ ПРЕДИ ТОЧНОТО ДИАГНОСТИЦИРАНЕ
- НЕДИАГНОСТИЦИРАНЕТО И ЗАБАВЯНЕТО НА ДИАГНОЗАТА СА ЧЕСТИ

Диагностика при мъже:

- α -Galactosidase A тест за ензимна активност (активност в лейкоцити, плазма или суха капка кръв)
- Фабри мутационен анализ

Диагностика при жени:

- Фабри мутационен анализ (жените могат да имат (суб) нормална ензимна активност)

1. Garbocci N. et al. Inborn Mol 2003
2. Melki A. et al. J Med Genet. 2000

ПРОИЗВОДСТВО НА AGALSIDASE BETA

- Използва се рекомбинатна ДНК технология
- α -GAL ген се въвежда в клетки от яйчник на китайски хамстер

Класически подход

ЧОВЕШКА КЛЕТКА

КЛЕТКА ОТ ХАМСТЕР

Регулираща ДНК свързваща специфична клетъчна интрацелуларна механизъм

Амино-киселинната секвенция на agalsidase beta е същата като на човешка α -galactosidase

α -GAL A, α -GALACTOSIDASE A

S. German N. Garbocci, J Med Biol. 2004. 337:2-319-25

ДИАГНОСТИКА НА БОЛЕСТ НА ФАБРИ

Ако пациентът има:

- Криптогенен инсулт, на възраст под 55 години
- Невропатна болка с неясен произход, особено засягаща ръцете и краката
- Семейната история за хипертрофична кардиомиопатия, инсулт или диализа преди 55-годишна възраст
- История за един или повече симптоми, включително бъбречни проблеми и сърдечносъдови заболявания, стомашно-чревни разстройства, рецидивиращ обрив

Помислете за болест на Фабри и тествайте!

1. Haas M. Pappasova U. et al. Eur J Pathol. 2003;162:767-72
2. Pappasova U. et al. Neurol Sci. 1998;27:10

Преди предписване на лекарството Replagal® (agalsidase alfa) моля, прочетете последния одобреното обобщение на характеристиките на продукта своята на лекарството.

ЕНЗИМ ЗАМЕСТИТЕЛНИ ТЕРАПИИ:

| Agalsidase alfa | Agalsidase beta |
|---|---|
| Производство в човешки клетки α -Gal A | Производство в клетки от яйчник на китайски хамстер α -Gal A |
| Прилага се в дози 0.2 mg/kg телесно тегло всеки 2 седмици чрез венозна инфузия за 40 минути | Прилага се в доза 1.0 mg/kg телесно тегло всеки 2 седмици чрез венозна инфузия (скорост до 15 mg/час при първа инфузия) |

- ТОВА Е НАЧАЛНАТА СКОРОСТ НА ИНФУЗИЯ (КОГАТО СЕ УСТАНОВИ ПОНОСИМОСТТА НА ПАЦИЕНТА, СКОРОСТТА НА ИНФУЗИЯТА МОЖЕ ДА СЕ УВЕЛИЧАВА ПОСТЕПЕННО).
- СРАВНЕНИЕ МЕЖДУ ДВАТА ПРОДУКТА НЕ Е ВЪЗМОЖНО, ТЪЙ КАТО НЕ СА ПРОВЕЖДАНИ HEAD-TO-HEAD ПРОУЧВАНИЯ

α -GAL A, α -GALACTOSIDASE A

1. F. Badier, et al. Cardiovasc Hematol Agents. 2004. 277-86
2. Replagal®. Summary of Product Characteristics. Shire Human Genetic Therapies
3. Fabryzyme®. Summary of Product Characteristics. Genzyme Therapeutics

БЛАГОДАРИЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!

СИНДРОМ НА HUNTER – КЛИНИЧНА КАРТИНА И РЕЗУЛТАТИ ОТ ЕНЗИМ-ЗАМЕСТИТЕЛНА ТЕРАПИЯ ПРИ БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТИ

Даниела Авджиева

Нашият опит

Пациенти с лизозомни болести, лекувани с ЕЗТ в
Отделение по клинична генетика, СБАЛДБ - София

- Болест на Gaucher – 2001 г.
тип 1 -10, тип 3 - 2
- МПЗ - 2012 г.
МПЗ II – 5, МПЗ VI - 2
- Болест на Wolman - 2016 г.
1 пациент



*Собствен архив

* собствен опит
данни за обучители

Disclosure information

I hereby declare that I have received honoraria, travel and accommodation funding from Shire.

The views and opinions expressed in the following slides are those of the presenter. They should not be understood or quoted as being made on behalf of Shire.

Септември, 2016 г. – Национална конференция за редки болести и лекарства сервиси

Мукополизахаридози

Група лизозомни болести, следствие дефицит на лизозомните екзогликази или сулфатази, отговорни за разграждането на гликосоамногликаните (ГАГ), които се натрупват в лизозомите и се екскретират с урината.

<http://piper.dff.org/app/account/items/6702>



Neufeld & Muenzer. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 2001. 3421

Лизозомни болести – патогенеза и честота

Генен дефект в един или повече лизозомни ензими, активатор-протеини или мембранни протеини → понижена или липсваща ензимна активност → натрупване на несмлени макромолекули в лизозомите.¹

Увеличени брой и размер на лизозомите → клетъчна дисфункция и клинична изява.²

Над 50 известни лизозомни болести

1: 8000 новородени

¹ Alberts et al. In: *Molecular Biology of the Cell*. 2002:744-1091.

² Neufeld & Muenzer. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 2001.3421.

Честота

| | |
|-------------------|-----------|
| I Hurler | 1:100 000 |
| I Hurler/Scheie | 1:115 000 |
| I Scheie | 1:500 000 |
| II Hunter | 1:100 000 |
| III Sanfilippo | 1:70 000 |
| IV Morquio | 1:200 000 |
| VI Maroteaux-Lamy | 1:100 000 |
| VII Sly | 1:250 000 |

групова честота 1:25 000

Varki, A. et al. "Genetic Disorders of Glycan Degradation." *Essentials of Glycobiology*. 2nd ed. NY: Cold Spring Harbor, 2009.

Класификация

- Мукополизахаридози (МПЗ I, II, IIIabcd, IVab, VI, VII, IX)
- Олигозахаридози (фукозидоза, α - β -манозидоза, Schindler, сиалидоза I,II)
- Сфинголипидози (GM1, GM2 ганглиозидози, метахроматична левкодистрофия, Niemann-Pick A,B, Gaucher I, II, III, Fabry, Krabbe, Farber)
- Муколипидози (II,III,IV)
- Липидози (Niemann-Pick C, D, Wolman, Farber,)
- Лизозомни транспортни дефекти (цистиноза, Danon, Chediak-Higashi, Hermansky-Pudlak)
- Невронална цероидна липофуциноза (инфантилна, късна инфантилна, ювенилна, адултна, пикнодизостоза-кателсин К)
- Гликогеноза тип II (Pompe)

¹ Alberts et al. In: *Molecular Biology of the Cell*. 2002:744-1091.

² Neufeld & Muenzer. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 2001.3421.

³ Austin (TX): Landes Bioscience; *Madame Curie Bioscience Database* 2000-2013

Болест на Hunter

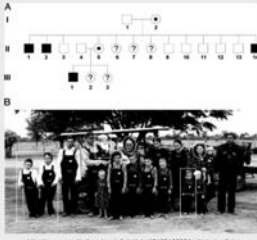
Мукополизахаридоза тип II е рядко X-свързано заболяване, следствие на дефицит на ензима идуронат-2-сулфатаза, водещ до натрупване в лизозомите на различни тъкани и органи на неразградените ГАГ дерматан и хепаран сулфат.



<http://iStockphoto.com/idea/1645000>

Scarpa M. et al. *Orphanet J Rare Dis*. 2011

Генетика



- X – рецесивно унаследяване
- Молекулярна генетика- missense, nonsense мутации, малки инсерции, делеции или пълна делеция на гена, локализиран на Xq28

¹ Neufeld & Muenzer. In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 2001:3421
² Frossart et al. Clin Genet. 1998;53:362/

Клинична картина

- Dysostosis multiplex



M Scarpa .GeneReviews 2015

Клинична картина



- груби черти на лицето,
- макроглия,
- груба коса,
- проминиращо чело,
- мегацефалия

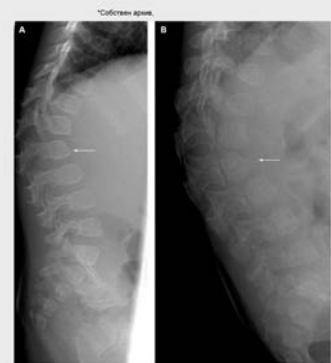
*Собствен архив, изобразяването се извършва с разрешение

http://uugcom.edu.ph/types-of-hunter-syndrome.php

Scarpa M. et al. Orphanet J Rare Dis. 2011

Клинична картина

- Dysostosis multiplex



M Scarpa .GeneReviews 2015

Клинична картина

- Плътна, груба кожа със субкутани отлагания (портокалова кора) и хипертрихоза
- Хернии
- Хепатоспленомегалия
- Тромбоцитопения, анемия



*Собствен архив, изобразяването се извършва с разрешение

¹ Scarpa M. et al. Orphanet J Rare Dis. 2011
² M Scarpa .GeneReviews 2015

Клиничен спектър

- Тежка форма – първи прояви 2 - 4 г. в-ст, неврологична симптоматика, продължителност на живота 10-15 г.
- Атенюирана форма – съхранен интелект, соматични прояви.



¹ Wraith JE. et al. Eur J Pediatr. 2008;187(3):267-277.
² Wraith JE. et al. Genet Med. 2008;10(7):508-516

Клинична картина

- Проводна и сензонеурална глухота
- Кардиопатия с клапно засягане
- Обструкция на дихателните пътища
- Ставни контрактури



*Собствен архив, изобразяването се извършва с разрешение

¹ Scarpa M. et al. Orphanet J Rare Dis. 2011
² M Scarpa .GeneReviews 2015

Лабораторна диагноза

Количествено и качествено определяне на ГАГ в урина.

Ензимна активност в левкоцити, плазма и фибробласти.

ДНК анализ



http://www.geneReviews.org/entry/013_04_01_archive.html

Data from the University pediatric hospital-Sofia/ national genetic laboratory*

Симптоми и лечение

- Хидроцефалия
- Сагрени
- С

Пациентите с МПЗ II имат висок риск при анестезия!
Висока смъртност по време на анестезия –
трябва да се прилага само в специализирани центрове!
Dysostosis multiplex - нестабилност на гръбнака.
Трудна интубация
Трудно въвеждане в анестезия
Бавно и трудно излизане от анестезия, честа постоперативна бронхиална обструкция

M. Scarpa, GeneReviews 2015


ДНК анализ

| Пациенти | Мутации | Майка |
|----------|-----------------------------|--------------|
| 1 | K227M | носител |
| 2 | D334G | носител |
| 3 | inv IDS | носител |
| 4 | R468W | не е носител |
| 5 | Делеция в екзони 1-9 на IDS | не е носител |

* собствен опит
данни за обучители

Ензим заместителна терапия

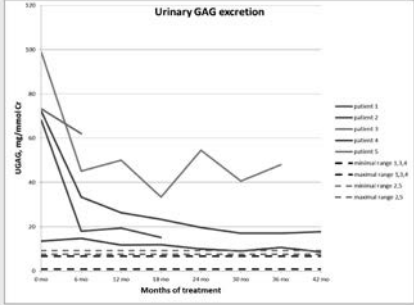
- Idursulfase (Elaprase® ▼shire) 0,5mg/kg/седмица
- Одобрено през 2006 г.
- Премедикация с антихистамин и НСПС*
- Продължителност на инфузията 3-4 часа*



http://www.helloride.com/eng/eng-chemical-articles/what-is-elaprase-04-16.html

Обобщение на характеристиките на продукта Elaprase (идурсулфазе), 04, 2016
 ▼ Това лекарство е продукт подложки на допълнително изследване. Това ще позволи бързо установяване на най-информативна ефикасност. От изследвателите се очаква да споделят всяка изследвана нежелана реакция. За всички да споделяме на изследване резултатите вижте точка 4.8.
 *Presenting's own experience

ГАГ в урина



* собствен опит
данни за обучители

ЕЗТ при български пациенти с болест на Hunter

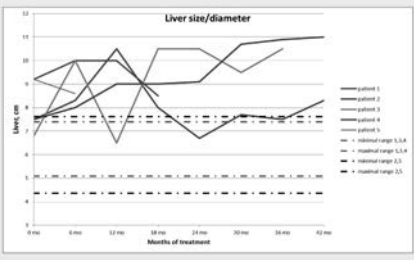


*Собствен опит, изобразеното се извършва с разрешение

Диагностицирани: 6 м. – 6 г. в-ст
Начало на терапията: 5 г.6м. - 17г.4м.
Продължителност на лечението: 6 - 42 м.

* собствен опит
данни за обучители

Черен дроб



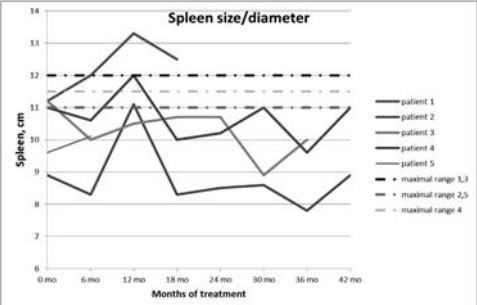
* собствен опит
данни за обучители

Клинична и биохимична характеристика

| Пациент | Клинична картина | Възраст диагноза | Начало на ЕЗТ | Идуронат-2 сулфатаза (50-650 nmol/4h/mg) |
|---------|---|------------------|---------------|--|
| 1 | Груби черти на лицето, мегацефалия, ставни контрактури, dysostosis multiplex, хепато-спленомегалия, клални пороци, помъняване на коремката, глухота | 6 г. | 17 г. | 0 |
| 2 | Груби черти на лицето, мегацефалия, ставни контрактури, dysostosis multiplex, хепато-спленомегалия, клални пороци, умствена недостатъчност | 4 г. | 8 г. | 0 |
| 3 | Груби черти на лицето, мегацефалия, ставни контрактури, dysostosis multiplex, хепато-спленомегалия, клални пороци, умствена недостатъчност, епилепсия | 6 м. | 13 г. | 0 |
| 4 | Груби черти на лицето, мегацефалия, ставни контрактури, dysostosis multiplex, хепато-спленомегалия, клални пороци, умствена недостатъчност, епилепсия | 2г.6м. | 7 г. | 0 |
| 5 | Груби черти на лицето, мегацефалия, ставни контрактури, dysostosis multiplex, хепато-спленомегалия, клални пороци, умствена недостатъчност | 5г.6м. | 5 г.8 м. | 0 |

* собствен опит
данни за обучители

Слезка



* собствен опит
данни за обучители

Сърдечно засягане

| Пациенти | Преди ЕЗТ | Еволюция |
|----------|-------------------|------------------------------------|
| 1 | MI I-II, Aol I-II | Без промяна |
| 2 | Aol II | Без промяна |
| 3 | MI I-II, Aol I-II | Без промяна |
| 4 | MI I-II, Aol I-II | Без промяна |
| 5 | MI I-II | MI I-II, пулмонална хипертония, СН |

* собствен опит
данни за обучители

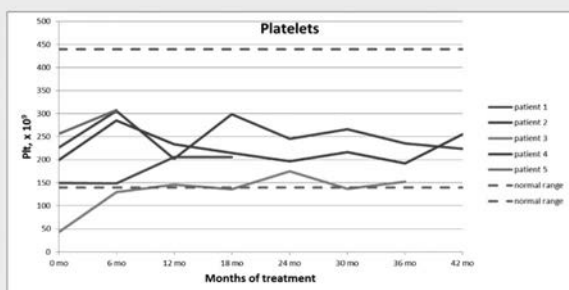
Странични реакции

Пациент 3 – генерализиран уртикариален обрив по време на четвърта инфузия

Пациент 5 – генерализиран уртикариален обрив по време на трета инфузия; еритем на бузите - седма инфузия

* собствен опит
данни за обучители

Тромбоцити



* собствен опит
данни за обучители

Еволюция

Пациент 1 е насочен към клиника за възрастни след 6 м. ЕЗТ.

Пациент 3 – прогресираща обструкция на ГДП, трахеостомия и гастростомия на 17 г. в-ст (след 42 м. ЕЗТ).

Пациент 5 – рекурентни обструкции на дихателните пътища, прогресираща СН, екзистирал на 6 г. в-ст (след 12 м. ЕЗТ).

* собствен опит
данни за обучители

Ставни контрактури

От направените шест гониометрии не се отчита съществено влошаване или подобрене в контрактурите. При всички пациенти прогресира анкилозата в глезенни стави.



* собствен опит
данни за обучители

Резюме на резултатите от ЕЗТ

- ЕЗТ е започнала 2м. - 12г.6м. след поставяне на диагнозата.
- При децата, при които ЕЗТ е започната в нашата клиника има съществено намаляване на екскрецията на ГАГ в урина, като това понижение е основно през първите шест месеца от терапията.
- Резултатите са под очакваните по отношение на хепатомегалията, която бавно прогресира.
- Стациониране или подобряване на сърдечното засягане.
- Късно започнатото лечение и липсата на съответна рехабилитация, от специално подготвени кинезитерапевти са причините за стационаране/ прогресиране на ставните контрактури.

* собствен опит
данни за обучители

Подкожни натрупвания



Преди ЕЗТ

42 м.

* собствен опит
данни за обучители

Заклучение

- Нашият опит от лечение чрез ЕЗТ на пациенти с тежка форма на МПЗ II показва подобрене на уринната екскреция на ГАГ и спленомегалията, стабилизиране на сърдечното засягане и липса на ефект по отношение на ставното засягане и хепатомегалията.
- МПЗ II е прогресиращо заболяване и отговорът към ЕЗТ зависи от тежестта на клиничната картина при започване на терапията.

* собствен опит
данни за обучители

Преди предлагане на лекарството Евразис (Идурсуфазата) моля, прочетете последната одобрена обобщена характеристика на продукта.

БОЛЕСТ НА ГОШЕ: ДИАГНОЗА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОСЛЕДЯВАНЕ В БЪЛГАРИЯ

Радка Тинчева

Disclosure

- I hereby declare that I have received honoraria, travel and accommodation funding from Shire
- The views and opinions expressed in the following slides are those of the presenter.
- They should not be understood or quoted as being made on behalf of Shire

BG/C-ANPROM/RDRU/16/0006 date of preparation September 2016

Болест на Gaucher

- Автозомно- рецесивно заболяване
- Обща популация честота ~1:100,000
 - Панетнично заболяване
 - Много по често при Ешкенази евреи (1:450-1:2,500)
- Най честите мутации (~95% of all cases): N370S, L444P, 84GG, IVS2
- Фенотип-генотип асоциации:
 - Може да варира като клинична експресия с различни фенотипи
 - Начало в детска възраст-тежка клинична картина
 - Възрастни пациенти - късна изява на симптомите

Grabowski GA, Lancet 2008;372:1263. BG/C-ANPROM/RDRU/16/0006 date of preparation September 2016

Патогенеза

- Мутация в гена за кисела β -glucosidase - дефицит на ензима кисела β -glucosidase (glucocerebrosidase), ензима който причинява разграждане на глюкоцерамида.
- Глюкоцерамида акумулира в лизозомите на определени клетки предимно тъканните макрофаги.

Boutier E, Grabowski GA, The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease 2006 Chapter 146. BG/C-ANPROM/RDRU/16/0006 date of preparation September 2016

Клинична картина

- Висцерално
 - Спленомегалия (5-75x normal)
 - Хепатомегалия (2-3x normal)
- Хематологични промени
 - Тромбоцитопения
 - Анемия
- Костно заболяване
 - Костна болка & костни кризи
 - Остеопороза
 - Патологични фрактури
 - Остеонекрози
- Други органи
 - Бял дроб

Boutier E, Grabowski GA, The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease 2006 Chapter 146. BG/C-ANPROM/RDRU/16/0006 date of preparation September 2016

Фенотипове на M Gaucher

| | Тип 1 Не - невропатична | Тип 2 Невропатична | Тип 3 Хронична невропатична |
|---------------------------------|---|------------------------|--------------------------------|
| Заболеваемост | 1/50,000 (pan-ethnic) 1/500 (Ashkenazi Jews) | 1/100,000 (pan-ethnic) | 1/100,000 (pan-ethnic) |
| Възраст на първи симптоми | Всяка | Ранно детство | Детство |
| Преживяемост | 6 до > 80 години | ~ 2 години | 2 до 60 години |
| Първично ЦНС засягане | липсва | тежко | умерено до тежко |
| Висцеромегалия | умерена до тежка | умерена до тежка | умерена до тежка |
| Хематологични параметри промяна | умерена до тежка | тежка | умерена до тежка |
| Скелетни аномалии | от липсващи до тежки | не | от липсващи до тежки |

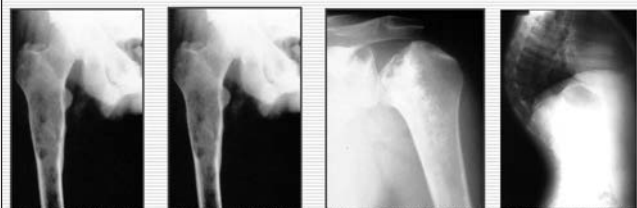
Adapted from: A. Sibille, A. Grabowski, et al. Am. J. Hum. Genet. 62 1094 1101, 1993

Мултисистемно заболяване



Adapted from: Charoux J et al., Arch Intern Med 2000; 160:2835. BG/C-ANPROM/RDRU/16/0006 date of preparation September 2016

Костна патология



Images courtesy G. Grabowski. BG/C-ANPROM/RDRU/16/0006 date of preparation September 2016

Тип 1

- Тип 1 - над 85% от пациентите,
- Характерно за България е късното начало
- От 19 пациента само 7 пациента /41%/ са диагностицирани във възрастова група под 18 г възраст

Собствени резултати
BS/C ANPRON/20BU/16/0006/ date of preparation September 2016

Усложнения от забавяне на диагнозата

- Чести усложнения по време на забавянето:
 - Патологични фрактури
 - Прогресивно чернодробно заболяване
 - Хронична костна болка
 - Изоставане в растежа
 - Животозастрашаващо кървене
 - Тежък сепсис
- По-добрата и по-ранна диагностика биха позволили:
 - Намалване на заболеваемостта – пренатална диагностика
 - Профилактика на необратимите промени
- Ранното разпознаване от педиатрите е важно защото съществува ефективно и безопасно лечение!

Mistry PK, et al. Am J Hematol 2007; 82 697
BS/C ANPRON/20BU/16/0006/ date of preparation September 2016

Коморбидност при болест на Гоше

- Неоплазми
 - ХЛЛ,
 - ММ,
 - Ходжкинов и Неходжкинов лимфом
- Паркинсон
- Пулмонарна хипертония

Grabowski GA. Lancet 2008;372:1263
BS/C ANPRON/20BU/16/0006/ date of preparation September 2016

Епидемиологична честота на Балкански полуостров

| Брой пациенти | Население /в милиони/ | 2011 | 2012 | 2013 | Честота 1 на..... /в хиляди/ |
|---------------------|-----------------------|------|------|------|------------------------------|
| Хърватска | 4 | 20 | 20 | 25 | 160 |
| Словения | 2 | 16 | 16 | 18 | 111 |
| Сърбия | 7,2 | 37 | 38 | 40 | 180 |
| Босна и Херцеговина | 3,8 | 4 | 4 | 4 | 950 |
| Черна Гора | 0,6 | 5 | 6 | 6 | 100 |
| Косово | 1,7 | 5 | 6 | 6 | 283 |
| Македония | 2 | 9 | 11 | 11 | 181 |
| Албания | 3 | 14 | 20 | 20 | 150 |
| Румъния | 20 | 28 | 33 | 57 | 350 |
| Гърция | 10 | | | 59 | 169 |
| България | 7,3 | 19 | 19 | 19 | 406 |

* Собствени резултати данни за обучител

Диагноза – лесен и достъпен кръвен тест

- Ензимен тест за β-glucosidase**
- СКК тест, левкоцити от венозна кръв
- Ензимните нива
 - Възрастни: обикновено от **10% до 30%** от нормата
 - Деца (с тежка клиника): < 10% от нормата
- Резидуалната активност не предсказва хода на заболяването
- Молекулярен анализ**
- Надежден метод за установяване на носителство
- По вида на мутацията не може да се предвиди хода на заболяването

Beutler E. Acta Paediatr Scand 2006;95:103
BS/C ANPRON/20BU/16/0006/ date of preparation September 2016

Терапевтичен подход

Симптоматична терапия

обезболяващи, ортопедични процедури, желязо, В12, вит Д

Специфична терапия

Ензимозаместителна терапия

Комплексен подход и опитен мултидисциплинарен екип за проследяване и лечение

Adapted from: Ari Zimran, American Journal of Hematology, Vol. 90, No. 7, July 2015.

Забавяне на диагнозата

- Често се забавя особено при тип 1
- Забавяне от 4 до 10 години от дебюта на заболяването до диагнозата
 - Пациентите си консултират средно от 8 лекари,
 - 86% стигат до хематолог
 - Пациентите могат да бъдат реферирани до няколко специалисти преди да бъдат коректно диагностицирани
- Предполагаемата диагноза може да бъде базирана на:
 - Увеличена слезка с нисък хемоглобин и тромбоцити
 - Костна болка или патологични фрактури с хематологични аномалии или органомегалия

Mistry PK, et al. Am J Hematol 2007; 82 697
BS/C ANPRON/20BU/16/0006/ date of preparation September 2016

Откриването на терапия отнема години

1932 – Aighton identifies glucocerebrosidase accumulation as cause of GD

1955 – Lysosome discovered by de Duve

1982 – Philippe Gaucher describes a 32-year-old with enlarged spleen

1983 – First patient with Gaucher treated with enzyme purified from human placentas

1985 – Beutler & Ginns identify acid β-glucocerebrosidase gene

1989 – Novacek Brady, glucocerebrosidase deficiency causes GD

1990 – Cerezyme[®] recombinant glucocerebrosidase approved in EU

1991 – Ceredase[®] placental ERT approved in US and the EU

1994 – Cerezyme[®] recombinant glucocerebrosidase approved in US; 1997 – Cerezyme approved in EU

2002 – Cerezyme real-world efficacy (1028 pts, 2-5 yrs) *Neweng J Med 2002*

2007/8 – Cerezyme efficacy in bone *Chamom Clin Genet 2007; Veterans J Bone Miner Res 2007; Jims Clin Genet 2008*

2008 – Cerezyme pediatric efficacy (887 pts, 8 yrs) *Anderson Pediatrics 2008*

2012 – Long-term efficacy (757 pts, 10 yrs) *Research JMD 2012*

Adapted from: Patrick B. Deegan, Timothy M. Cox, Drug Design, Development and Therapy 2012; 6 81 106

Болест на Гоше в България - географско разпределение



<http://kordnewschuga.net/uncategorized/migrant-ostrelyni-prost-bulgarska-polica>

BG/C-ANPROM/RDBU/16/0006 date of preparation September 2016

Резултати от лечението на пациенти с M Gaucher в България

- Деветнадесет диагностицирани пациенти с болест на Гоше
- Тринадесет пациенти на терапия с Церезим в последните 12 години
- Двама починали
- Четирима не се лекуват по тяхно желание
- Единадесет - M Gaucher първи тип
- Двама- M Gaucher трети тип
- Дванадесет възрастни
- Едно дете

* собствен опит
данни за обучители

BG/C-ANPROM/RDBU/16/0006 date of preparation September 2016

- Пол- осем от мъжки и пет от женски пол
- При всички пациенти диагнозата е доказана с ензимен анализ, а при част от тях е направен и ДНК анализ
- Началото на терапията е в широк диапазон - от 1г.8м., до 51 г., като при седем от пациентите лечението е започнато в детска възраст.
- Продължителност на терапията- от 2 год. до 15 год.
- Инфузиите с Сегезуме са провеждани на всеки две седмици в доза 13-62 E/kg/инфузия (средна доза 32 E/kg/инфузия) за деца с тип 1
- 20-40 E/kg/инфузия (средна доза 30 E/kg/инфузия) при възрастните пациенти с тип 1
- 23-102 E/kg/инфузия (средна доза 39 E/kg/инфузия) при пациентите с тип 3

* собствен опит
данни за обучители

BG/C-ANPROM/RDBU/16/0006 date of preparation September 2016

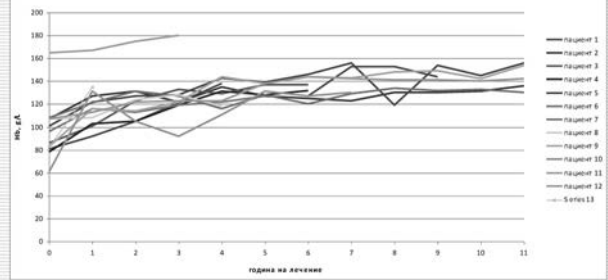
Проследяване

| Интервал на проследяване | 2 седмици | 3 месеца | 6 месеца | 12 месеца |
|--------------------------|--|--------------------------|---|---------------------------------|
| Показатели | Антропометрични показатели - ръст и тегло | Хемоглобин Тромбоцити | Биохимични маркери: хитот риозидаза; кисела фосфатаза | MPT – кости, черен дроб, слезка |
| | Определяне на размерите на черен дроб и слезка чрез физикални методи | | Ехографско определяне на размерите на черен дроб и слезка | |

* собствен опит
данни за обучители

BG/C-ANPROM/RDBU/16/0006 date of preparation September 2016

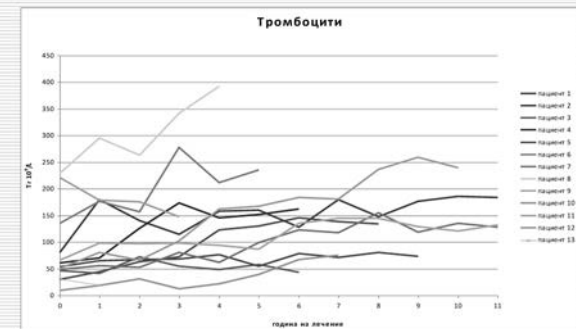
Хемоглобин



* собствен опит
данни за обучители

BG/C-ANPROM/RDBU/16/0006 date of preparation September 2016

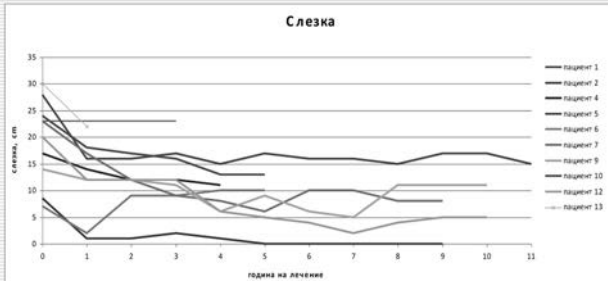
Тромбоцити



* собствен опит
данни за обучители

BG/C-ANPROM/RDBU/16/0006 date of preparation September 2016

Слезка



* собствен опит
данни за обучители

BG/C-ANPROM/RDBU/16/0006 date of preparation September 2016

Лечение на болестта на Гоше

- Imiglucerase (Cerezyme®; Genzyme)¹
- Miglustat (Zavesca®; Actelion)²
- Velaglucerase alfa (VPRIV®; Shire)³
- Eliglustat (Cerdelga® ▼ Genzyme)⁴
- Taliglucerase alfa (Protalix/Pfizer)⁵

1. SmPC Cerezyme® (imiglucerase), Aug 2016
2. SmPC Zavesca® (miglustat), Nov 2015
3. SmPC VPRIV® (velaglucerase alfa), Jul 2016
4. SmPC Cerdelga® (eliglustat), Apr 2015
5. Taliglucerase is not approved in EU

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това не позволява бързо установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелана реакция вижте точка 4.8.

BG/C-ANPROM/RDBU/16/0006 date of preparation September 2016

VPRIV® velaglucerase alfa

- Лизозомен глюкоцереброзид хидролизиращ ензим
- Одобрен от FDA 02. 2010, 08.2010 EMA
- Продължително ензимзаместващо лечение при пациенти с болестта на Гоше тип 1
- Прилага се в доза 60 U/kg в инфузия за 60 мин. през две седмици
- Клинични проучвания- доза от 15 U/kg до 60 U/kg през две седмици

E. Grass, et al. Clinical Pharmacokinetics 2016, Vol. 55, Issue 9, pp 1103-1113
 (S)PC VPRIV® (velaglucerase alfa) Jul 2016
 BG/C-ANPROM/RDBU/16/0006, date of preparation September 2016

Резултати

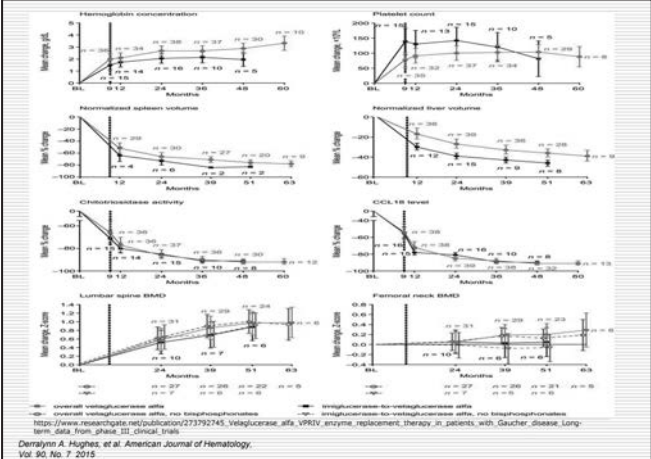
- Значително подобрене на хематологичните показатели, органомегалията, плазмените биомаркери и костната плътност през първите 24 месеца
- Velaglucerase alfa показва добра поносимост и сигурност при продължително лечение

Derrallynn A. Hughes, et al. American Journal of Hematology, Vol. 90, No. 7, 2015
 BG/C-ANPROM/RDBU/16/0006, date of preparation September 2016

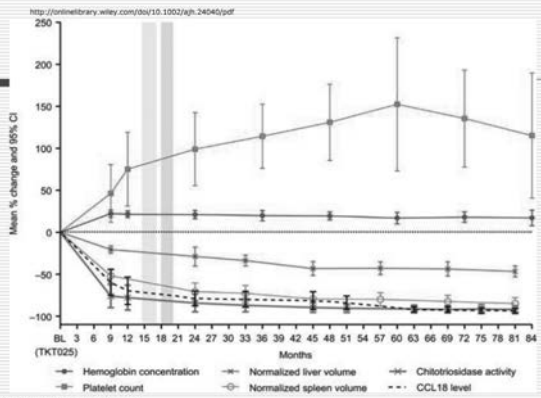
Seven-year safety and efficacy with velaglucerase alfa for treatment-naive adult patients with type 1 Gaucher disease Ari Zimran et al.

- Седем годишно клинично проучване фаза I/II на лечение на пациенти с болестта на Гоше с velaglucerase alfa
- 322 пациенти- 77 новодиагностицирани и 245, били на лечение с Cerezyme
- След период от 15 до 18 месеца прилаганите дози 60 U /kg са редуцирани
- Не са наблюдавани сериозни странични действия и поява на антитела

A. Zimran, et al. American Journal of Hematology, Vol. 90, Issue 7, 2015
 BG/C-ANPROM/RDBU/16/0006, date of preparation September 2016



Derrallynn A. Hughes, et al. American Journal of Hematology, Vol. 90, No. 7, 2015



Ari Zimran, American Journal of Hematology, Vol. 90, No. 7, July 2015

Заклучение

- Velaglucerase alfa няма сериозни странични ефекти и добре се понася от пациентите
- Не изисква прилагане на премедикация
- Продължителното проследяване показва добър клиничен отговор.
- Лечението може да се прилага в домашни условия
- Преди предписване на лекарството прочетете одобрената КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА.

* собствен опит
 двани за обучители
 BG/C-ANPROM/RDBU/16/0006, date of preparation September 2016

Velaglucerase alfa (VPRIV) enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease: Long-term data from phase III clinical trials Derrallynn A. Hughes et al.

- 57 пациенти на възраст от 3 до 62 години от две клинични проучвания на лечение в трета фаза с velaglucerase alfa
- Всеки две седмици инфузия на velaglucerase alfa с доза 60 U/kg, при 10 пациенти с редуция на дозата
- Липса на сериозни странични действия

Derrallynn A. Hughes, et al. American Journal of Hematology, Vol. 90, No. 7, 2015
 BG/C-ANPROM/RDBU/16/0006, date of preparation September 2016

БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!

Преди предписване на лекарството, моля прочетете последната одобрена КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА.

BG/C-ANPROM/RDBU/16/0006, date of preparation September 2016

СЕСИЯ 4

Диагностични и клинични новости при редките болести II

Модератори: Проф. Людмила Матева, доц. Ивелина Йорданова

- ▶ **Особености при чернодробна изява на болест на Уилсон (БУ)**
Л. Матева
- ▶ **Epidermolysis bullosa hereditaria – новости в класификацията, диагностиката и лечението**
И. Йорданова
- ▶ **Лечение на пемфигус в детската възраст - системна кортикостероидна и агювантна терапия**
С. Василева
- ▶ **Клиничен случай с малигнена хипертермия като доказателство за нова генетична мутация на RYR1 гена, която може да се окаже типична за региона на Югоизточна Европа**
К. Ангелова
- ▶ **Подходи в интензивното лечение при белодробна алвеоларна протеиноза**
В. Илиева

ОСОБЕНОСТИ ПРИ ЧЕРНОДРОБНА ИЗЯВА НА БОЛЕСТ НА УИЛСОН (БУ)

Люгмила Матева

Болезт на Уилсън

- Фатално заболяване без лечение
- Причина за смърт – ЧЗ
 - рядко – от усложненията на прогресивно неврологично заболяване или усложнения от лечението
- Ранната диагноза е трудна, но важна

Клинична изява - разнообразна

- Клиничната изява на чернодробното увреждане при БУ е разнообразна
 - Може да наподобява всяка друга форма на чернодробно заболяване
 - Белезите са неспечифични
- БУ трябва да се подозира при всички пациенти с данни за чернодробно заболяване
 - "неясна етиология"
 - цироза в млада възраст

| Author, Country, [Ref.] | Walshe, UK, [157] | Stremmel et al., Germany, [39] | Schilsky et al., USA, [142] | Scott et al., UK, [158] | Ferenci, Austria, [44] |
|----------------------------------|-------------------|--------------------------------|-----------------------------|-------------------------|------------------------|
| N with liver disease (out of) | 87 (>250) | n.a. (51) | 20* (320) | 17* (45) | 30 (64) |
| Presenting symptom | | | | | |
| Jaundice, anorexia, vomiting (%) | 44 | 14 | 15 | 41 | 37 |
| Ascites/edema (%) | 26 | 14 | 50 | 24 | 23 |
| Variceal hemorrhage (%) | 6 | | 10 | 6 | 3 |
| Hemorrhagic diathesis (%) | 8 | | | | 3 |
| Hemolysis (%) | 20 | 10 | 5 | | 10 |
| Hepatomegaly/splenomegaly (%) | 16 | 49 | 15 | 29 | 17 |
| Acute liver failure (%) | n.a. | n.a. | n.a. | n.a. | 17 |
| Asymptomatic (%) | | 18 | 5 | | 23 |

Клинична изява - разнообразна

- От бессимптомно протичане - до декомпенсирана ЧЦ със всички възможни усложнения
 - Изолирана спленомегалия - най-често - недиагностицирана клинично неизявена ЧЦ
- Хроничен хепатит
 - Повишени аминотрансфери
 - Автоимунен /активен хепатит жълтеница, отпадналост, неясни коремни оплаквания
- Стеатоза
 - Припокриване с НАСБ/НАСХ или АСБ/АСХ
 - Обичайно по-лека степен на стеатоза, ехографски образ

Клинична изява - разнообразна

- Остър хепатит и остра чернодробна недостатъчност - фулминантна болест на Wilson
 - само леко повишаване на аминотрансферазите
 - Остри епизоди на Coombs (-) хемолитична анемия с или без остро бъбречно увреждане
 - Само първоначален симптом (12%)
 - ОЧН в/у ЧЦ
 - Предимно млади жени (жени:мъже 4:1)
 - Поява на остър хепатит с бързо влошаване -при спиране на терапията
 - Рядка, но често фатална болест - 6–12% от ОЧН , насочени за чернодробна трансплантация, смъртност 95%

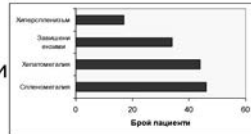
- Клинично изявено чернодробно заболяване може да предхожда неврологичните прояви с 10 години

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

- 74 пациенти
 - средна възраст 33.7±11.7 г; от 19 до 76г.
 - мъже – 35 и жени - 39
- Етнос
 - български – 61, турски – 10, ромски – 3
- Носителство на патогенни мутации на двата алела

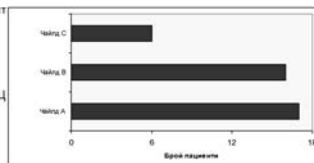
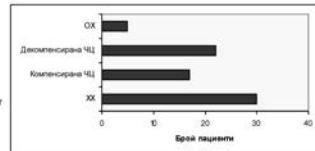
Клинична картина

- Най-честа клинична изява
- 46 – спленомегалия - **62%**
 - хиперспленен синдром – 17
- 44 – хепатомегалия – **59%**
- Само при 34 - повишени ами **46%**



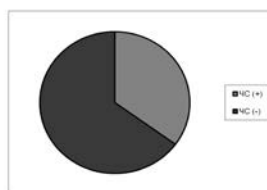
Диагноза при първата изява на заболяването

- 39 оформена ЧЦ – **53%**
 - 17 - в компенсирани стадий (Child A)
 - 22 - в стадий на декомпенсация
 - Child B – 16, Child C – 6
 - 42% варици на хранопровода 2-4 степен
 - 2 болни - операция по Суигура в детска възраст
- 30 ХХ (включително и с напреднала фиброза) – **40%**
 - 1 пациентка с хроничен автоимунен хепатит (висок титър на ANA)
- 5 - ОХ - **7%**
 - с придружаваща тежка Coombs-отрицателна хемолитична анемия
 - остър чернодробна недостатъчност върху ЧЦ
 - 1 болна - с висок титър на ANA



Стеатоза

- **31% (23)** - придружаваща стеатоза



- 68% (n=50) – с пръстен на Кайзер-Флайшер
- 61% (n=45) – с неврологично засягане
- 26% бъбречно увреждане
 - Най-често нефролитиаза

Рутинни тестове за диагноза: Серумен церулоплазмин

- Серумен церулоплазмин - намален: < 0.2 g/l
 - **Фалшиво негативен (10% по наши данни)**
 - Нормални стойности: при чернодробно възпаление; повишени – остро възпаление
 - Метод на определяне; бременност, терапия с естрогени
 - **Фалшиво позитивен**
 - Намалени: Малабсорбция, декомпенсирана ЧЦ
 - Ацерулоплазминемия, хетерозиготи
- Най-висока диагностична стойност в детска възраст
- Нормалните стойности не изключват диагнозата
- Не може да служи за скрининг – ниска предсказваща стойност

Рутинни тестове за диагноза: Базална 24-часова курпиурия

- Базална 24-часова екскреция на мед с урината
- Повишена: > 1.6 μmol в 24 ч. (д. о.64 μmol в 24 ч.)
 - **Фалшиво негативна**
 - Грешка в събирането на урината
 - **Фалшиво позитивна**
 - Повишена: ЧЗ - чернодробна некроза ХВХ (2%), холестаза (ПБЦ 16%), замърсяване

Провокирана куприурия (тест с D- penicillamine)

- Провокирана куприурия - над 25 μmol / 24 ч. урина
- Стандартизиран тест при деца (чувствителност – 92%)
 - 2x 500 mg D-penicillamine перорално (в началото на теста и отново след 12 ч) - 24 ч куприурия
- При възрастни
 - Може фалшиво негативен или позитивен резултат
 - **Фалшиво позитивен - други чернодробни заболявания** - АИХ, ПСХ, ОЧН - припокриване на резултатите, ясна граница над 25 $\mu\text{mol}/24$ ч
 - При възрастни – не се препоръчва като диагностичен тест
 - Не е стандартизиран - различни дози и време на назначаване на D-penicillamine

СВОБОДНА МЕД (> 1.6 $\mu\text{mol}/\text{l}$)

СЕРУМНА МЕД

- Намалена
 - Включена в церулоплазмина – обикновено намалена пропорционално на намалението на церулоплазмина
- Нормална (26% по наши данни)
 - При тежко чернодробно увреждане или цироза, независимо от церулоплазмина
- Повишена
 - Значително при ОЧН - Wilson – голямо остро освобождаване от чернодробните запаси
 - Холестаза, други чернодробни заболявания, интоксикация
- Диагноза и проследяване на ефекта от лечението
 - = обща серумна концентрация на медта в Ig/L (серумна мед $\mu\text{mol}/\text{L} \times 63.5 =$ серумна мед в Ig/L) – церулоплазмин-свързан мед (церулоплазмин в $\text{mg}/\text{L} \times 3.15 =$ церулоплазмин-свързана мед в Ig/L)
- Повишена
 - При нелекувани пациенти - > 200 Ig/L.
 - При всяка ОЧН , при хронична холестаза
 - При интоксикация с мед.
- Проблеми свързани с точността на методите за определяне на серумната мед и церулоплазмин.
- По-голяма стойност при мониториране на терапията

Чернодробна биопсия

- При съмнение за БУ
 - Недостатъчни данни от неинвазивни изследвания
 - съпътстващо чернодробно увреждане
- Хистологични белези при болест на Wilson
 - Начало: Стеатоза (микро-макро), гликогенизирани ядра, фокална хепатоцелуларна некроза-ДД НАСБ/НАСХ
 - АИХ – хроничен активен хепатит
 - Фиброза, ЧЦ -50% първа диагноза
 - Много малка част – без ЧЦ и белези за чернодробно увреждане
 - ОХ, вкл. на фона на ЧЦ
- Оцветяване за мед
 - Негативна реакция не отхвърля диагнозата
 - мед в цитоплазмата свързана с металотионеините в лизозомални комплекси неоткриваема имунохистохимично
- В повечето случаи биопсията е противопоказана

Рутинни тестове за диагноза: Чернодробна мед

- Чернодробна мед > 4 μmol/g сухо тегло
- Фалшиво негативна
 - Огнищно разпределение при активно възпаление, регенераторни нодули
- Фалшиво позитивна
 - Холестаза

Рутинни тестове за диагноза: Пръстен на Kayser-Fleischer

- Фалшиво негативен
 - Липсва в 50% при чернодробна БУ
 - При повечето безсимптомни родственици (брата/сестри)
- Фалшиво позитивен
 - ПБЦ

Диагностични провълми

- Няма един специфичен тест
- Комплексна диагноза
 - На базата на комбинация от тестове, отразяващи нарушен метаболизъм на медта
 - Рутинни тестове – фалшиво позитивни или негативни при възрастни с ЧЗ
- Диагностичен бал, критерии за ОХ при БУ и прогностичният индекс (EASL 2012 г)
 - добра диагностична точност
- Изключване на друга причина за чернодробно, неврологично или психично заболяване

Балова система за диагноза БУ -Leipzig Score (Ferenci P et al., 2003), EASL 2012

| Typical clinical symptoms and signs | | Other tests | |
|-------------------------------------|---|--|----|
| KF rings | | Liver copper (in the absence of cholestasis) | |
| Present | 2 | >5x ULN (>4 μmol/g) | 2 |
| Absent | 0 | 0.8-4 μmol/g | 1 |
| Neurologic symptoms** | | Normal (<0.8 μmol/g) | -1 |
| Severe | 2 | Rhodamine-positive granules* | 1 |
| Mild | 1 | Urinary copper (in the absence of acute hepatitis) | |
| Absent | 0 | Normal | 0 |
| Serum ceruloplasmin | | 1-2x ULN | 1 |
| Normal (>0.2 g/L) | 0 | >2x ULN | 2 |
| 0.1-0.2 g/L | 1 | Normal, but >5x ULN after D-penicillamine | 2 |
| <0.1 g/L | 2 | Mutation analysis | |
| Coombs-negative hemolytic anemia | | On both chromosomes detected | 4 |
| Present | 1 | On 1 chromosome detected | 1 |
| Absent | 0 | No mutations detected | 0 |
| TOTAL SCORE | | Evaluation: | |
| 4 or more | | Diagnosis established | |
| 3 | | Diagnosis possible, more tests needed | |
| 2 or less | | Diagnosis very unlikely | |

If no quantitative liver copper available, **or typical abnormalities at brain magnetic resonance imaging. KF, Kayser-Fleischer; ULN, upper limit of normal.

Диагностичен алгоритъм на базата на Leipzig Score, 2001 (Ferenci P et al., 2003)

```

    graph TD
        A[Typical clinical symptoms  
(extra pyramidal symptoms, KFR, CPL)] --> B[Score 0-1]
        A --> C[Score 2-3]
        A --> D[Score ≥4]
        
        B --> E[Urinary copper >1.6 μmol/d*]
        B --> F[Hepatic copper]
        
        C --> G[Urinary copper >1.6 μmol/d*]
        
        E --> H[Score ≤3]
        F --> H
        G --> I[>4 μmol/g]
        
        H --> J[Mutation analysis]
        I --> K[Diagnosis established]
        
        J --> L[2 mutations]
        J --> M[1 mutation]
        J --> N[0 mutation]
        
        L --> K
        M --> K
        N --> H
    
```

*In children the cut off can be lowered to 0.64 μmol/d.

Диагностичен скор за болест на Wilson

(n= 69, м: 32 (46,4%) ж: 37 (54,6%); средна възраст 33,34 ±10,84 г)

| Genetic Analysis Result | Mean Score | Min | Max |
|---------------------------|--------------|-----|-----|
| Heterozygote | 6.8 ± 2.78 | 4 | 11 |
| Positive genetic analysis | 10.29 ± 1.66 | 7 | 15 |
| Negative genetic analysis | 4.75 ± 1.26 | 3 | 6 |

ОЧН при болест на Wilson

- Диагноза
 - АФ / общ билирубин <4
 - АСТ/АЛТ >2.2
 - специфичност и чувствителност 100%
- + други белези и симптоми характерни за болест на Wilson

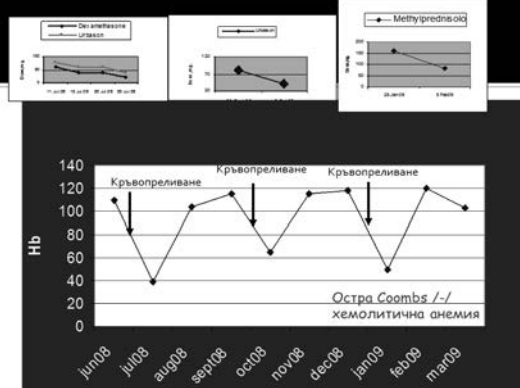
Прогностичен индекс при БУ

(модифициран от Dhawan A et al., 2005) EASL 2012

| | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|---------|----------|-----------|-------|
| Билирубин (µmol/L) | 100-150 | 151-200 | 201-300 | >300 |
| АСТ (U/L) | 100-150 | 151-300 | 301-400 | >400 |
| INR | 1.3-1.6 | 1.7-1.9 | 2.0-2.4 | >2.4 |
| Левкоцити [10 ⁹ /L] | 6.8-8.3 | 8.4-10.3 | 10.4-15.3 | >15.3 |
| Албумин[g/L] | 34-44 | 25-33 | 21-24 | <21 |
| Скор ≥11 – висок риск от смърт без чернодробна трансплантация | | | | |

Клиничен случай

- Млада жена 19 г. –
- Юли 2008:
- Умора, болка в кръста, тъмно червена урина, ↑ температура (38,5 С), болки по мускулите, отоци около глезените
- Увредено общо състояние
- Бледа-иктерична
- Хепато-спленомегалия
- Асцит
- Плеврален излив
- Лабораторни изследвания:
 - ↓Hb(39), ↑Ret (до 187%), ↑MCV(111), ↑LDH 3,7xГРГ,
 - ↑TBil 12xГРГ, ↑CB 9,5xГРГ, ↑AST 2.8xГРГ, ↑ALT 1,4xГРГ, ↓Alb(28)
 - HbsAg, anti-HCV, HIV1/2 – отр.



Клиника по ГЕ

- Март 2009
- Умора, генерализиран сърбеж, тъмно червено оцветяване на урина от 1 седмица
- + Физикален статус – същият
- Пръстен на Кайзер-Флайшер +

Лабораторни изследвания

| HB | Leu | PLT | Rt |
|---------------|------|------|------|
| 80 | 56 | 0,2 | 22,2 |
| 117/40 | 60 | 16 | 94 |
| T/C Bil. | ASAT | ALAT | GGT |
| 117/40 | 60 | 16 | 94 |
| AP | LDH | Fe | TIBC |
| 39 | 425 | 32 | 32,9 |
| Ceruloplasmin | | | 0,1 |

Урина

| Ph | Protein | Glu | Ketones | Bil | Blood | Urobilinog | Sediment | Hb-urine |
|----|---------|-----|---------|-----|-------|------------|-----------------------|----------|
| 6 | + | - | - | - | + | Inc. | Еритроцити, левкоцити | 3+ |

- УЗ: Чернодробна цироза. Портална хипертония. Спленомегалия.
- Холелитиаза. Десностранна нефролитиаза

Диагноза остра върху хронична ЧН при БУ

- АФ / общ билирубин <4 (39 / 117 = 0.33)
- АСТ/АЛТ >2.2 (60: 16=3.75)

Балова система, Leipzig 2001 (Ferenci P et al., 2003)

2+0+1+1+2+4=10 т сигурна диагноза

| Typical clinical symptoms and signs | Other tests |
|-------------------------------------|--|
| KF rings | Liver copper (in the absence of cholestasis) |
| Present | >5x ULN (>4 µmol/g) |
| Absent | 0.8-4 µmol/g |
| Neurologic symptoms** | Normal (<0.8 µmol/g) |
| Severe | Rhodanine-positive granules* |
| Mild | Urinary copper (in the absence of acute hepatitis) |
| Absent | Normal |
| Serum ceruloplasmin | 1-2x ULN |
| Normal (>0.2 g/L) | >2x ULN |
| 0.1-0.2 g/L | Normal, but >5x ULN after D-penicillamine |
| <0.1 g/L | Mutation analysis |
| Coombs-negative hemolytic anemia | On both chromosomes detected |
| Present | On 1 chromosome detected |
| Absent | No mutations detected |
| TOTAL SCORE | Evaluation: |
| 4 or more | Diagnosis established |
| 3 | Diagnosis possible, more tests needed |
| 2 or less | Diagnosis very unlikely |

*If no quantitative liver copper available, **or typical abnormalities at brain magnetic resonance imaging. KF, Kayser-Fleischer; ULN, upper limit of normal.

Диагноза остра върху хронична ЧН при БУ

- АФ / общ билирубин <4 ($39 / 117 = 0.33$)
- АСТ/АЛТ >2.2 ($60: 16=3.75$)

Прогностичен индекс при болест на Wilson (модифициран от Dhawan A et al., 2005)

| | 1* | 2* | 3* | 4* |
|--|---------|----------|-----------|---------|
| 117 -1 60 - 0 1.8 - 2 22.2 - 4 31 - 2 Общо 9 т. | | | | |
| Serum bilirubin ($\mu\text{mol/L}$) | 100-150 | 151-200 | 201-300 | >300 |
| AST (U/L) | 100-150 | 151-300 | 301-400 | >400 |
| INR | 1.3-1.6 | 1.7-1.9 | 2.0-2.4 | >2.4 |
| WBC [$10^9/\text{L}$] | 6.8-8.3 | 8.4-10.3 | 10.4-15.3 | >15.3 |
| Albumin [g/L] | 34-44 | 25-33 | 21-24 | <21 |

*= score points, upper limit of normal for AST = 20 IU/ml (at King's College). A score ≥ 11 is associated with high probability of death without liver transplantation.

Не се обсъжда чернодробна трансплантация

Заклучения

- Болест на Wilson трябва да се подозира при всички пациенти с данни за чернодробно заболяване, особено тези с неясна етиология, независимо от възрастта
 - в комбинация или не с неврологични или психиатрични нарушения



Заклучение

- В повечето от случаите диагнозата е поставена късно при вече оформена чернодробна цироза
- Като причини за това могат да се обсъждат
 - липса на класическа клинична картина и лабораторна изява на чернодробно заболяване
 - скринингови изследвания на родствениците от първа линия

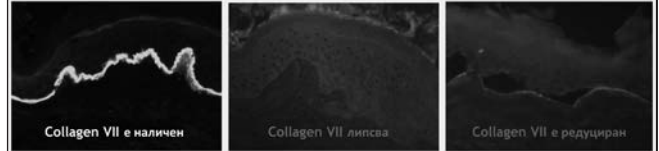
EPIDERMOLYSIS BULLOSA HEREDITARIA – НОВОСТИ В КЛАСИФИКАЦИЯТА, ДИАГНОСТИКАТА И ЛЕЧЕНИЕТО

Ивелина Йорданова



Antigen Mapping (IIF)

➤ Перилезионална кожа: Наличие, липса или редуцирана експресия на структурни протеини в дермо-епидермалната гранична зона.



Antigen Mapping (IIF)

➤ Лезионална кожа: Определяне на нивото на образуване на мехура в дермо-епидермалната гранична зона.



EPIDERMOLYSIS BULLOSA HEREDITARIA
РЕВИЗИРАНА КЛАСИФИКАЦИЯ /Fine et al. J Am Acad Dermatol 2008;58: 931-50/

| EBH основни типове | EBH субтипове | Таргетни протеини в ДЕГ |
|---|---|--|
| EB Simplex /епидермолитичен мехур/ | EBS Weber-Cockayne EBS Koebner EBS Dowling-Meara EBS с мускулна дистрофия | KERATIN 5, 14 KERATIN 5, 14 KERATIN 5, 14 PLEKTN |
| EB Junctionalis /граничен мехур/ | EBJ Herlitz EBJ non Herlitz EBJ с тюрпна атрезия | LAMININ 5 COLLAGEN XVII α6β1 INTEGRIN |
| EB Dystrophica /дермолитичен мехур/ | EBD dominanta EBD recessiva (Hallopeau-Siemens) EBD recessiva (non Hallopeau-Siemens) | COLLAGEN VII COLLAGEN VII COLLAGEN VII |
| Kindler Syndrome | | KINDLIN /ко-активатор на α6β1 integrin/ |

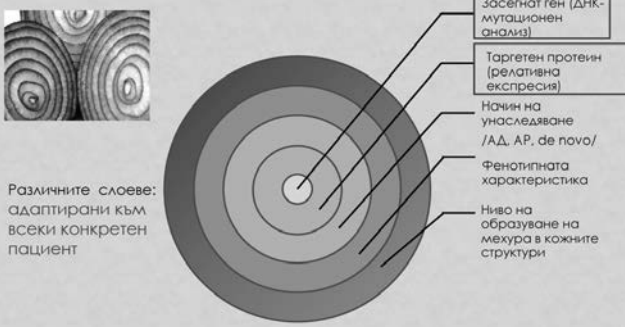
Antigen Mapping
Иван Т. Д. 1 месец, гр. София

Иван Д. Т. 1 година, гр. София

EBS - Dowling-Meara (Keratin 14) KRT14:c.397G>T

"Onion skinning" – 2014 г. нов подход към EBH класификацията

Fine et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. J Am Acad Dermatol 2014 ;70(6):1103-26



Antigen Mapping
Елиф Н.И., 6 дни, гр. Шумен

EBS - generalisata (Keratin 5)



Елиф Н.И., 5 месеца, гр. Шумен



Даяна Т.Д., 7 г., гр. Свищов
Д. Рецесивна EBD - (non-HS)

EBJ Herlitz Antigen Mapping
Линсва Laminin - 332 (Laminin 5)

Нормална кожа /контрол/:
Laminin 5-позитивен

Пациент:
Laminin 5-негативен

Ивайла В.П. 20 дни, гр. Монтана
Д. EBJ letalis - Herlitz

Гармолитичен мехур (Collagen IV на пода)

Antigen Mapping

Ралица Д.Г., 10 дни, гр. Русе

Пациент: Collagen VII - негативен

Тотална липса на Collagen VII
COL7A1 – мутация с.425 A>G,
с.2005 C>T, р.R669X

Нормална кожа /контрол/:
Collagen VII позитивен

Дермолитичен мехур (Collagen IV на поврва)

Рецесивна EBD - тежка генерализирана (HS)



Ивайла В.П. 20 дни, гр. Монтана
Д. EBJ letalis - Herlitz



Ралица Д.Г., 6 месеца, гр. Русе
Д. EBD Hallopeau-Siemens

Antigen Mapping
Collagen VII редуциран

Базален кератиноцит
ДЕГ дерма

Даниел Л.Д., 8 г.
с Копривец, Русенско

Нормална кожа /контрол/:
Collagen VII позитивен

Дермолитичен мехур (Collagen IV маркира покрива на мехура)

Пациент: Collagen VII редуциран

Доминантна EBD, Рецесивна EBD - non-HS

Recessive Dystrophic EB

Cell - базирана терапия

Gene - Заместващи терапии

Gene - Редактиране

Protein - Заместване

Дали това очакват пациентите с Dystrophic EB за своето лечение? Вероятно Не!...

- Рани Грижи
- Кожен Сърбеж
- Болка Овлавяване
- Нужда от специализирани EB центрове
- Оценка на риска от поява на тумори
- Хирургия на ръката
- Превенция на синдактилията
- Ендокринологични изследвания
- Клетъчни култури

Davila-Seijo et al. JAAD 2014

Други подходи...

Природа

Наука

Нормална кожа

Кератиноцити

Закотвящи фибрили

Интерстициални колагенни фибри

Recessive Dystrophic EB

Дефектен type VII collagen

Blister

Дали просто можем да прибавим type VII collagen протеин?



Интравенозна инжекция на рекомбинантен type VII collagen

Някои хора с EB никога не са Ревертантен Мозаицизъм или Естествена Генна терапия

Микро игли доставящи рекомбинантен type VII collagen протеин?

RDEB

Липсва type VII collagen

Микроигли покрити с type VII collagen

Successful punch grafting of revertant EB skin

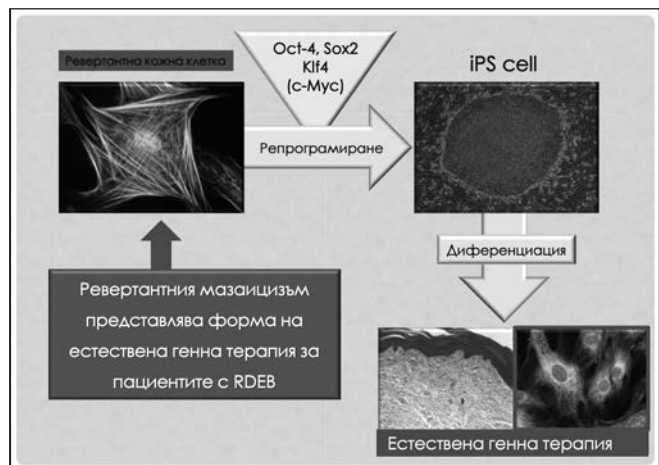
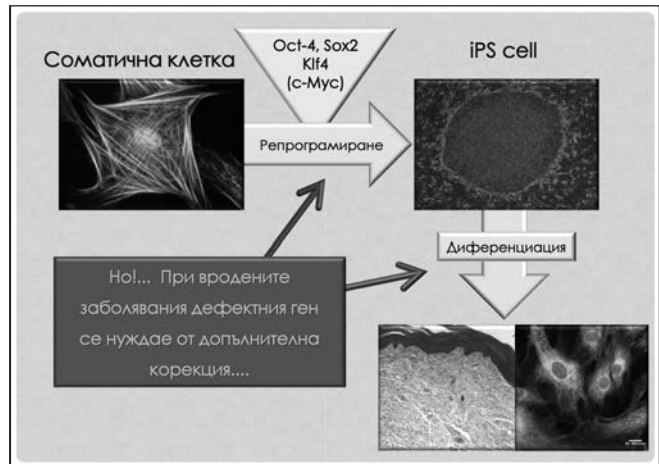
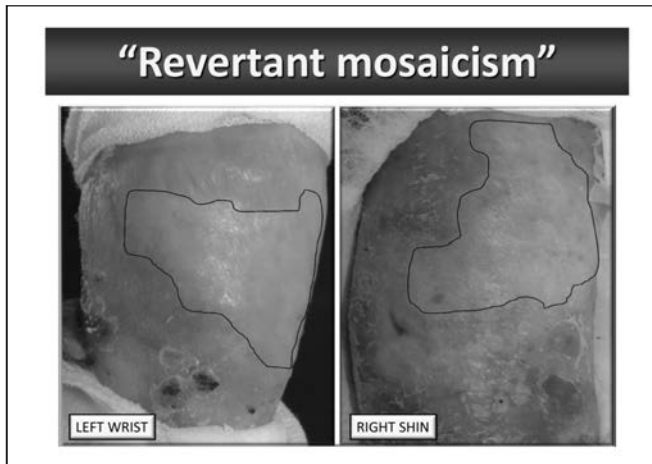
day 0 A B C

+3 weeks D E F

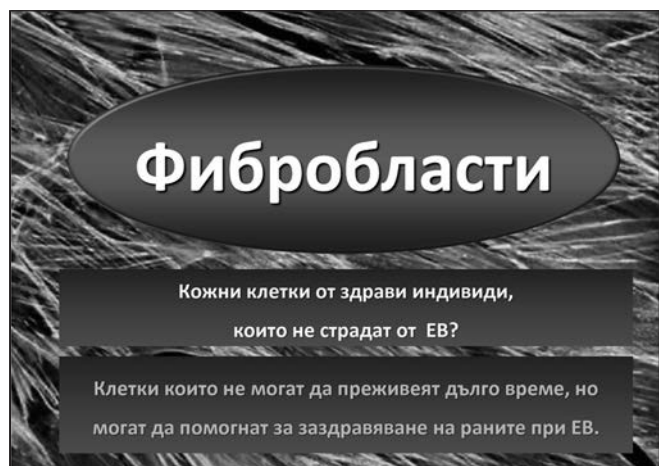
+10 weeks G H I J K

control skin patient's mutant skin donor site (before) donor site (+10 weeks) acceptor site (+10 weeks)

Gustynski et al. JAAD 2014



iPS cells
Inducible Pluripotent Stem cells
 Подобни възможности като на ембрионалните stem cells, но са създадени от кератиноцити и фибробласти



**Фибробластна клетъчна терапия за
Заздравяване на рани при RDEB:
Рандомизирано,
vehicle-controlled,
phase II проучване**

MSCs могат да подпомогнат заздравяването на раните

MSCs могат да се прилагат интравенозно

Отделят имуномодулиращи и Противовъзпалителни фактори

Microvesicles, Dendritic cells, T cells, B cells, IL-4 ↑, IL-10 ↑, IFN-γ ↓

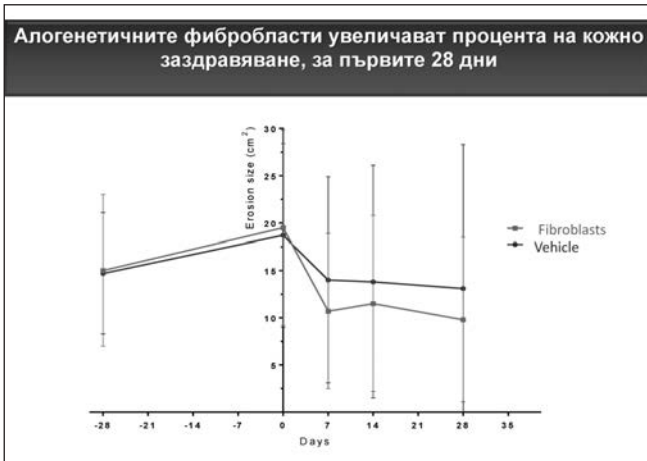
Клинични резултати.....

Wound 1 at Day 0, Wound 1 at Day 28, FIBROBLASTS

Wound 2 at Day 0, Wound 2 at Day 28, VEHICLE

Дали аlogenните MSCs са безопасни и дали помагат?

Но няма новообразуване на Coll VII в кожата и не се образуват нови anchoring fibrils



Subject G

D0, D100, D25, D75

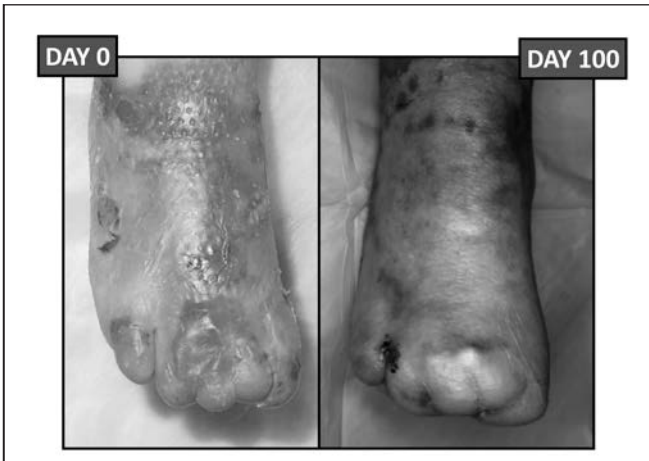
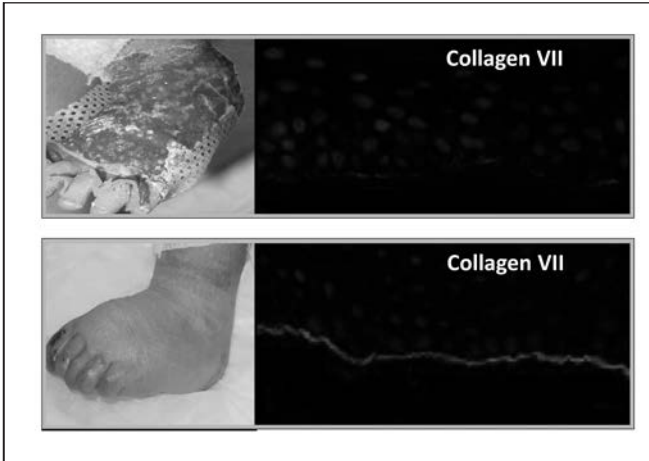
Mesenchymal Stromal Cells

Отново, получени от някой, който не страда от EB....

**Програма за костно-мозъчна трансплантация
При пациенти с генерализирана RDEB**

John Wagner, Jakub Tolar

Columbia University New York



EMBO Mol Med, 2015 Jul 20;7(9):1211-28. doi: 10.15252/emmm.201505061.

Losartan ameliorates dystrophic epidermolysis bullosa and uncovers new disease mechanisms.
 Nyström A¹, Thielen K², Mittalpal V¹, Kern JS¹, Kiritsi D¹, Denzel J³, Bruckner-Tuderman L⁴.

Angiotensin II type 2 receptor signaling attenuates aortic aneurysm in mice through ERK antagonism. Habasi JP, ..., Dietz HC Science 2011

| Start | 4 weeks | 7 weeks |
|-----------------------|----------|----------|
| - Losartan (4 digits) | 4 digits | 2 digits |
| + Losartan (4 digits) | 4 digits | 3 digits |

Dorsal / Palmar views of hands with and without Losartan treatment.

Фибробласти

...получени от пациент с EB...

Генна корекция и възстановяване продукцията на туре VII collagen, чрез използване на собствени клетки

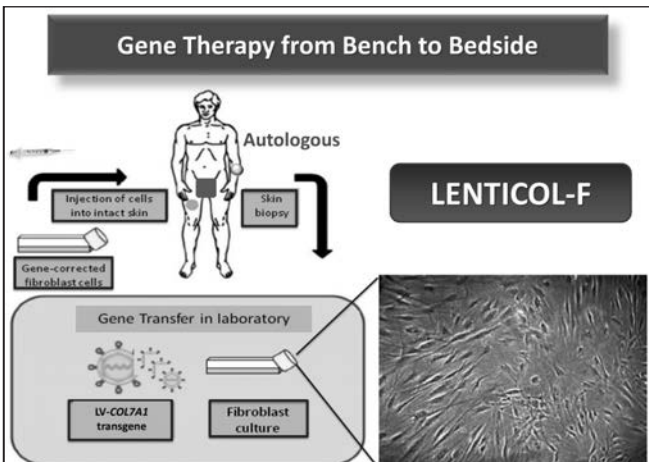
СДРУЖЕНИЕ БУЛОЗНА ЕПИДЕРМОЛИЗА БЪЛГАРИЯ

Неправителствена организация с идеална цел, рег. № 117/ф.д. 2484 от 08.02.1995 г. Плев. Окр. Съд

Катедра по Дерматология и Венерология, МУ Плевен
 Доц. Д-р Мариана Трашлиева, д.м.- председател

Член на мрежата от организации по Булозна Епидермолиза в света – DEBRA International (1992)

2011 г. - Пациентска организация ДЕБРА – България, член на DEBRA - International

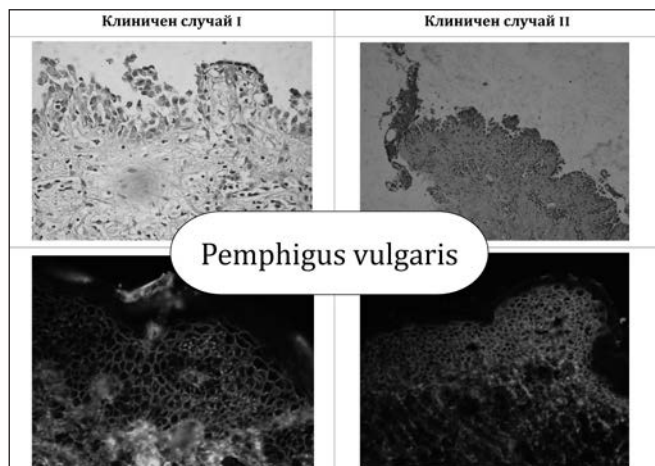


ЛЕЧЕНИЕ НА ПЕМФИГУС В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ – СИСТЕМНА КОРТИКОСТЕРОИДНА И АДЮВАНТНА ТЕРАПИЯ

Снежина Василева



| | Клиничен случай I | Клиничен случай II |
|--------------------|--|---|
| Пол | М | Ж |
| Възраст | 9 г. | 14 г. |
| Епидемиология | гр. Добрич, ромски етнос | с. Камен, обл. Велико Търново, ромски етнос |
| Анамнеза | <ul style="list-style-type: none"> • "Обрив" по тялото от февруари 2015г. • На терапия с Methylprednisolone 60mg/дн. от около 6 месеца → Ятрогенен Къшинг синдром (стероиден ЗД и АХ) • Липсва фамилна обремененост | <ul style="list-style-type: none"> • "Мехурчета" по кожата на гърба от юни 2015г. • Фамилна обремененост - липсва |
| Лигавично засягане | Не | Да |



6 месеца по-рано – преди включване на системна КС терапия



Терапия

- Системна:
 - Dexamethasone 8mg/дн.*
 - Azathioprine 50mg/дн.*
 - Ceftriaxon 2g/дн.*
- Локална:
 - Clobetasol propionate 0.05% cr.*
 - Fusidic acid 2% cr.*

I-ва хоспитализация – 05.08.2015



II-ра хоспитализация – 12.10.2015



III-та хоспитализация – 25.02.2016



Терапия

- Системна:
 - Methylprednisolone 40mg/дн.*
 - Sulperazone 2g/дн.*
 - Fluconazole 100 mg – 1 caps./дн.*
- Локална:
 - Betamethasone/Gentamicin 0,5 mg/1 mg/g ung.*
 - Oxytetracycline hydrochloride/Hydrocortisone 9,30 mg/g /3,10 mg/g spray*





Странични ефекти на системната кортикостероидна терапия

Cushing's syndrome

| System | Adverse effects |
|------------------------------------|---|
| Skeletal | Osteoporosis |
| Gastrointestinal | Peptic ulcer Intestinal perforation |
| Ocular | Cataracts Glaucoma |
| Cardiovascular and fluid retention | Hypertension Hypokalaemic alkalosis Fluid and sodium retention |
| Metabolic | Changes in fat distribution Hyperglycaemia Hyperlipidaemia |
| Immunological | Increased susceptibility to infection |
| Endocrine system | Adrenal suppression Growth disorders Cushing's syndrome Secondary amenorrhoea |
| Cutaneous | Purpura Atrophy Striae Acne Folliculitis Hirsutism Anaphylaxis Urticaria |
| Hypersensitive reactions | |

European Handbook of Dermatological Treatments, Third Edition, 2015

Прогноза

- По-добра прогноза при детски пемфигус в сравнение с прогнозата при възрастни индивиди (Wananukul et al.)
- Странични ефекти от КС терапия – тежки последици в този критичен период на растеж и развитие
- Ранно започване на адювантна терапия
- Проучване на новите стероид – спестяващи терапии с добър профил на сигурност

Пемфигус в детска възраст

- 100 случая в литературата
- Най-малкото дете – ♂ на 18 месеца с PV (Fuentes I et al.)
- Средна възраст на изява – 12 год.
- Класификация :

Pemphigus vulgaris
Pemphigus vegetans – *mun Neumann, mun Hallopeau*
Pemphigus foliaceus (ендемична и спорадична форма)
Pemphigus erythematosus (Senear – Ucher Syndrome)
IgA Pemphigus foliaceus
Pemphigus paraneoplasticus (PNP)
Pemphigus neonatorum
Pemphigus medicamentosus
Pemphigus herpeticiformis (Isabela B. Duarte et al. - Pediatric Dermatology, 2010)

Childhood pemphigus De D, Kanwar AJ - Indian J Dermatol, 2006

Библиография:

- Дреновска К, А. Мазникова С, Василева М, Гичева Т, Лжекилева К, Прохатарова, Pemphigus vulgaris juvenilis. *Stomatolog* 21, 2001, II: 11-13.
- S. Yassileva, G. Mateev, D. Martinyova, A. Staimenova: Childhood pemphigus: report of two cases with HLA-study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 1995.
- Baratta A, Camarillo D, Papa C, Trevisan F, Payne AS, Rozenber SS, Yan AC. Pediatric pemphigus vulgaris: durable treatment responses achieved with prednisone and mycophenolate mofetil (MMF). *Pediatr Dermatol* 2013 Mar-Apr;30(2):240-4.
- Mabrouk D, Ahmed AR. Analysis of current therapy and clinical outcome in childhood pemphigus vulgaris. *Pediatr Dermatol* 2011 Sep-Oct;28(5):485-93.
- Gürcan H, Mabrouk D, Rozzaque Ahmed A. Management of pemphigus in pediatric patients. *Minerva Pediatr* 2011 Aug;63(4):279-91.
- Popadic S, Medenica I, Skiljevic D, Djakovic Z, Nikolic M. Pemphigus vulgaris in three adolescents: the course of the disease. *Australas J Dermatol* 2011 Aug;52(3):e3-7.
- Asarch A, Gürcan HM, Ahmed AR. A current review of juvenile pemphigus vulgaris: analysis of data on clinical outcomes. *Am J Clin Dermatol* 2010;11(1):21-33.
- Fuentes I, Gullabert A, Mascarió JM Jr. Rituximab in childhood pemphigus vulgaris: a long-term follow-up case and review of the literature. *Dermatology*. 2010 Aug;221(1):13-6.

Лечение на пемфигус в детска възраст

- Системни КС
 - ✓ 1-2 mg/kg/дн. преднизон екв. р.о. за 3 месеца
- Стероид – спестяваща адювантна терапия
 - ✓ Dapsone
 - ✓ Имносупресори:
 - Azathioprine
 - Cyclophosphamide
 - Methotrexate
 - Mycophenolate mofetil
 - Cyclosporine
 - ✓ Hydroxychloroquine
 - ✓ IVIG
 - ✓ Rituximab
 - ✓ Плазмафереза и имуноадсорбция

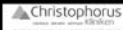

Mabrouk D et al. Analysis of current therapy and clinical outcome in childhood pemphigus vulgaris. *Pediatr Dermatol*, 2011

• Dr. Harvey Cushing е роден на 8-ми април 1869г.

БЛАГОДАРИЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ С МАЛИГЕНА ХИПЕРТЕРМИЯ КАТО ДОКАЗАТЕЛСТВО ЗА НОВА ГЕНЕТИЧНА МУТАЦИЯ НА RYR1 ГЕНА, КОЯТО МОЖЕ ДА СЕ ОКАЖЕ ТИПИЧНА ЗА РЕГИОНА НА ЮГОИЗТОЧНА ЕВРОПА

Катерина Ангелова

Премедикация :
- Мидазолам 2.0 mg i.v.
- Фентанил 100µg i.v.

Въвеждане - 100 mg Пропофол
- 60 mg Сукцинилхолин
Интубация - без проблеми

Анестезията беше поддържана със Севофлуран,
Фентанил и Атракуриум




Малигнената хипертермия (МХ) е една от основните причини за смърт предизвикана от анестезия. МХ е рядко фармакогенетично нарушение което може да доведе до животозастрашаваща метаболитна криза по време на обща анестезия. Като причина се явява, дефект на Ca²⁺ обмяна в скелетната мускулатура който се унаследява автосомно – доминантно и получава фенотипна изява когато носителя се изложи на тригериращите агенти по време на анестезия. Определени мутации на двата гена: RYR1 и CASNA1S имат доказана връзка с малигнената хипертермия






90 минути след започване на операцията :

СЧ ↑130 у/мин, синусов ритъм

Спазъм на масетерите, обща мускулна ригидност

Температура 41°C ↑

ORphanet Journal of Rare Diseases

REVIEW

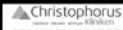

Malignant hyperthermia: a review

Henry Rosenberg¹, Neil Pollock², Arja Schierman³, Teresa Budger⁴ and Kathryn Stowell⁵

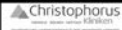

Abstract

Malignant hyperthermia (MH) is a pharmacogenetic disorder of skeletal muscle that presents as a hypermetabolic response to volatile anaesthetics (and also to halothane, amobarbital, succinylcholine and the depolarising muscle relaxant rocuronium) and rarely, in humans, to nitrous oxide as well. The prevalence of MH is variable, ranging from 1:10000 to 1:20000 individuals. However, the prevalence of the genetic abnormalities may be as great as one in 400 individuals. MH affects humans, certain pig breeds, dogs and horses. The clinical signs of MH include hyperthermia, tachycardia, tachypnoea, increased oxygen consumption, acidosis, hyperkalemia, muscle rigidity and intractability, all related to a hypermetabolic response. The response is likely to be fatal if untreated. An increase in genetic testing for hypermetabolic response, particularly among young, fit individuals, has led to the identification of a large number of

1:3000 – 1:8500
(1: 400)
1:10 000 - 1:250 000

Малигнена хипертермия беше заподозряна.

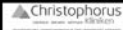




22 годишна жена
Тегло - 46 kg
височина - 164 cm.

Без предружаваща патология и лабораторни изследвания в норма предоперативно.

Обща анестезия преди една година без проблеми, като не беше известно какви анестетици са използвани.

Пациентката беше приета за планова септоринопластика.

Севофлурана беше спряна

Анестезиологичния апарат сменен.

Поради неналичен Дантролен в болницата

се започна физикално охлаждане на пациента

- ❖ Лед на магистралните съдове
- ❖ Промивка на стомаха и пикочния мехур с леден серум
- ❖ Бързо се инфузираха 3 литра охладени кристалоидни разтвори през 2 периферни венозни източника

**30 мин. след поставяне на диагнозата МХ,
Дантролен**
 Беше доставен от Университетската болница и 180 мг се инфузираха 15 минути

Централен и артериален катетри бяха поставени
 IBP - 80/40 mmHg и СЧ 160 у/мин

През 4-ят час.
 Пациентката разви abdominal compartment syndrome с голямо количество асцит доказан с абдоминална сонография

- ❖ Часова диуреза по-малко от 20 мл/ч
- ❖ Чревна перисталтика отсъства
- ❖ Затруднено дишане

| | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|-------|------|------|-------|------|-----|-----|------|-------|------|------|
| 4h | 1.0 | 7.385 | 43.5 | 52.6 | 85.9% | 26.3 | 1.1 | 1.6 | 25.6 | 134.8 | 3.61 | 0.75 |
|----|-----|-------|------|------|-------|------|-----|-----|------|-------|------|------|

ABGs were taken every 15 minutes after the infusion of Dantrolene was started

| | FiO2 | pH | PaCO2 | PaO2 | SpO2 | HCO3 ⁻ | Bleed | BEb | SaC | Na ⁺ | K ⁺ | Ca ²⁺ |
|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------------------|-------|------|------|-----------------|----------------|------------------|
| b.D. | 1.0 | 6.903 | 107.8 | 379.6 | 99.5% | 33.4 | 0.3 | -2.8 | 22.1 | 148.9 | 6.03 | 1.25 |
| 15' | 1.0 | 6.975 | 136.4 | 486.2 | 99.6% | 32.1 | 0.2 | -1.5 | 23.2 | 140.7 | 6.19 | 1.17 |
| 30' | 1.0 | 7.224 | 41.5 | 67.5 | 88.7% | 17.3 | -10.6 | -9.4 | 16.9 | 142.4 | 2.2 | 0.48 |
| 1h15' | 1.0 | 7.357 | 34.7 | 300.5 | 99.2% | 19.3 | -6.4 | -4.9 | 20.4 | 128.6 | 4.30 | 0.69 |
| 2h | 1.0 | 7.316 | 49.5 | 53.3 | 83.5% | 25.5 | -0.8 | -0.3 | 23.9 | 133.1 | 3.69 | 0.77 |
| 4h | 1.0 | 7.385 | 43.5 | 52.6 | 85.9% | 26.3 | 1.1 | 1.6 | 25.6 | 134.8 | 3.61 | 0.75 |
| 8h | 1.0 | 7.400 | 46.2 | 46.8 | 81.7% | 29.9 | 3.9 | 4.1 | 27.7 | 134.8 | 3.47 | 0.76 |
| 9h | 1.0 | 7.46 | 41.9 | 67.6 | 93.8% | 30.1 | 6.1 | 6.3 | 30.0 | 135.6 | 3.55 | 0.78 |
| 13 h | 1.0 | 7.508 | 36.6 | 195.4 | 99.4% | 29.4 | 6.1 | 6.7 | 30.6 | 138.9 | 3.83 | 0.81 |
| 24 h | 0.35 | 7.443 | 34.5 | 96.2 | 98.2% | 20.8 | 0.0 | | 23.2 | 140 | 4.4 | 0.61 |
| 4th | 0.21 | 7.435 | 37.9 | 71.1 | 95.2% | 22.3 | 1.4 | | 25.6 | 136 | 4.5 | 0.88 |

Table 1: Blood gas values after MH was suspected. (b. D. – before Dantrolen)

През 6 –ят час :

Диагностична лапароцентеза и дренаж -- 2150 мл асцитна течност се евакуира .
 Допълнително 60 мг Дантролен беше аплициран поради всеоще висока температура.

- СЧ - 85-90 у/мин/ SR
- Диуреза – 500мл/ч
- общо 8л кристалойди : Plasma Lite, Ringer and Ringer-lactate
- И 700 мл Human Albumin 20% за първите 14 часа.

През 15-ят час – след стабилизиране на състоянието пациентката беше транспортирана до КАИЛ на УМБАЛ "Св. Георги".

| | | | | | | | | | | | | |
|-------|-----|-------|------|-------|-------|------|-------|------|------|-------|------|------|
| 35' | 1.0 | 7.224 | 41.5 | 67.5 | 88.7% | 17.3 | -10.6 | -9.4 | 16.9 | 142.4 | 2.2 | 0.48 |
| 1h15' | 1.0 | 7.357 | 34.7 | 300.5 | 99.2% | 19.3 | -6.4 | -4.9 | 20.4 | 128.6 | 4.30 | 0.69 |

- ❖ 4x NaHCO₃ - 20 ml 8.4% i.v.
- ❖ Вентилация- FiO2 1.0 , MV 18-20 l/min.
- ❖ Допамин инфузия - 10 µg/kg/min.
- ❖ Към края на инфузията с Дантролен ректална темпер. - 37.2°C.
- ❖ Физикално охлаждане се п/еустанови - 34°C.
- ❖ АН 75/40 mmHg , СЧ 64 у/мин с Допаминова инфузия и с шести камерни екстрасистоли и кратки епизоди на камерна тахикардия.

На 20-ят час – доза от 60 мг Дантролен бяха аплицирани T° - 37.4°C

| | | | | | | | | | | | | |
|------|------|-------|------|------|-------|------|-----|--|------|-----|-----|------|
| 24 h | 0.35 | 7.443 | 34.5 | 96.2 | 98.2% | 20.8 | 0.0 | | 23.2 | 140 | 4.4 | 0.61 |
|------|------|-------|------|------|-------|------|-----|--|------|-----|-----|------|

След 24-ят час – пациентката беше екстубирана - GCS - 15 p.

На следващия ден пациентката беше изведена от КАИЛ.

През 2-ят час след инцидента.
 СЧ 110-125 у/мин. – премина в предсърдно мъждене и пациентката разви белодробен оток.

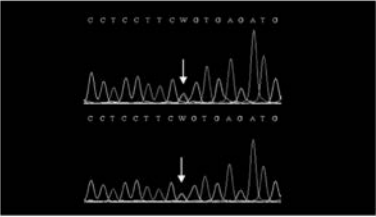
| | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|-------|------|------|-------|------|------|------|------|-------|------|------|
| 2h | 1.0 | 7.316 | 49.5 | 53.3 | 83.5% | 25.5 | -0.8 | -0.3 | 23.9 | 133.1 | 3.69 | 0.77 |
|----|-----|-------|------|------|-------|------|------|------|------|-------|------|------|

↑ PEEP до 14 cmH2O

- ❖ 1850 ml диуреза след инфузията на 5000 мл. кристалойди
- ❖ 100 mg Фуросемид i.v. – 500 ml диуреза за следващите 2 часа.

| | |
|---------|---------------------|
| 1st day | 20800 |
| 2nd day | 26183, 27366 |
| 3rd day | 24989, 16413, 14470 |
| 4th day | 6270, 4390, 2610 |

Table 2. Dynamics of creatine kinase values in the first 4 days



A heterozygous base exchange c.6635T>C (p.Val2212Ala) in exon 40 of the RYR1 gene and a heterozygous base exchange c.1817G>A (p.Ser606Asn) in exon 12 of the CACNA1S gene.

ИЗВОД

ВИСОКА СМЪРТНОСТ

- ЛИПСА НА ПРОТОКОЛИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА МХ
- ЛИПСА НА ДАНТРОЛЕН В ГОЛЯМ ПРОЦЕНТ ОТ БОЛНИЧНИТЕ ЗАВЕДЕНИЯ .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имайки в предвид това, че същата мутацията върху RYR1 гена вече е доказана преди 9 години при друг пациент с МХ от България и описана в литературата (Robinson et al.,2006, Hum Mutat. 27: 977-989) може да се предполага, че тази мутация на RYR1 е типична за популацията на Югоизточна Европа и като такава става причина за развитие на МХ по време на анестезия.

ПОДХОДИ В ИНТЕНЗИВНОТО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ БЕЛОДРОБНА АЛВЕОЛАРНА ПРОТЕИНОЗА

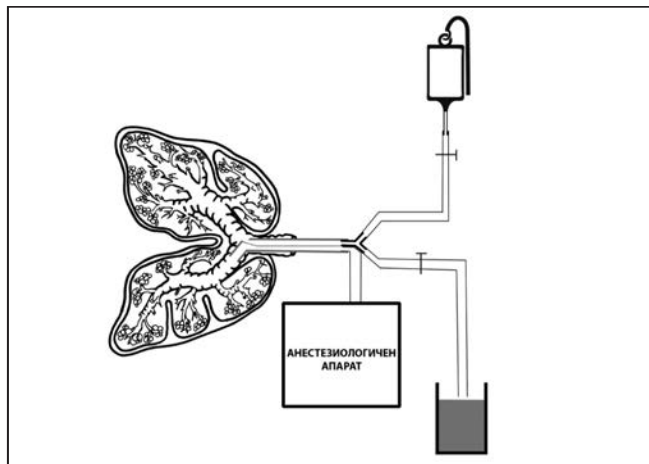
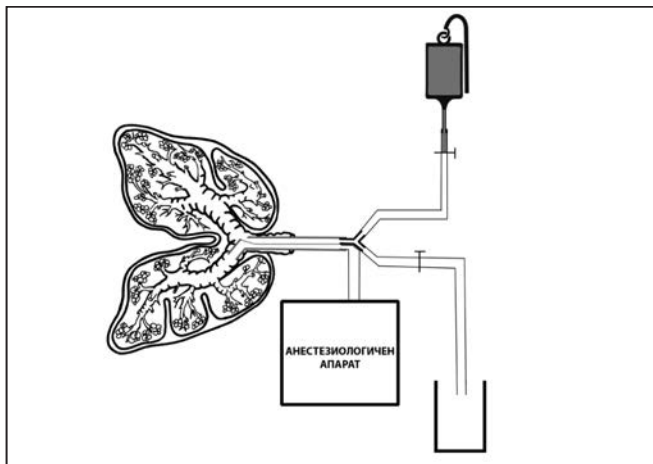
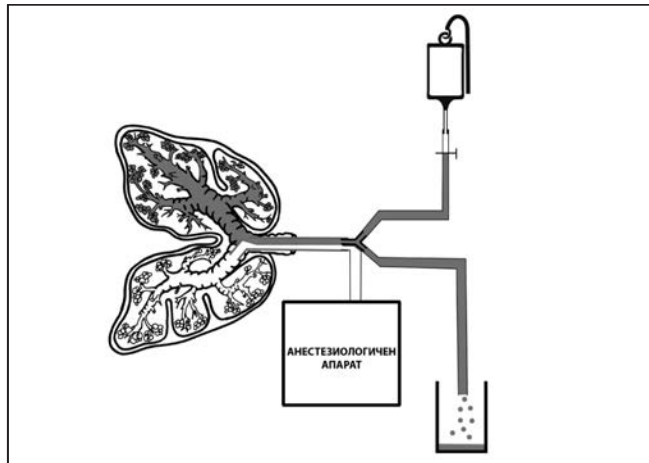
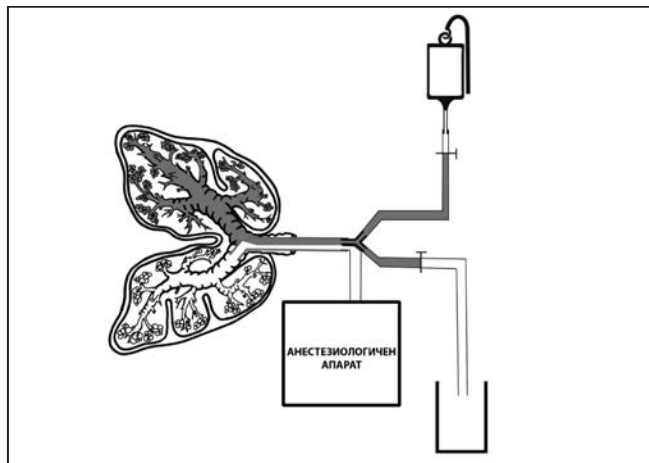
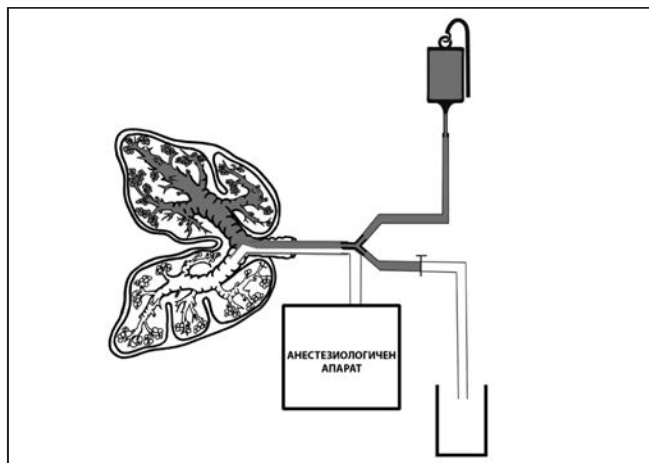
Виктория Илиева

ЗА АЛВЕОЛАРНАТА ПРОТЕИНОЗА


- Акумулиране на сърфактантни липиди и протеини в алвеоларните пространства
- Форми:
 - Вродена
 - Придобита
 - Автоимунна (90%) - автоантитяло срещу GM-CSF
 - Вторична - при онкохематологични заболявания и СПИН
- Патоморфология: алвеоли, изпълнени PAS-позитивна материя
- Клинична картина
 - Диспнея при физическо усилие или в покой
 - Кашлица

ЗА АЛВЕОЛАРНАТА ПРОТЕИНОЗА

- Образни изследвания
 - Рентгенография - двустранни симетрични засенчвания
 - КТ - инфилтрати тип матово стъкло, crazy paving
- ФИД - рестриктивни нарушения
- КГА - хипоксемичен тип дихателна недостатъчност
- Поставяне на диагнозата
 - Цитологично изследване на материал от БАЛ
 - Белодробна биопсия
- Лечение
 - Субституиращо лечение с GM-CSF
 - Цялостен бронхоалвеоларен лаваж



- Влято количество физиологичен разтвор за 1 цикл – 11
- Влято количество физиологичен разтвор за цялата процедура – 101



НЕИНВАЗИВНА ВЕНТИЛАЦИЯ

- Предимства
 - Осигуряване на адекватна вентилация
 - Постоянен мониторинг на параметрите на вентилация
 - Възможност за прилагане на ЕРАР (РЕЕР)
 - Възможност за комуникация с болния
 - Комфортно за пациента
 - По-лесно обслужване
 - По-кратък престой в интензивно отделение
- Недостатъци
 - Невъзможност за ефективно почистване на секретите
 - Необходимост от осигуряване на проходими дихателни пътища

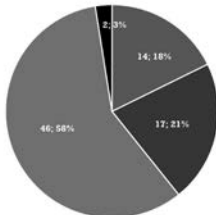



ЛАВАЖ. А СЛЕД ТОВА?

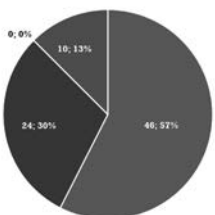


ЛИТЕРАТУРНИТЕ ДАННИ:

Анализ на 78 статии




Поведение след лаважа



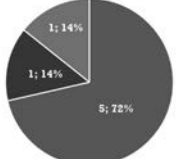
ЕКСТУБАЦИЯ

- Предимства
 - Комфортно за пациента
 - Възможност за комуникация с болния
 - По-лесно обслужване
 - По-кратък престой в интензивно отделение




КАКВО ПРАВИМ НИЕ?

- Три случая на белодробна алвеоларна протеиноза
- Общо 7 цялостни белодробни лаважа




ИНВАЗИВНА ВЕНТИЛАЦИЯ

- Предимства
 - Сигурен контрол върху дихателните пътища
 - Постоянен мониторинг на параметрите на вентилация
 - Възможност за прилагане на РЕЕР
 - Възможност за извършване на бронхиален тоалет
- Недостатъци
 - Седация и релаксация
 - Невъзможност за комуникация с болния
 - Вентилатор-свързана пневмония за повече от 48 часа
 - Повече сестрински грижи
 - Удължен престой в интензивно отделение

VS.



ИЗВОДИ

- В литературата интензивното лечение след ЦБЛ е пренебрегвана тема
- Няма установени насоки за поведение
- Инвазивната вентилация след процедурата е доказано надежден подход
- Неинвазивната вентилация има ефективността на инвазивната
- Неинвазивната вентилация съчетава надеждността на инвазивната и предимствата на будния екстубиран пациент



**KEEP
CALM
OR YOU WILL BE
INTUBATED!!!**

KeepCalmAndPosters.com

СЕСИЯ 5

Разстройства от аутистичния спектър

Модератори: Проф. Иван Иванов, доц. Савина Хагжидекова

- ▶ **Социална когниция при редки болести**
И. Иванов

- ▶ **Аутизъм – терапевтични алтернативи**
Р. Симеонова

- ▶ **Аутизъм**
М. Велинова

- ▶ **Превенция на редки болести чрез предимплантационна генетична диагноза**
С. Хагжидекова

СОЦИАЛНА КОГНИЦИЯ ПРИ РЕДКИ БОЛЕСТИ

Иван Иванов

Защо избрах тази тема?

1. Аутизмът се приема като когнитивно разстройство ("Не комуникират, защото не могат, а не защото не искат.")
2. Социалната когнициция също има кортикално представяне и фази на развитие подобно на другите когнитивни процеси като волеви движения, зрение и др.
3. Редица редки болести, водещи до нарушения в структурата или метаболизма в съответните корови области, могат до доведат до нарушения в социалната когнициция и клинични прояви на аутизъм или други нарушения в комуникацията и поведението.

Когнициция- определение и видове

- Когницицията = мислене, познаване, обработване на информацията
- Когницицията включва следните ментални (умствени) процеси:
 - възприемане (перцепция)
 - внимание
 - памет
 - решаване на проблеми
 - мислене
 - взимане на решение

Социалната когнициция е..

- ... цели разбиране на социалните психологически феномени чрез анализ на когнитивните процеси, на които се основават.



<http://www.socialcognition.info/>

Социалната когнициция се изучава в:

- Социални невронауки:
 - връзката между мозъчните структури/функции и когнитивните процеси, протичащи при социалното функциониране
- Психологията на развитието
 - етапите на социалното развитие
 - мозъчните структури и функции, на които се основава (Аналогично на изучаването на зрително, слухово, двигателно и речево развитие).

Harmon-Jones, E.; Winkelman, P. (2007). *Social Neuroscience: Integrating Biological and Psychological Explanations of Social Behavior*. Guilford Press

JOURNAL OF CHILD PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

Journal of Child Psychology and Psychiatry 55:6 (2014), pp 553-577

ICAMM THE ASSOCIATION FOR CHILD AND ADOLESCENT MENTAL HEALTH

doi:10.1111/jcpp.12162

Annual Research Review: Towards a developmental neuroscience of atypical social cognition

Francesca Happé,¹ and Uta Frith^{2,3}

¹MRC Social, Genetic and Developmental Psychiatry Centre, Institute of Psychiatry, King's College London, London, UK; ²Institute of Cognitive Neuroscience, University College London, London, UK; ³Interacting Minds Centre, Aarhus University, Aarhus C, Denmark

- "Социалният мозък" - мозъчни структури, участващи в когнитивните процеси при социално общуване
- Процеси на социална когнициция и връзка между тях
- Етапи на развитие на социалната когнициция
- Патология на социалната когнициция

"Социалният мозък"

- Мозъчни структури, участващи в социалната когнициция (Kennedy and Adolph, 2012, by Happé and Frith, 2014)



Мрежи на социалния мозък

- "Социалният мозък" е функционално организиран в 4 мрежови структури:
 1. Амигдална мрежа
 2. Ментализираща мрежа
 3. Емпатична мрежа
 4. Огледална мрежа
- Те са анатомично независими и изпълняват и други функции, не свързани със социалната когнициция.

Happé F and Frith U, 2014

Амигдална мрежа

- разпознаване на заплаха
- емоционална оценка
- регулация на емоциите

Happe F and Frith U, 2014

Условия за съзряване на структурите на социалната когниция

Описаните структури специализации се наблюдават при мозък на възрастен.

За да се достигне до това развитие е необходимо **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕТО** на 2 фактора:

- матурация на генетично програмираните области
- обучение (активно участие на външната среда)

Happe F and Frith U, 2014

Ментализирища мрежа

- автоматична атрибуция (разпознаване) на менталното състояние, =теория на ума

Ментализиране – разбиране на менталното състояние на себе си и другите (thinking about thinking)

Happe F and Frith U, 2014

1. Хронология на социалното развитие - НОВОРОДЕНО

1. Разпознава и реагира на специфични зрителни и слухови стимули:
 - “3-те точки” (зрителен модел, подобен на лице (2 очи и уста) – вродено с-е при хора и други животни
 - поглед (вглежда се по-дълго към лице с отворени очи в сравнение със затворени очи)
 - движение (тест с фенерче) – sulcus tempor. sup.

Happe F and Frith U, 2014

Емпатична мрежа

- автоматично разпознаване на дистрес у другите
- автоматичен емоционален отговор на този дистрес

Happe F and Frith U, 2014

1. Хронология на социалното развитие - НОВОРОДЕНО

1. Разпознава и реагира на специфични зрителни и слухови стимули:
 - разпознава гласа на майката (обучава се интраутеринно)
2. Копира някои социални модели
 - имитира изплезване на езика и отваряне на устата
3. Създава връзки (роля на окситоцин и вазопресин)
 - с майката (или друг най-близък)

Happe F and Frith U, 2014

Огледална мрежа

- отговор на наблюдавани или извършвани действия (“огледални неврони”)

Happe F and Frith U, 2014

Патология на социалната когниция всл. увреждания на новороденото

Недоносени – патофизиология на увреждането:

- намалена свързаност на коровите области, особено с таламуса
- допълнителни увреждания (ПВЛ, ИВК, сепсис) – намалени компенсаторни възможности

Рискове за НГП в бъдеще:

1. интелектуален дефицит
2. ADHD (невнимателен тип)
3. тревожност и депресия
4. аутизъм (в 5%)
5. отбягване на погледа

Happe F and Frith U, 2014

2. Хронология на социалното развитие – 1-3мес.в.

Развитие на социално ориентиране и реципрочност. Проявява се с:

1. интеракция с близко-разположен възрастен – от 3 седм.възр. (парадигма на "замръзналото лице" - still face)
2. социална усмивка – от 6-8седм.в.
3. различен вид плач според различните нужди



Happe F and Frith U, 2014

4. Хронология на социалното развитие – 6-18мес.в.



Съчетано внимание (дорзална част на медиалната префронтална кора и десния fasciculus uncinatus):

- проследява с поглед подвижна цел – към 6мес.в.
- проследява погледа на друг човек – може да развива и до 12мес.в.
- посочва с пръст за да привлече вниманието върху обект – от 9-12мес.в.

Разпознаване на лицева експресия – страшна, неутрална или щастлива – от 7мес.в.

Социално рефериране (всл. горните 2 умения) – от 12мес.в.

Happe F and Frith U, 2014

Атипично развитие на социалната когниция в първите 3 месеца

- При аутизъм се откриват нарушения в:
 - социалното ориентиране и реципрочност – усмивка, привързаност
 - възприемане на движение
 - вглеждане в лице (3-те точки)
- Въпреки това нито един от тези показатели от социалното развитие в първите 3, дори 6 месеца няма доказана предиктивна стойност за РАС (Ozonoff et al., 2010)!

Happe F and Frith U, 2014

4. Хронология на социалното развитие – 6-18мес.в.- продължение 1

Привързаност (привилегирована сигурна връзка, attachment). Проявява се с:

- предпазливост и дистрес от непознати – към 7-9мес.в.
- йерархия на близките по привързаност – към 9-18мес.
- балансиране между изследователско поведение и сигурност – от около 12мес.в.

Изследване на привързаността с парадигмата "Странна ситуация" (Strange situation) на Ainsworth – след 12мес.



Happe F and Frith U, 2014

3. Хронология на социалното развитие – 3-6мес.в.



Обработка и отговор на емоции – амигдална и емпатична мрежа

- поне две противоположни емоционални състояния на 4мес.в., няколко вида плач

Привличане на вниманието чрез специфични стимули. По-голямо активиране на ментализиращата система при следните парадигми:

- чуват своето име в сравнение с друго - от 4мес.в.
- директен поглед в сравнение с поглед настрана
- смяна на поглед към лицето с поглед към играчка в сравнение със поглед само към лицето (начало на съчетано внимание)

Happe F and Frith U, 2014

4. Хронология на социалното развитие – 6-18мес.в.- продължение 2

Имитация (синхронна, не отложена) – поява на 6-18мес.в.

Утвърждаващо връзката поведение (affiliative behavior) – от 9-12мес.в.: закачки, дразнене, парадиране.

Първи прояви на ментализиращата система – разпознаване на мислите на другите (имплицитна, автоматична система)?



Happe F and Frith U, 2014

Атипично развитие на социалната когниция на 3-6мес.в.

Нарушено възприемане на лицеизраз и емоции при:

- с-м на Williams
- прозопагнозия на развитието – нормални останали елементи на социалната когниция.
- аутизъм
- с-м на Turner
- чуплива X хромозома
- фетален алкохол с-м

Happe F and Frith U, 2014

Атипично развитие на социалната когниция на 6-18 мес.в.

Аутизъм – първи симптоми – към 12мес.в.:

- намалено или липсващо имитиране
- намален отговор към името
- намален социален интерес
- рядка социална усмивка
- атипичен зрителен контакт и др.

Липсата на привързаност (привилегирована връзка) след 6мес.в. (при институционализация) – риск от емоционални нарушения и тревожност в бъдеще. (Липсата на изградена привързаност преди 6мес.в. е без ефект в бъдеще).

Happe F and Frith U, 2014

5. Хронология на социалното развитие – 18-36мес.в.

Речево развитие – чрез същите процеси, които са необходими за игра наужким (напр. каране на влак, хранене на кукла и т.н.):

- привличане на внимание (ostension)
- разпознаване и приемане на чуждо ментално състояние (mental state attribution).



Децата учат думи само когато възрастният целенасочено се обръща към тях, а не когато са случайно чути.

Happe F and Frith U, 2014

6. Хронология на социалното развитие – 3-5г.в.

Ментализиране (атрибуция на менталното състояние), теория на ума – експлицитна система – класически тест за погрешно вярване (false-belief) – за 4г.в..

Въпроси към изследваното дете:

1. схващане на ситуацията
2. обяснение (т.е. коректно ли са разбрани мотивите на действието)
1. декодирането на различни мисли и чувства, отразени в историята.



Happe F and Frith U, 2014

5. Хронология на социалното развитие – 18-36мес.в. - продължение

Емоции – поява на нови емоции:

- завист по-малък сибс или друг – поява между 11мес. и 2г.в.
- "стиснатост" (пазят собствеността си) – в края на 2-та година
- емпатия – съчувствие към дистрес у другите – от средата на 2-та година
- разпознават нежеланец от неможещ партньор в играта – от средата на 2-та година



Happe F and Frith U, 2014

6. Хронология на социалното развитие на 3-5 г.в.



Морал- напр. негативно отношение към тези, които навреждат на другите – след 3г.в.

Справедливост, вина – от 3-4г.в.

Засилване на желанието за принадлежност към група – доверие към лицата от групата. Много важно за социалното обучение. Среща се и у животните. Окситоцинът засилва свързаността с групата и враждебността към тези извън групата.

Разграничаване на позната от предположена информация, на рефлексно от съзнателно действие – на 5г.в.

Happe F and Frith U, 2014

5. Хронология на социалното развитие – 18-36мес.в.- продължение

Себепознаване:

- класически тест с огледало – след 18-24мес.в.
- докосват челото си, не огледалото (и още 10 животински вида)
- използват "Аз"



Отложена имитация (напр. на нещо гледано по ТВ предишния ден) – след 18мес.в. Това е необходимо условие за игра наужким и самоопознаване.

Разграничаване на принадлежност към група

Кооперативно поведение – продължават да играят с партньор, дори когато той не е необходим за постигане на целта.

Играта е все още успоредна, а не интерактивна

Happe F and Frith U, 2014

Атипично развитие на социалната когниция на 3-5г.в.

Аутизъм – провалят се на теста за теория на ума на 4г.в.; преминават го с 5г. по-късно от вербалната ментална възраст – ефект на обучение.



Дефицитът е само в ментализираща система. Тя има увеличена или намалена активност, но не и променена локализация.

Системата на огледалните неврони показва нормална активност при тест на ума.

Happe F and Frith U, 2014

Атипично развитие на социалната когниция на 18-36 мес.в.

Аутизъм – добре изразени с-ми до 24мес.в.:

- липса на въображаема игра
- играта е монотонна нефункционална и фиксирана върху части от обекта
- липса на споделено внимание
- липса на комуникация



Основен дефицит – в ментализираща система (светло синя), т.е. в автоматичното разпознаване на менталните състояния на другите

Happe F and Frith U, 2014

7. Хронология на социалното развитие предуч./учил. възр.



Ментализиращата система нараства по обем до 10г.в. и след това намалява до средата на 20-те г.

Ментализиране- тестове от второ ниво за теория на ума ("Той не знае, че тя знае ...") – от 6-7г.в. Необходима е за разпознаване на лъжа, шега, ирония. Активиране на дясната темпоропариетална връзка при този тест.

Нови емоции – вина, неудобство, срам

Емпатия – по-голяма в сравнение с възрастни

Морална преценка не само спрямо резултата, но и въз основа на намеренията – увеличена активност на ментализиращата система и намалена на емпатичната и амигдалната.

Happe F and Frith U, 2014

8. Хронология на социалното развитие – юношество



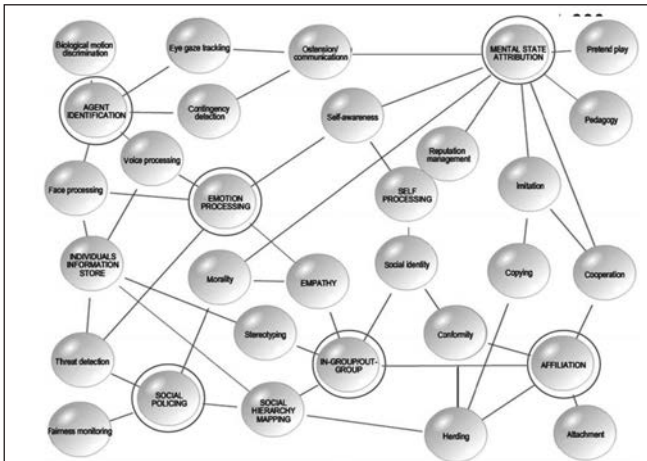
- Социална политика –увеличен когнитивен контрол над емоциите
- Съобразяване с груповите лидери, динамичен процес, може и драматичен
- Поддържане на репутация
- Балансиране между кооперативно и компетитивно поведение при спазване на социалната йерархия – ключов елемент и при животните.
- “Индивидуална информационна банка” – нашите знания за другите и за интеракциите ни с тях
- Когнитивна преценка с регулиране на емоциите
- Интроспекция за собствените емоции Happe F and Frith U, 2014

Разстройство от аутистичния спектър (РАС) =

едновременно наличие на две нарушения:



DSM 5



Пол, IQ и възраст на Дг на РАС

- 1:42момчета, 1:189 момичета
- 31% IQ ≤70
- 23% IQ = 71-85
- 46% IQ >85
- 53 мес. (4г3мес.) средна възраст на Дг

По данни на Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network (ADDM), обобщаваща информация от 14 щата в САЩ. Данните са за 2010г за деца на 8-год.в. с аутизъм, PDD-NOS или Asperger съгласно DSM-IVTR

ADDM: CDC in MMWR Surveill Summ 2014

Социална когниция при редки болести

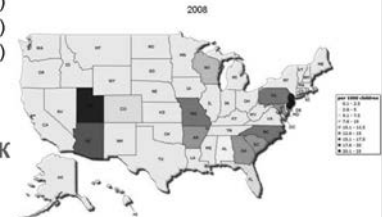
- Нормална
- Изоставаща успоредно с останалите области = интелектуален дефицит (УИ)
- Дефицит – аутизъм
- Специфично променена:

Нарастване честотата на аутизъм в САЩ

Болестност от РАС сред 8-годишните по данни на Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network (ADDM) - информация от центрове в 14 щата:

- 2002 – 6,4/1000 (1:156)
- 2006 – 9,0/1000 (1:111)
- 2008 – 11,3/1000 (1:88)
- 2010 – 14,7/1000 (1:68)

Estimated prevalence of autism spectrum disorders (ASDs) among children aged 8 years. - From the Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, United States, 2002, 2006, 2008

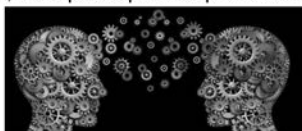


В Европа:
- 0,62-0,70 % според ЕК
- 1% - Autism Europe

ADDM; CDC in MMWR Surveill Summ 2012,2014; ec.europa.eu; www.autismeurope.org

Развитието на социалната когниция показва, че:

- Мозъчната кора е активна на 3-6мес.в., включително и фронталния лоб. Вероятно тя е активна и дори при новородени.
- Реакциите на новородените и кърмачетата има ограничен репертоар предимно поради недостатъчна свързаност, а не поради структурна незрелост.
- Множество етапи и множество функции, по-сложна от зрителното, моторно и речево развитие.



Хипотези за реално зачестяване на аутизма

Генетични фактори

- хромозомни аберации (NB! 7p, 15q,16p)
- Моногенни синдроми – Fra-X, Туберозна склероза, Rett, Angelman, Smith-Lemli-Opitz, фенилкетонурия, CHARGE(50%), Down s (6-7%)
- Кандидат-гени (SNP, CNV и др.) при спорадични случаи - кодират протеини за:
 - синапсна структура
 - синтез на невротрансмитери
 - оксидоцинови рецептори
 - трафик на катиони

Някоя мутация не отговаря за повече от 2-3% от случаите с РАС

Общо генетичните ф-ри отговарят за 30-40% от случаите с РАС (Landrigan PJ et al., 2012)

Генетичните ф-ри не могат да се променят значително за 20 години – не обясняват зачестяването.

Фактори на околната среда:

- вродени инфекции
- напреднала майчина възраст
- затлъстяване на майките
- химически в-ва
- (МПП вакцина – отхвърлена Cochrane Database Syst Rev. 2012)

Въздействат в ранен период –първи и втори триместър (доказано с увел риск от РАС при прием от майката на талидомид, мизопропол или валпроат в първия триместър, или при вродена рубеола)

- ХИЕ- по-малко значение
 - 5% РАС след неон.енцефалопатия (Badawi N et al., 2006)

Johnson CP et al., 2007; Landrigan PJ et al., 2012 ; Yoo HJ, 2013

Видове аутизм според етиологията

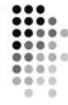
Несиндромен (идиопатичен) – 90%

- липса доказано соматично заболяване; Дг е само PAC (може интелект. дефицит-DSM5)
- нормален соматичен и неврологичен статус (с изкл. на евентуална макрокrania)

Синдромен – 10%

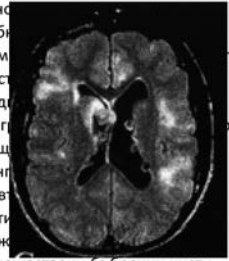
Аутизмът е една от проявите на друго заболяване:

- хромозомна аберация или моногенен синдром
- вродено метаболитно заболяване
- придобита енцефалопатия



Туберозна склероза комплекс (болест на Bourneville)

| Главни симптоми | Второстепенни симптоми |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> Лицеви ангиофиброми или плаки Хипопигментни петна (3 или повече) Нетравматични унгални или периунгални фиброми Множество ретинални хамартоми Кортикални тубери Субependимни нодули Субependимен гигантоклетъчен астроцитом Сърдечен рабдомиом (единичен или множествен) Лимфангиоматоза и/или бъбречен ангиолипом | <ol style="list-style-type: none"> Множествено пръснати петна в зъбния емайл Хамартоматозни ректални полипи Костни кисти Радиерно разположени миграционни линии в бялото моз. вещество Гингивални фиброми Извънбъбречни хамартоми Ретинални ахроматични петна Кожни лезии по тип „конфети“ Множествени бъбречни кисти |

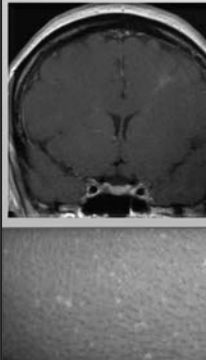


<http://cortffoundation.org/cms/get-informed/types-of-malformations/tuberous-sclerosis/>

| Синдроми | Гени, асоциирани с аутизм | Честота на синдрома сред пациенти с аутизм (%) | Честота на аутизм сред пациенти със синдрома (%) |
|----------------------------------|-----------------------------------|--|--|
| Чуплива X хромозома | FMR1 | 2-3 | 20-40 |
| Туберозна склероза | TSC1, TSC2 | 3-4 | 43-86 |
| Angelman и Prader-Willi | UBE3A, GABA _A , ATP10A | 1-2 | >40 |
| Делция 16p11 | PCKB1 | 1 | Висок |
| Делция 22q | SHANK3, COMT | 1 | Висок |
| Делция 2q37 | KIF1A, GBX2 | Неизвестен | 50 |
| Joubert | AHI1 | Неизвестен | 40 |
| Timothy | CACNA1C | Неизвестен | 60-70 |
| Кортикална дисплазия - епилепсия | CNTNAP2 | Рядък | 70 |
| Smith-Lemli-Opitz | DHCR7 | Неизвестен | >50 -75 |
| Potocki-Lupski | Дупликация 17p | Неизвестен | > 90 |
| Down | хромозома 21 | Рядък | >5 -15 |
| Turner | X-хромозома | Неизвестен | 5-25 |
| Неврофиброматоза | NF1/NF2 | Неизвестен | >4 |

Туберозна склероза комплекс (болест на Bourneville)

| Главни симптоми | Второстепенни симптоми |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> Лицеви ангиофиброми или плаки (или повече) или Хамартоматозни ректални полипи Костни кисти Радиерно разположени миграционни линии в бялото моз. вещество Гингивални фиброми Извънбъбречни хамартоми Ретинални ахроматични петна Кожни лезии по тип „конфети“ Множествени бъбречни кисти | <ol style="list-style-type: none"> Множествено пръснати петна в зъбния емайл Хамартоматозни ректални полипи Костни кисти Радиерно разположени миграционни линии в бялото моз. вещество Гингивални фиброми Извънбъбречни хамартоми Ретинални ахроматични петна Кожни лезии по тип „конфети“ Множествени бъбречни кисти |



<http://radiopaedia.org>; George A, Karish B, Bhatta A, 2015

Чуплива X-хромозома (с-м на Martin-Bell)

- 1-8% от всички случаи с аутизм
- FMR ген – над 200 CGG повтори
- лицев дисморфизъм: удължено лице, широко чело, голяма ъгловата челюст, ниско разположени големи диспластични ушни миди; макроорхидизъм; макрогенитосомия
- Интелектуален дефицит (100% при момчета)
- Комункативни и поведенчески отклонения- аутизм (50%), агресивност, хиперактивност, еуфория



Verma LC, Elango R, 1993; Гълъбова Ф., 2016

Метаболитни заболявания с аутизм – Нарушения в:

- Енергийния метаболизъм-синдром на креатинов дефицит и митохондриална дисфункция
- Холестероловия метаболизъм
- Метаболизма на витамините-фолати, пиридоксин, биотинидазен дефицит, карнитинов дефицит
- Обмяната на ГАМК
- Пирамидиновия и пуриновия метаболизъм
- Обмяната на аминокиселини и триптофан
- Метаболизма на аминокиселините с разклонена верига
- Урейнния цикъл
- Невронална цероид липофуциноза
- Обмяната на мукополизахариди

Панова М, 2016

Туберозна склероза комплекс (болест на Bourneville)

| Главни симптоми |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> Лицеви ангиофиброми или плаки Хипопигментни петна (3 или повече) Нетравматични унгални или периунгални фиброми Множество ретинални хамартоми Кортикални тубери Субependимни нодули Субependимен гигантоклетъчен астроцитом Сърдечен рабдомиом (единичен или множествен) Лимфангиоматоза и/или бъбречен ангиолипом |



Гълъбова Ф., 2016

Креатинов дефицит

1:100 000; 1% от тежко УИ

Клиника:

- изоставане или стоп в ННР
- поведенчески нарушения (хиперактивност, агресивност, аутистично разстройство)
- рано изявяваща се и често рефрактерна епилепсия с полиморфни пристъпи и често с фебрилни гърчове
- екстрапирамидни двигателни нарушения
- мускулна хипотония

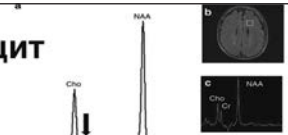
Дг:

- Намален креатинин в плазма и 24-часова урина
- Намален креатин в плазма и/или урина
- МР спектроскопия – намален креатин в мозъка
- Мутации в гените за ГАМТ, АГАТ или креатинов транспортер

Лечение –

- креатинова суплементация
- ограничаване на аргинин
- добавка на орнитин

Пачева И, 2014; Clark JE & Cecil KM, 2015; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3794/>



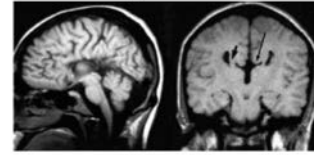
Биотинидазен дефицит

- Честота 1:60 000
 - Неспецифични прояви:
 - изоставане в ННР
 - епилепсия
 - аутизъм
 - атаксия
 - Специфични прояви:
 - обриви
 - алопеция
 - намален слух и зрение
- Дг
- ±повишен лактат и амоняк
 - ±органична ацидурия
 - намалена биотинидазна активност – MS/MS скрининг
 - BTD ген
- Лечение – биотин 5-10мг дневно



Панова М, 2016; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1322>; Bhardwaj P, Kaushal RK, Chandel A, 2010; http://www.roshdypharmacies.com/healthcare-details.php?HC_ID=43

Агенезия на corpus callosum



- ±лицева дисморфия, макро- или микроцефалия, гърчове, изоставане в ННР
- ± синдромни с-я с Уест с-м (Aicardi), с невропатия (Anderman), с лисенцефалия, хипогенитализъм у момчета (XLAG), общо над 100 синдрома
- Могат да имат нормално IQ и адаптивни умения

<http://rarediseases.org/rare-diseases/agenesis-of-corpus-callosum/>

Социална когниция при редки болести

- Нормална
- Изоставаща успоредно с останалите области = интелектуален дефицит (УИ)
- Дефицит – аутизъм
- Специфично променена:

Rates of Impairment Across Cognitive Domains for Individuals With Agenesis of the Corpus Callosum Identified in the Selected Literature

| Cognitive Domain | Age Range | Subdomains | n | Rate of Impairment | |
|-------------------------------------|-------------|---|----------------------|--------------------|-----|
| Visual and spatial reasoning skills | 8–45 years | Visual perception, Visual–motor integration | 7 | 43% | |
| Language | 2–45 years | perceptual reasoning | 4 | 25% | |
| | | Expressive and Receptive Pragmatic skills | 18 | 100% | |
| | | Vocabulary | 19 | 3% | |
| Information processing speed | 11–40 years | Psychomotor speed | 2 | 50% | |
| | | Ability to react and/or make decision | 7 | 29% | |
| Attention | 8–30 years | Cognitive information processing | 4 | 75% | |
| | | General attention | 8 | 25% | |
| | | Sustain attention, disinhibition | 2 | 100% | |
| Executive functions | 8–25 years | Working memory | 2 | 50% | |
| | | WCST (no process score) | 5 | 40% | |
| | | Verbal fluency | 2 | 50% | |
| | | Tower of London | 1 | 0% | |
| Memory | 4–45 years | Short term memory | 2 | 50% | |
| | | Long term explicit memory | Verbal | 10 | 60% |
| | | | Spatial/Visuospatial | 21 | 10% |
| | | Academic skills | 4–34 years | Reading | 31 |
| Spelling | 12 | | | 25% | |
| Mathematics | 7 | | | 86% | |

- Социално наивни и раними
- Абнормни резултати в теория на ума и разпознаване на емоции

Siffredi V et al., 2013; Happe F and Frith U, 2014

С-м на Williams (-Beuren)



- 7q11.23 микроделеция
- 1:10 000
- ВСМ
- Хиперкалциемия
- Нарушения в хранене (дъвчене)
- Хиперакузис
- Специфични нарушения в когниция и поведение

<https://www.smartstherapy.com/spotlight-on-syndromes-an-slps-and-ots-perspective-on-williams-syndrome/>

С-м на Moebius

=вродена двустранна лицева парализа - амимия

Имат нормално разпознаване на емоционалното състояние на другите.

Следователно нормалната лицева експресия не е необходима за разпознаване на емоциите – против теорията за огледалните неврони



Happe F and Frith U, 2014

С-м на Williams (-Beuren)

В кърмаческа и ранна детска възраст:

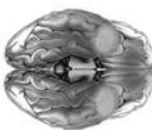
- вглеждат се в лица по-дълго от обичайното
- предпочитат да гледат лица в сравнение с играчки
- гледат по-дълго лица на непознати в сравнение с познати

Като възрастни:

- "сврхсоциални"
- недиференциран подход към непознати
- прекалено малка социална тревожност

Предполагат се нарушения във фузиформената област (лицево възприемане), амигдалната и емпатичната мрежа.

Запазена ментализираща с-ма.



Happe F and Frith U, 2014

Заклучение

- Аутизмът е най-честото, но не единствено нарушение на социалната когниция, вкл. и при редките болести.
- Точното описание на фенотипа е необходимо за индивидуализирана терапевтична интервенция.
- Познаването на особеностите на когнитивното развитие при различните заболявания спомага за по-бързото определяне на терапевтичната стратегия.
- Съществуват лечими редки болести, които трябва да се познават за да се осигури навременно начало на специфичната терапия.



АУТИЗЪМ – ТЕРАПЕВТИЧНИ АЛТЕРНАТИВИ

Рагостина Симеонова

Въведение

- Разстройствата от аутистичния спектър са група от заболявания в която се включват нарушения в развитието характеризирани с дефицит в комуникацията и социалните контакти, необичайно и понякога повтарящо се поведение, интереси с тесен обхват и често постоянстване в еднообразието. Когнитивните възможности варират от супер интелект до умствено изоставане. Аутизмът се открива във всички раси, етноси и социално-икономически нива.

Материал и методи

- Конвенционалните методи за лечение според направените сравнителни анализи не показват добри резултати и може би това е само една от причините родителите да се насочат към други методи за лечение – алтернативни или адювантни терапии.
- Съществуват много алтернативни терапии чрез които родителите се опитват да помогнат на своите деца и само малка част от тях са:
 - хипербарна оксигенация
 - хомеопатия
 - нутропатия
 - аюрведа
 - хранителни добавки и диетолечение и др

Материал и методи

- За съжаление публикациите са с ниска доказателствена стойност и трудно могат да се сравняват с други статии от известните база данни поради редица несъвършенства в построяването им и подбора на материала и методиките. И все пак сме успяли да представим такива публикации, които да позволяват сравнителен анализ и доказателства за ефективност.

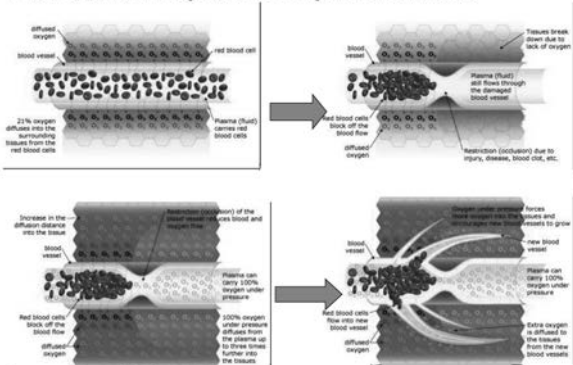


Хипербарна оксигенация

История на хипербарната оксигенация

- Henshaw (1662) построява първата камера за терапия и от тогава този метод се прилага по цял свят за различни патологични състояния.
- През 1937 този апарат е използван за лечение на кесонна болест,
- а през 1955 год в Амстердам д-р Воегета го прилага като средство за подобряване на ефектите при кардиопулмоналната хирургия (Voegema, Kroff, Meijne, Lokin, Kroop, & Huiskes, 1956).
- W.H. Brummelkamp публикува резултати скоро след това за възможността да се потиска анаеробната инфекция (Brummelkamp, Hogenijik, & Voegema, 1961).
- Поредната реабилитация на метода се получава, когато става ясно че това е много ефективен способ за лечение на отравянията с въглероден окис (Smith & Sharp, 1962).
- Днес една от най-честите причини да се използва хипербарната оксигенация са диабетните рани (Gill & Bell, 2004). Изследванията показват че тялото добре толерира ниски нива на кислорода, но не и понижено кръвоснабдяване, а това особено важи за мозъчната тъкан. Дори и при тежки наранявания, когато скоро след травмата- 2-3 часа, бъде подаден кислород под повишено налягане, уврежданията могат да бъдат минимализирани (Yeo, McKenzie, Hindwood & Kidman, 1976).
- В следващите години апаратурата търпи доста подобрения и една от областите на приложение е вече аутизма, предвид доказаните в патогенезата два основни фактора – хиперперфузия и възпаление (Harch & McCullough, 2007).

Методика и ефекти от приложението

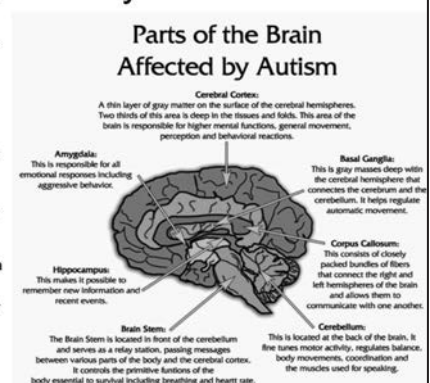


Хипоперфузия и аутизм

- Когато на мозъка се наложи да работи, то се установява повишено кръвообращение и съответно повишен приток на кислород и глюкоза.
- За разлика от нормалната ситуация не едно проучване до момента показва че при децата с аутизм се наблюдава обратната ситуация – вазоконстрикция (Fox, 1986, Muller, 1999, Allen, 2003), което е допълнително верифицирано чрез доказаното понижаване на p53 и намаление на Bcl-2 (Araghi-Niknam, 2003), което води до увреждане на мозъчната функция в резултат на хипоксия и хипоперфузия (Boddaert, 2002).
- В по –новите изследвания се оказва че използването на модерна апаратура като – SPECT([Single-photon emission computed tomography](#)) скениране, дава информация за точната зона от мозъчната кора която не се кръвоснабдява добре.

Хипоперфузия и аутизм

Така се стига до заключението че когато не се оросява добре таламуса се получават симптоми на повтарящо се, самоиндуцирано и необичайно поведение, когато това са температурните полета се получава желание за самоизоляция и нарушения в комуникацията, а ако се засегне (cingulate gyrus) гирус цингулатус се затруднява разпознаването на иначе познати лица. Редуцията на кръвотока в амигдала пък се свързва с дефицит на социализацията и неспособност да се разбират и изразяват емоции, както и да реагират адекватно на опасности и тревоги (Ohnishi Matsuda, Hashimoto, Kunihiro, Nishikawa, Uema, and Sasaki, 2000).



Ефекти на хипербарната оксигенация

- стимулиране на микроангиогенезата,
- увеличаване на продукцията на стволови клетки,
- намаляване на възпалението и отока,
- стимулиране на неспецифичния имунитет,
- очистване от токсини и отпадни метаболитни продукти
- досега не са установени странични ефекти.

Анализът полза- риск е отчетливо на страната на избора на тази терапия за деца с аутизъм.



2. Ефект на ХО върху възпалителните процеси в мозъка:

- Над 416 публикации са намерени в тази обзорна статия, които регистрират невровъзпаление или такова в храносмилателния тракт, както и отклонения в имунитета. Установява се че ХО намалява продукцията на проинфламаторни цитокини (TNF – α, IFN – γ, IL-1 IL-6), CRP и неоптерин, както и повишаване на антиинфламаторните такива – IL-10.

3. Митохондриална дисфункция и ефект от ХО

- В 145 публикации се споменава такъв проблем, както при хора така и при животни. Установява се повишена продукция на АТФ, активация на транскрипцията на митохондриалната ДНК, както и продукция на свободни кислородни радикали (ROS). В цереброспиналната течност се установява пък намаляване на нивата на лактата (маркер за митохондриална дисфункция).

4. Оксидативен стрес и ХО

- В много от публикациите – 115, се показва наличието на оксидативен стрес при пациентите с аутизъм. Теоретично ХО може а увеличи този стрес чрез повишаване на подвоза на кислород към митохондриите и така да се увеличи продукцията на свободни кислородни радикали. Само че се доказва, че ХО води до увеличаване на нивата на ензими с антиоксидантен ефект – супероксидна дисмутаза, глутатион пероксидаза, каталаза, пероксидаза и хемоксигеназа. Все пак вече беше показано че се наблюдава слабо увеличение на свободните кислородни радикали, но на този фон се счита че протичат позитивни промени в митохондриалната биогенеза.

Проучването на TAMELA MARIE POWELL през 2011 год.

- В нейната работа се обсъждат и вероятните етиологични фактори, но сред разгледаните – гентични, подобрена диагностика и токсини от околната среда, най-голяма тежест има последния фактор, като авторката подчертава интоксикацията с живак, който патогенетично уврежда основно онези мозъчни структури, които са в основата на симптомите при тези пациенти- амигдала, хипокампа, мозъчната кора, базалните ганглии, клетките на Пуркиние и гранулните клетки в малкия мозък.
- Направените проучвания от авторката показват, че в резултат на проведеното лечение с хипербарната оксигенация – 40 сеанса при 2 атм. и 100% кислород за 1 час, се получават следните резултати – 17,61% подобрение на поведението и 14,29% в когнитивните функции усановени чрез АТЕС score (Autism Treatment Evaluation Checklist). В тестването са включени учителите и родителите на децата.

5. Промени в поведението при ХО

- За съжаление в голяма част от проучванията липсва контролна група, но постиженията по отношение на подобрена комуникация, социално включване, самообслужване и говорни умения са забележителни.
- За демонстриране на резултатите са използвани няколко скали - Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC), the Childhood Autism Rating Scale (CARS) и Social Responsiveness Scale (SRS).
- При проучванията с контролна група здрави деца резултатите са по-достовърни, особено ако са комбинирани и с обективни критерии като мозъчна перфузия или възпалителни цитокини.
- Ghanizadeh показва две такива рандомизирани двойно слепи публикации.

Ghanizadeh A: Hyperbaric oxygen therapy for treatment of children with autism, a systematic review of randomized trials. Med Gas Res 2012, 2(1):13.

Rossignol DA, Rossignol LW, Smith S, Schneider C, Logerquist S, Usman A, Neubrander J, Madren EM, Hintz G, Grushkin B, et al: Hyperbaric treatment for children with autism: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. BMC Pediatr 2009, 9:21)

REVIEW

Hyperbaric oxygen treatment in autism spectrum disorders

Daniel A Rossignol¹, James J Bradstreet¹, Kyle Van Dyke¹, Cindy Schneider¹, Stuart H Freedenthal¹, Nancy O'Hara¹, Stephanie Cave¹, Julie A Buckley¹, Elizabeth A Ahanger¹ and Richard E Froy¹

- Това е едно голямо обзорно проучване, където се цели да се разгледат статии, които третираат ефекта на ХО, като резултатите да са статистически значими при правилно построена методика, която позволява сравняването им.
- 1. Ефекти на ХО по отношение на хиперперфузията – установени чрез PET или функционален ЯМР.
- Kinaci et al (The effects of hyperbaric oxygen therapy in children with autism spectrum disorders: [http://archive.rubicon-foundation.org/xmlui/handle/123456789/9163].) – демонстрират подобрение в перфузията на мозъка при 108 деца провели ХО по 50-60 сеанса при 100% кислород и 1.5 атм. налягане. При всички деца преди изследването с SPECT е установена намалена перфузия на темпоралния лоб, 88% и на фронталния лоб, при 61% и на други мозъчни полета. След лечението се доказва че при 82,4% има подобрена перфузия на темпоралния лоб, 85,3% на фронталния, а 75,8% и на други зони. Подобрение е отчетено и в поведението

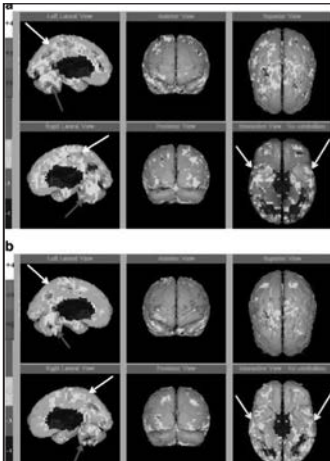
- Едната използва ХО при следните параметри - 1.3 atm/24% oxygen за 40 сеанса, 2 пъти дневно, 5 дни в седмицата, за 4 седмици при 33 деца с аутизъм сравнени с 29 в контролната група (1.03 atm, 21% oxygen са получавани в стая). Резултатите са статистически значими по скалата АТЕС по отношение на езиковите способности, социалното включване, зрителния контакт и когнитивните умения

- При второто поучване има 18 деца с аутизъм – терапевтичен протокол - 1.3 atm/24% oxygen за 80 сеанса в рамките на 15 седмици и са сравнени с 16 деца в контролната група на които в камерата е подаван обикновен въздух.

- В резултат на направените сравнения се оказва че, за да са коректни резултатите при тези пациенти трябва да са изпълнени няколко условия –

- да са достатъчно големи сравняваните групи деца,
- почти еднаква да е тежестта на проблема,
- да сме сигурни в диагнозата, да се използват еднакви скали,
- по-добре е да са мултицентрови изследванията и
- да се прилагат еднакви методики,

Повечето изследвания са ретроспективни и не са проследени децата за ефект след период от време, за да се реши дали получените промени са трайни или се нуждаят от последващи терапии след определен срок.



- Това са SPECT на 12 год. момче с аутизъм преди –а и след –b провеждането на 80 сеанса ХО при 1.3 атм., като -2(зелено) и -4 (синьо) стандартни отклонения показват нарушената перфузия и подобрението със стрелки

6. Странични ефекти от ХО при децата с аутизъм

- В повечето от публикациите не са упоменати никакви странични ефекти, в едно от тях се описва шум в ушите, който е преминал в рамките на една седмица, други споменават дискомфорт в ушите, инфекции на ушите и рядко увеличена активност и безсъние, както и обрив по кожата, който бил бързопроходен.



Това е почерк на 6 год. момче преди и след проведена терапия - 40 сеанса на 1.3атм.

- Това са картините на момиче с аутизъм на 17 год,
- a- преди,
- b- една седмица след начало на терапията с 1.5atm/100% кислород по 1 час/дн,
- c- три седмици след и
- d- пет седмици след (20- часа XO),
- като 6 месеца по-късно резултатите и се задржат.

Table 4. Description of allied health interventions addressed in the report

| Intervention category | Brief description |
|--|---|
| Language/communication | |
| Picture Exchange Communication System (PECS) | <ul style="list-style-type: none"> Approach using pictures or symbols to teach spontaneous communication. Relies on behavioral techniques through which providers prompt children to pick up and exchange a symbol/picture for a desired object. May include fading or gradually eliminating those prompts until competency is achieved. |
| Responsive Education and Prelinguistic Milieu Teaching (RPM-T) | <ul style="list-style-type: none"> Approach aimed at parents and children incorporating play and encouraging gestural, non-word vocal, gaze use and word use for intentional communication around play, including for turn-taking, requesting and commenting. Teaches play-based methods thought to facilitate communication to parents. Uses prompts to encourage verbal imitation and questions to evoke spoken communication. |
| Sensory/auditory | |
| Sensory integration | <ul style="list-style-type: none"> Occupational therapy approach based on the premise that individuals with ASDs process sensory information differently, often exhibiting atypical responses to sensory input (visual, auditory, etc.). Posits that a child must be able to process, modulate, and integrate sensory information effectively to facilitate acquisition of higher-order skills. Approaches employ controlled sensory experiences aimed at encouraging functional responses to sensory stimulation in individuals with ASDs; techniques include weighted vests, swinging, deep pressure touch, and tactile stimulation. |
| Auditory integration | <ul style="list-style-type: none"> Approaches presenting children with modulated sound/music according to specific protocols with a therapeutic goal of improving auditory processing, lessening auditory hypersensitivities, and increasing concentration. Interventions include Tomatis Sound Therapy and auditory integration training. |
| Music therapy | <ul style="list-style-type: none"> Improvational, unstructured approach relying on the speculation that children engage more with music than with speech. Targets verbal and nonverbal communication skills including joint attention. |
| Other approaches | |
| Animal-assisted interventions | <ul style="list-style-type: none"> Approaches employing animals within a treatment implementation, typically targeting cognitive, social, and psychological domains. Interventions include therapeutic horseback riding targeting social cognition and animal-assisted occupational therapy focusing on social skills and language use. |
| Movement therapy | <ul style="list-style-type: none"> Approaches premised on stimulating pressure receptors in the body to improve ASDs symptoms. Includes various techniques including exercise and movement to music. |

ASDs=autism spectrum disorders; PECS=Picture Exchange Communication System; RPM-T=Responsive Education and Prelinguistic Milieu Teaching

Effective Health Care Program
Comparative Effectiveness Review
Number 26

Therapies for Children With Autism Spectrum Disorders

- Агенцията по качество в здравеопазването и проучванията (Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)) провежда голямо изследване в достъпната база данни през 2011 год., за да може да се отговори обосновано на въпроса, кои са тези терапевтични походи, които имат резултат при децата с аутизъм.
- Тя се занимава с оценка на здравни технологии и сравнителен анализ на ефективността и е част от мрежата от центрове за практика базирана на доказателства в САЩ. Подбрани са статии в които децата да са на възраст 2-12 год с диагноза – разстройство от аутистичния спектър (РАС), като са използвани публикации в MEDLINE, ERIC, и PsycInfo. Избрани са статии които са публикувани между 2000-2010 год и са с повече от 30 участници – общо 159.

Резултати

- Поведенчески терапии** – споменаваме само подхода без да конкретизиране отделните варианти на лечебни методики. В повечето проучвания се отчитат положителни резултати, но въпреки това броя на стаите не е достатъчен. По-малко интензивните методики при които се включва и родителско участие са все още с недостатъчно разпространение и проследяване на ефектите. Независимо че повечето статии докладват положителни резултати по отношение на социалното включване, не са използвани обективни критерии за степента на подобрението и поради това са с недостатъчна доказателствена сила
- Педагогически интервенции** – Побраните статии отчитат подобрение по отношение на моторната и зрителна координация и когнитивните умения, но се оказва че резултатите отново не са с достатъчна доказателствена стойност и липсва приемственост и проследяване.

Table A. Description of Interventions

| Intervention category | Brief description |
|-----------------------------------|---|
| Behavioral | <ul style="list-style-type: none"> Interventions in the early intensive behavioral and developmental category have their basis in or draw from principles of applied behavior analysis (ABA), with differences in methods and setting. We included in this category two intensive interventions with published treatment manuals (manualized interventions): the University of California, Los Angeles/Lovans model and the Early Start Denver Model (ESDM). We also included in this category interventions utilizing intensive ABA principles in a similar fashion to the UCLA/Lovans model. Frequently these approaches included variations of the UCLA/Lovans model, but we review this literature together because of overall similarities. An additional set of interventions included in this category use ABA principles to focus on teaching pivotal behaviors to parents rather than on directed intensive intervention. Social skills interventions focus on facilitating social interactions and may include peer training and social stories. Play- or interaction-focused interventions use interactions between children and parents or researchers to affect outcomes, including imitation, joint attention skills, or children's ability to engage in symbolic play. Interventions focused on commonly associated behaviors attempt to ameliorate symptoms such as anxiety, often present in ASDs, using techniques including cognitive behavioral therapy (CBT) and parent training focused on challenging behaviors. Additional interventions include techniques such as sleep workshops and neurofeedback. |
| Educational | <ul style="list-style-type: none"> Educational interventions focus on improving educational and cognitive skills. They are intended to be administered primarily in educational settings and also include studies for which the educational arm was most clearly categorized. Some interventions in educational settings are based on principles of ABA and may be intensive, but no interventions in this category used the UCLA/Lovans or ESDM manualized treatments. |
| Medical and related interventions | <ul style="list-style-type: none"> Medical and related interventions are those that include the administration of external substances to the body to treat symptoms of ASDs. Medical treatments for ASD symptoms comprise a variety of pharmacologic agents, including antipsychotics, psychostimulants, and serotonin reuptake inhibitors (SRI), and modalities such as therapeutic diets, supplements, hormonal supplements, immunoglobulin, hyperbaric oxygen, and chelating agents. |
| Allied health | <ul style="list-style-type: none"> Allied health interventions include therapies typically provided by speech/language, occupational, and physical therapists, including auditory and sensory integration, music therapy, and language therapies (e.g., Picture Exchange Communication System [PECS]). |
| CAM | <ul style="list-style-type: none"> CAM interventions include acupuncture and massage. |

Note: ABA = applied behavior analysis; ASD = autism spectrum disorder; CAM = complementary and alternative medicine; CBT = cognitive behavioral therapy; ESDM = Early Start Denver Model; PECS = Picture Exchange Communication System; SRI = serotonin reuptake inhibitor; UCLA = University of California, Los Angeles

Резултати

- Медицински и сродни интервенции** – повечето медикаменти, които са доказали ефективност касаят поведенческите реакции. Антипсихотиците - risperidone и aripiprazole имат поне по две рандомизирани контролорани проучвания (РКП), които демонстрират подобрение по отношение на предизвикателното и стереотипно поведение, хиперактивността и липсата на комплайнс, както е обявено от тестваните родители. Независимо от това са отчетени значителни странични ефекти като увеличаване на телесното тегло, сънливост и екстрапирамидни симптоми.
- Свързаните със здравето интервенции** – проучванията касаещи приложението на сензорна терапия и музикотерапия са с ниско качество и нямат доказателствена стойност, а схвата интеграция показва липса на ефект. Говорните и комуникативни походи (Picture Exchange Communication System [PECS] and Responsive Education and Prelinguistic Milieu Training [RPM-T]) дават резултати, които обаче са нетрайни и се нуждаят от по-нататъчно изследване.

Table 3. Description of medical and related interventions addressed in the report

| Intervention | Brief description |
|--|---|
| Antipsychotics | <ul style="list-style-type: none"> Pharmacologic agents including risperidone, aripiprazole, and haloperidol that act on the dopamine system and may also affect other systems, including the serotonin system. Primarily used to treat psychosis and mood disorders. Within ASDs, primarily studied for effects on problem/challenging behaviors including irritability, aggression, and self-injurious behavior. |
| Serotonin Reuptake Inhibitors (SRI) | <ul style="list-style-type: none"> Pharmacologic agents including fluoxetine and citalopram that act on the serotonin system. Blood serotonin levels are elevated in 30% of children with ASDs. Primarily used to treat depression, anxiety, and obsessive compulsive disorder. Studied for potential to ameliorate repetitive behavior and challenging behaviors in ASDs. |
| Stimulants and other medications for hyperactivity | <ul style="list-style-type: none"> Pharmacologic agents methylphenidate (MPH), amphetamine, and dextroamphetamine primarily affect the dopamine system. Quasone primarily affects the norepinephrine system. Primarily used to treat hyperactivity and inattention in patients with ADHD. Studied to treat hyperactivity in ASDs. Gastrointestinal polypeptide used initially to treat peptic ulcers. Use in ASDs stems from findings of social and communication gains in an uncontrolled, non-randomized case series of 9 children with ASDs receiving secretin during a routine endoscopic evaluation. Evaluated in multiple studies for potential effects on language, gastrointestinal symptoms, adaptive behavior, cognitive impairments, and social and fine motor skills in ASDs. |
| Dietary supplements / restrictive diets | <ul style="list-style-type: none"> Pharmacologic agents including melatonin, iron, magnesium-vitamin B6/L-carnitine, PUFAs, and dimethylglycine; special diets including the high fat, low carbohydrate ketogenic diet. Some of these agents have been studied in other chronic neurologic conditions. Studied in ASDs for potential effects on behavioral symptoms (magnesium-vitamin B6, L-carnitine, dimethylglycine, PUFAs, ketogenic diet) and associated comorbidities including sleep difficulties (melatonin, iron). |
| Other medical interventions | <ul style="list-style-type: none"> Pharmacologic agents and interventions including antiviral agents (amantadine); mood-stabilizing drugs (propranolol); cholinesterase inhibitors (donepezil, hydrochloride, rivastigmine tartrate), hyperbaric oxygen, immunoglobulin, and pentoxifylline. Chelating agents (DMPS) used in ASDs given potential activity against heavy metals including mercury based on the unproven hypothesis that ASDs may be related to mercury concentrations in the body, although no clear evidence supports this hypothesis. Some of these agents have been studied in other chronic neurologic conditions. Studied in ASDs for potential effects on cognition (propranolol, donepezil, rivastigmine), gastrointestinal symptoms (immunoglobulin), and behavior (hyperbaric oxygen, amantadine, pentoxifylline) in ASDs. |

ADHD=attention deficit hyperactivity disorder; ASD=autism spectrum disorder; DMPS=dimethylsulfoxide acid; MPH=methylphenidate; PUFAs=polyunsaturated fatty acids

5. Комплементарна и алтернативна медицина (CAM) – не са открити достатъчно статии с висока доказателствена стойност, за да се даде еднозначно заключение за резултатите.

Table 5. Description of CAM interventions addressed in the report

| Intervention | Brief description |
|--------------|--|
| Massage | <ul style="list-style-type: none"> Approaches using therapeutic touch and premised on ameliorating imbalances in the energy field of the body. Approaches in ASDs include qigong massage and often focus on improving sensory difficulties. |
| Acupuncture | <ul style="list-style-type: none"> Approaches based on manipulating, through the insertion of fine needles into specific energy points, the balance of energy flows to correct imbalances thought to result in disease. Interventions in ASDs include scalp acupuncture and seven star needle stimulation. |

Hindawi Publishing Corporation
Autism Research and Treatment
Volume 2016, Article ID 870891, 21 pages
doi:10.1155/2016/870891

Review Article
A Review of Complementary and Alternative Treatments for Autism Spectrum Disorders

Nicholas Lofthouse,¹ Robert Hendren,² Elizabeth Hurt,^{1,3}
L. Eugene Arnold,^{1,3} and Eric Batten^{1,4}

¹Department of Psychiatry, The Ohio State University, 1670 Upham Drive, Columbus, OH 43210, USA
²Department of Psychiatry, University of California, San Francisco, CA 94143-0884, USA
³Nisonger Center, The Ohio State University, 1670 Upham Drive, Columbus, OH 43210, USA
⁴Nationwide Children's Hospital, Columbus, OH 43001, USA

- Обобщение на комплементарните форми на лечение
- Направения преглед на терапевтичните подходи – 13 дигестивни и 6 недигестивни, според авторите на обзора има голяма перспектива при избора на лечебна схема.
- В проучените статии обаче със статистическа значимост за ефективни лечебни резултат се отличават само два дигестивни и един неигестивен метод – приложението на мелатонин и мултивитамини и минерали, както и масажна терапия. Всички останали лечебни подходи са препоръчителни за известен период от време, под контрола на лекар и ако резултатите от приложението на споменатите вече не са добри.

Autism Spectrum Disorder: Holistic Homeopathy

Prof. Dr. Barvalia, India

- Изследването е проведено в Спандан - холистичен мултидисциплинарен институт и е публикувано през 2011 год.
- В него са включени 123 деца, които са проучени ретроспективно в периода от 1998 – 2011 год, диагностицирани са като са използвани два основни инструмента - CARS: Childhood Autism Rating Scale – за оценка на тежестта на проблема и ATEC (Autism Treatment Evaluation Check-list) за оценка на терапевтичните резултати.
- Определяне на социалния коефициент - SQ (Social Quotient) чрез VSMS (Vineland Social Maturity Scale) – скала за социална зрялост по Vineland.
- Освен това при всяко дете е направен EEG, слухови евокирани потенциали, аудиометрия, серумен серотонин и кариотипиране.

| Name | Rationale/mechanism | Data type |
|--------------------------------|--|-----------------------------|
| Noningestible | | |
| Melatonin | ↑ sleep | 5 DB PBO RCTs, 6-over |
| B6/Mg | Correct deficiency | 6 DB PBO RCTs, 6-over |
| B12 | Correct deficiency | 1 DB RCT |
| Multivitamin/mineral | Nutritional status associated with ASD xxx | 2 DB PBO RCTs, 1 open label |
| Folic acid | Genetic abnormality | 1 open label |
| Omega-3 | Correct deficiency | 2 DB RCTs, 4 open trials |
| Probiotics and GI medication | Remove toxins ↑ immune function | 1 DB PBO RCT |
| Iron supp. | Correct deficiency | Open trial |
| Chelation | ↑ toxic heavy metals | 1 DB PBO RCT, 3-over |
| L-Carnosine | Neuroprotective ↑ frontal lobe functioning | 1 DB PBO RCT, 3-over |
| Ascorbic acid (vit C) 90 mg/kg | Corrects redox balance | 1 DB PBO RCT, 3-over |
| Cyproheptadine | High 5-HT levels | 1 DB PBO RCT |
| Immune therapies | Immune deficiencies | 6 open label |
| Noningestible | | |
| Massage | ↑ attachment and ↓ overarousal | 5 RCTs, all SB |
| Acupuncture | Unblocking flow of energy (Qi) | 3 RCTs, 1 DB PBO, 2 SB |

Хомеопатичен подход

- Избора на медикаментите се базира на интервю, включени са симптоматични и типажни медикаменти и според честотата на употребата им може да се даде следната терапевтична схема в зависимост от доминиращия модел:
- 1. сензорен модел** – свързан с нарушения във възприемането и обработката на сетивна информация – според родителите с определена хиперсензитивност към всички стимули. Този аспект е отличителен белег на аутизма и според Материя медика са подобна симптоматика са медикаменти като - Borax, Stramonium, Asarum, Theridion, Carcininum, Nux vomica, Opium, China,

TABLE 1: Continued.

| Name | Rationale/mechanism | Data type | Significant improvements and clinical indications |
|-------------------------|---|----------------------------------|---|
| Exercise | ↓ hyperactive and repetitive behavior | 8 within-sub. | Self-stimming and academic scores |
| Music therapy | ↑ verbal and nonverbal communication and engagement | 2 randomized counterbal. designs | Irritating signs and words, eye-contact, turn-taking, joint attention, and nonverbal communication |
| Animal-assisted therapy | ↑ attachment | 1 RCT, 3 multiple case studies | Playful mood, focus, language use and social awareness, interaction and motivation |
| Neurofeedback | EEG changes | 3 RCTs, 1 SB, 1 DB | Attention, set-shifting, speech/language, sociability, health/physical behavior, reciprocal social interaction, communication, sensory cognitive awareness ↑ EEG mu suppression and ↓ EEG theta |

Note. SB: safe, easy, cheap, and sensible; *recommendation for an individual and monitored patient trial following procedure double-blind; PBO: placebo controlled; RCT: randomized clinical trial; X-over: crossover; xxx: symptoms; SB: single-blind; **3: E: only also exist.

Хомеопатичен подход

- 2. Кинетичен статус** – при повечето от децата се забелязва хиперактивност по отношение на двигателността. Тук различаваме два подтипа – единия е с агресия, разрушителност и насилие, а другия без. В съображение тук идват медикаменти като - Tarentula, Stramonium, Tuberculinum, Medorrhinum, Nux vomica и др. Когато има склонност към самонараняване се подбират медикаменти като - Lyssinum, Stramonium и др.
- 3. Регресивен модел** – проявите са свързани с непроизволно изпускане на изпражнения и урина съчетано с пасивно отношение или похотливост, мастурбация, триене на гениталиите, ядене на фекалии, пръст и др. където в съображение идват - Hyoscyamus, Bufo, Baryta carbonica etc.

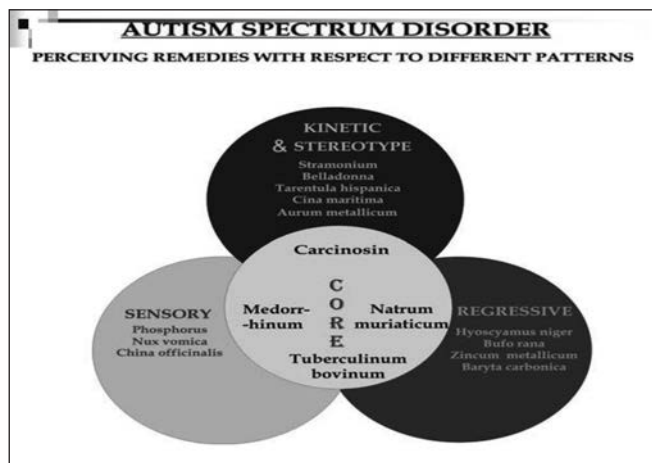
TABLE 2: Continued.

| Tx | Author, year | N, age, % male | ASD type and DSM Dx | Control | Tx dose*, duration | Results |
|-------------------------------------|--|------------------|---------------------|--------------|--|--|
| | Krievberg et al. 2003 [121] | 20, M = 7.4, unk | AD/ND (clinical dx) | No Tx | GFCF diet 12 months | Social [†] P < 0.003 Language [†] P < 0.004 Repetitive beh [†] P < 0.007 |
| Gluten-Free/Casein-free Diet (GFCF) | Elder 2006 [122] Saeng et al. 2007 [123] | 15, 2-16, 80% | ASD/T | Typical diet | GFCF diet 1-over, 6 wks each food provided. Winded | ASD [†] : ns Language [†] : ns Social [†] : ns |
| | Whitley et al. 2010 [124] | 72, 4-10, 89% | ASD/ND (ICD-10) | No Tx | GFCF diet 12 months | Social [†] ns [†] , P < 0.0001 [†] Communication [†] , P = 0.002 [†] Repetitive beh [†] : ns ADHD [†] : P < 0.05 |
| | Johnson et al. 2011 [125] | 22, 3-5, 82% | ASD/T | Healthy diet | GFCF diet 3 months | ADHD [†] : P < 0.05 Communication [†] : ns Social [†] : ns |

Note: AD: Autistic Disorder; ASD: Autism Spectrum Disorder; ASP: Asperger's Disorder; unk: unknown; Tx: treatment; dx: diagnosis; DSM dx: yes (children diagnosed according to DSM-III or DSM symptoms of ASD) and no (children not specifically diagnosed by DSM criteria); ADOS: Autism Diagnostic Observation Schedule; ADI-R: Autism Diagnostic Interview-Revised; PBO: placebo; wk: week; over: cross-over; W: Wait list; ns: nonsignificant; †: treatment designs are per dx, unless otherwise specified; OL: open label; beh: behavior; vocab: vocabulary; comm: communication; results: significant indicate the method of assessment: †: teacher/instr, †: parent, †: therapist/clinician, †: observation, †: psychometric/instrumented testing; ** significance values not included in the text; **†: values only provided.

Хомеопатичен подход

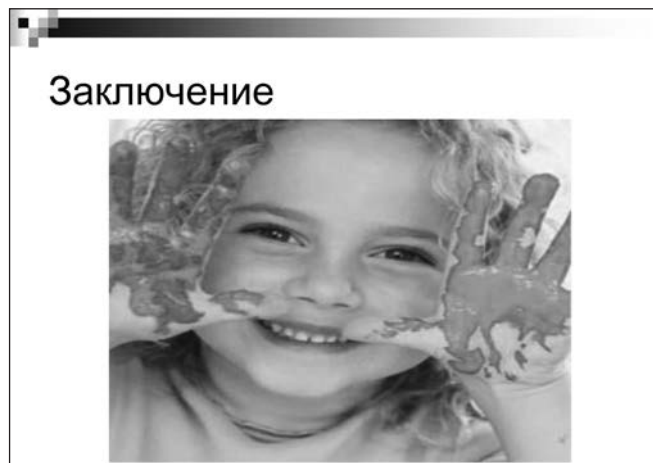
- 4. Белези отнасящи се до предпочитания и настроения** – децата се отличават със стремеше си да бъдат приобщени към други хора или група - Phosphorus, Carcininum, Lycopodium
- 5. Квалифицирани аспекти на страхове** – страх от гравитация – Borax, разнообразни страхове – Opium,



- Ваксинациите също се откриват в една част от описаните случаи, като най-вероятно има значиме съдържанието на живак и термерсол в тях.
- Когато има и доказана генетична аномалия и особено в съчетание с дисморфизъм се подбират медикаменти като - Carcinosinum, Medorrhinum, Syphilinum.
- Пациентите са проследени година и половина като оценката на АТЕС се променя средно от - 73.68 на 46.41 в края на проучването, независимо от другите провеждани терапии. Изчисленията са направени преди всичко върху сензорния индекс на АТЕС.

Table 4 Medicines prescribed in 60 cases autism.

| Medicine | Number of cases | Medicines which often followed well |
|-------------------|-----------------|-------------------------------------|
| Carcinosinum | 17 | Opium Calcarea carbonica |
| Stramonium | 11 | Borax Veratrum album |
| Hyoscyamus | 07 | Cina Medorrhinum |
| Nux vomica | 07 | lyssin Syphilinum |
| Tarentula | 05 | Plumbum Met - |
| Phosphorus | 05 | Iodum - |
| Tuberculinum | 06 | Lachesis - |
| Natrum muriaticum | 02 | Mercuris solubilis - |



АУТИЗЪМ

Милена Велинова

ВЪЗРАСТ ОТ 12- 17 ГОДИНИ

- ◆ Не установява или установява съвсем бегъл зрителен контакт
- ◆ Лицето му е безизразно
- ◆ Затруднява се да завързва приятелства и да ги задържа
- ◆ Проявява малко разбиране към нуждите на околните по време на разговор
- ◆ Затруднява се да отгатне мислите или чувствата на околните(като често е неадекватно при социална или емоционална ситуация)
- ◆ Понякога поведението му е социално неприемливо
- ◆ Изпитва маниакална нужда от установени навици и режими
- ◆ Склонен е да схваща буквално нещата
- ◆ Проява компулсивно поведение

Общи характеристики

18- месечна възраст

- ◆ Не установява зрителен контакт с вас.
- ◆ Не се отзовава веднага на името си
- ◆ Използва само по десетина или повече думички на тази възраст
- ◆ Хваща ръката на възрастния и я използва вместо своя
- ◆ Не играе с нещата наужким



Взаимодействие лекар - аутист

- ◆ - Игра
- ◆ - Разговор
- ◆ - Проверка на слуха
- ◆ - Кръвни изследвания(синдромът на чупливата X-хромозома)
- ◆ - Сведения от детска градина, училище
- ◆ - Взаимодействие с др. специалисти (да се диференцират дали е само дефицитна област)



ОТ 3- 5 ГОДИНИ

- ◆ Играе си само, вместо да проявява интерес към играта на другите
- ◆ Изразява се по начин различен от другите деца.
- ◆ Проявява свръхангажираност към определени игри или играчки и проявява интерес към неща необичайни за дете
- ◆ Извършва необичайни движения- върти се, клати се напред- назад
- ◆ Прави необичайни движения с ръцете или пръстите си-удря ги към тялото си или движи пръстите пред очите си
- ◆ Проявява изключителна свръхчувствителност към шум. Често закрива ушите си с ръце или невероятно се разстройва от силни шумове
- ◆ Проявява силна чувствителност към миризми, твърде често мирише храната преди да започне да я яде, многократно подушва дрехи, хората около него
- ◆ Проявява силна чувствителност при допир.

Диагностика

- ◆ - ADI- R(РАЗГОВОР С РОДИТЕЛИТЕ)
- ◆ - ADOS- G(ИГРОВО ОЦЕНЯВАНЕ)
- ◆ - DISKO (СОЦ.- КОМУНИКАТИВНО РАЗВИТИЕ)
- ◆ - CARS (ОЦЕНКА НА ПОВЕДЕНИЕТО)
- ◆ - CHAT(ЗА ДЕЦА НА 18 МЕСЕЦА)
- ◆ - WISC- R(СКАЛА ЗА ИНТЕЛИГЕНТНОСТ НА УЕКСЛЪР)
- ◆ - DSM 4



ВЪЗРАСТ ОТ 6- 11 ГОДИНИ

- ◆ Не ползва с лекота жестове като посочване, кимане с глава, махане с ръка
- ◆ Няма приятели сред връстниците си
- ◆ Не показва на учителите рисунките си или работата си, освен ако не го помолят
- ◆ Не му е лесно да си изчаква реда и през цялото време иска да е първо
- ◆ Не е лесно да го привлечете в разговор за нещо, за което вие искате да говорите
- ◆ Може да се чувствате така сякаш ви изнася лекция без да се интересува дали това, което казва ви интересува
- ◆ Говори по начин, който понякога е малко необичаен: например на прекалено висок глас, с безизразна интонация или с различен акцент
- ◆ Исква да си играе с едни и същи неща и с нищо друго за твърде продължителни периоди от време

Спектрово състояние

Аутизъм - детски аутизъм или аутистично разстройство (Зг.)

- ◆ Увреждане в социалното общуване
- ◆ Увреждане в комуникацията
- ◆ Увреждане в играта с въображение
- ◆ Стереотипно поведение
- ◆ Синдром на Аспергер



Спектрово състояние

- | | |
|---|---|
| <p>Синдром на Аспергер</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Увреждане в социално общуване ◆ Стериотипно поведение ◆ Няма забавяне в говорно развитие ◆ Със среден или над среден интелект | <p>Нетипичен аутизъм или Генерализирано разстройство на развитието</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ При непокриване на пълни критерии за Аутизъм или Синдром на Аспергер |
|---|---|

Високо функциониращ аутизъм интелект над средното ниво

Благодаря за вниманието!

Подход при терапия

Десет неща, които можем да напрашим още сега, за да помогнем на детето с аутизъм:

1. Въздържайте се от реакция
2. Превърнете зрителния контакт в приоритет
3. Включете се в повтарящите се действия
4. Променете начина, по който реагирате на плача
5. Осигурете на детето възможно по-голям контрол
6. Обърнете внимание как се чувствате
7. Работете индивидуално в обстановка, която не действа разсейващо
8. Бъдете забавни и динамични
9. Наблегнете на речта
10. Уверете се, че храната не е част от проблема

ПРЕВЕНЦИЯ НА РЕДКИ БОЛЕСТИ ЧРЕЗ ПРЕДИМПЛАНТАЦИОННА ГЕНЕТИЧНА ДИАГНОЗА

Савина Хаджигекова

Видове предимплантационен генетичен анализ

- ❖ Предимплантационен генетичен скрининг (PGS)
- ❖ Предимплантационна генетична диагноза (PGD)

Предимплантационен генетичен анализ

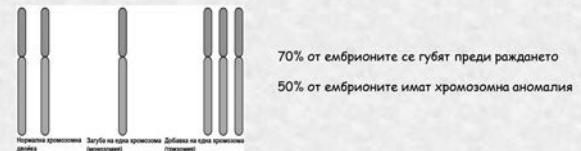
Предимплантационна генетична диагностика (ПГД) представлява ранен метод за откриване на редица генетични аномалии в ембриона преди той да се имплантира в матката, като по този начин се избягва прилагането на медицински аборт, ако ембрионът е засегнат



Предимплантационен генетичен скрининг (PGS)

Скрининг за анеуплоидии

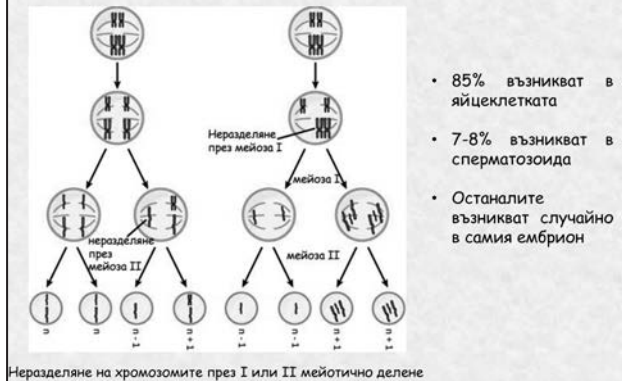
- Главната причина за загубата на ембрионите (включително абортите) са хромозомните анеуплоидии
- Някои от тези аномалии позволяват доносване до термин и раждане на живи деца (синдром на Даун, на Едуардс, на Търнър и др.), други водят до преждевременно раждане, спонтанен аборт или спиране на ембрионалното развитие още преди имплантацията.



Предимплантационен генетичен анализ

- Първата в света успешна ПГД при човек е направена през 1990 година за заболяването муковисцидоза;
- IVF оплождането е фундамента на предимплантационния генетичен анализ.

Произход на анеуплоидиите



Предимплантационен генетичен анализ

- PGS = IVF + биопсия на ембрион + генетичен анализ
- Необходими условия - високи постижения в областта на:
 - Репродуктивна медицина
 - Клинична генетика
 - Ембриология
 - Молекулярни анализи
 - Замразяване на ембриони

Индикации за PGS

- Напреднала майчина възраст (над 38 години)
- Множество спонтанни аборти или родено дете с аномалии
- Неуспешни опити от предходни IVF процедури
- Тежък мъжки инфертилитет
- Селекция на пол

Предимплантационна генетична диагноза

- Носителство на балансирана структурна транслокация, инверсия, или друго хромозомно преустройство;
- Мозаицизъм на някои от партньорите;
- HLA типизиране;
- Наследствено заболяване в рода, предаващо се с X хромозомата.
- Тежки моногенни болести (рецесивни или доминантни);

Рискове свързани с биопсията и аналитичните процедури

- Увреждане на яйцеклетката / ембриона
- Липса на генетичен материал
- Погрешна диагноза
- Липса на нормални ембриони
- Неинтерпретабилни резултати

Бременност, настъпила след предимплантационен генетичен анализ

Няма гаранция, че при регистриране на бременност, няма да настъпи спонтанен аборт, поради други фактори като имунологични причини или генетични дефекти, които не могат да бъдат установени чрез хромозомния скрининг.

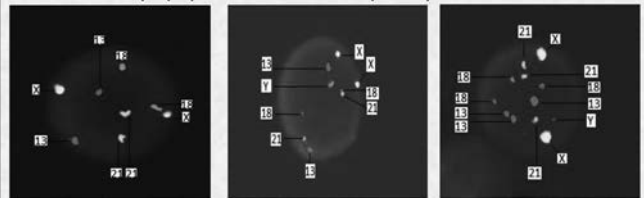
Предимплантационна генетична диагноза

- Възможна за повече от 100 моногенни генетични болести:

- бета-таласемия
- муковисцидоза
- епидермолизис булоза
- миотонична дистрофия
- хорей на Хънтингтон
- синдром на чупливата X-хромозома
- мускулна дистрофия тип Дюшен
- мускулна дистрофия Шарко-Мари-Тут и други

Методи за предимплантационен генетичен скрининг

- FISH (флуоресцентна ин ситу хибридизация)



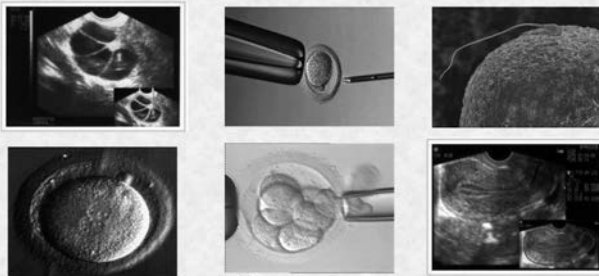
Еуплоиден ембрион ХХУ - синдром на Клайнфелтър Бластомер с триплоидия

Поради редица недостатъци FISH техниката вече не се прилага за целите на предимплантационен генетичен скрининг

Етапи на предимплантационния генетичен анализ

Стимулация на яйчиците и добиване на яйцеклетки

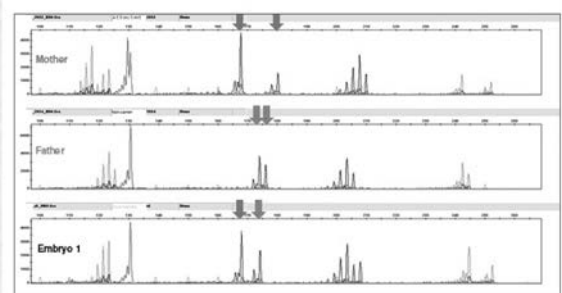
Изкуствено оплождане



Предимплантационен генетичен анализ Трансфер на ембриони

Методи за предимплантационен генетичен скрининг

- PCR базирани методи



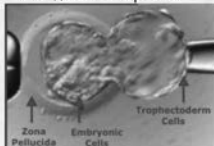
Биопсия на материал за предимплантационен генетичен анализ

Биопсия на полярно телце

Биопсия на бластомер

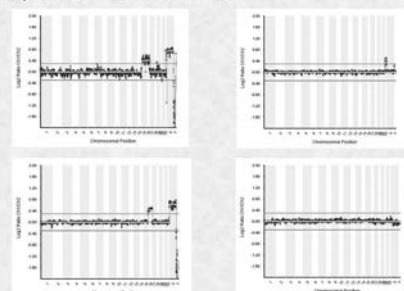


Биопсия на трофобластни клетки от 5-дневни ембриони

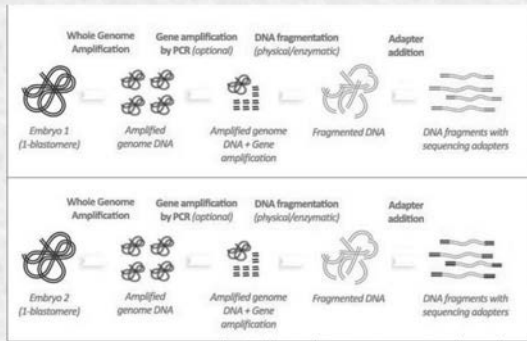


Методи за предимплантационен генетичен скрининг

- aCGH (array-based Comparative Genomic Hybridization - микрочипов ДНК анализ)

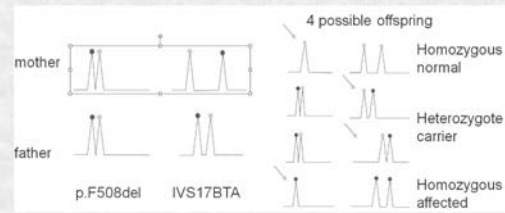


Методи за предимплантационен генетичен скрининг



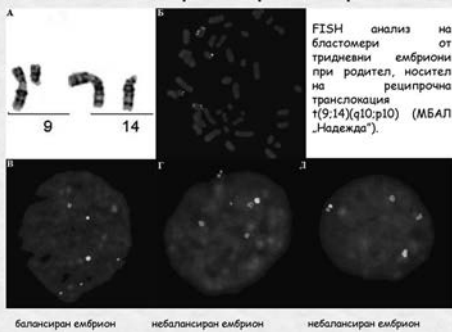
Методи за предимплантационна генетична диагностика

PCR базирани методи за PGD на тежки моногенни заболявания



Методи за предимплантационна генетична диагностика

FISH анализ за реципрочна транслокация

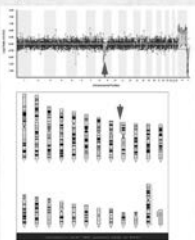


Алтернативи на PGD

- Пренатална диагностика и аборт по медицински показания при засегнат плод
- Използване на донорски материал при асистирана техника за репродукция
- Осиновяване
- Предпазване от забременяване

Методи за предимплантационна генетична диагностика

PGD с микрочипов ДНК анализ за реципрочна транслокация (МБАЛ „Надежда“)



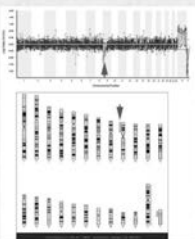
Микрочипов ДНК (array CGH) на полярно телце при жена, носител на транслокация между 9 и 14 хромозома:

Установява се загуба на късото рамо на 9-та хромозома.

ПЕРСПЕКТИВИ

Методи за предимплантационна генетична диагностика

PGD с микрочипов ДНК анализ за реципрочна транслокация (МБАЛ „Надежда“)



Микрочипов ДНК (array CGH) на полярно телце при жена, носител на транслокация между 9 и 14 хромозома:

Установява се загуба на късото рамо на 9-та хромозома.



Геномно редактиране - CRISPR-Cas 9

Съвършената генна терапия

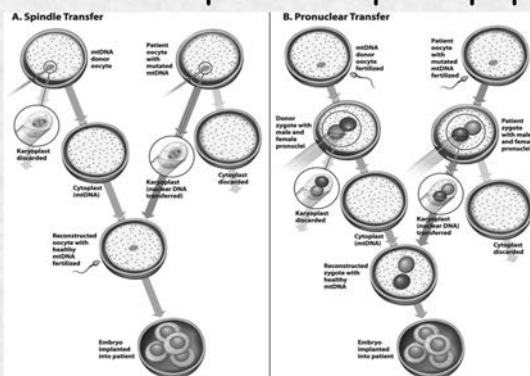


Емануел Шарпентие и Дженифър Дудна номинирани за Нобелова награда по химия за 2015

Къде сме ние?

- Предимплантационен генетичен скрининг
 - МБАЛ „Надежда“
 - МЦ „Репробиомед“
- Предимплантационна генетична диагноза за моногенни болести
 - МБАЛ „Надежда“ в колаборация с НГЛ
 - Хорея на Хънтингтон
 - Бета-таласемия
 - Епидермолизис булоза
 - Мускулна дисторфия тип Дюшен
 - Миотонична дистрофия

Митохондриален трансфер



В заключение

- Благодарение на техническия прогрес при асистираната репродукция и геномните технологии ПГД има потенциала да се превърне в изключително важно оръжие в борбата ни с генетичните заболявания.
- Тя е толкова по-малко травмираща от аборта, че неминуемо ще се превърне във важен подход за превенция.

Технологиите, които са налице при раждането ни, приемаме за обикновени;

Технологии изобретени преди да навършим 35 смятаме за революционни и вълнуващи;

Технологии създадени след 35-та ни годишнина заклеяваме като неестествени и неправилни.

Дъглас Адамс

БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!

ПОСТЕРНА СЕСИЯ

Научно жури:

- ▶ **Доц. Светлан Дерменджиев**
- ▶ **Доц. Ивелина Йорганова**
- ▶ **Д-р Димитрина Константинова**



Карцином на млечната жлеза и терапия с тамоксифен като влошаващи фактори при пациент с наследствен ангиоедем



1

Анна Валериева, Мария Стаевска

Медицински Университет - София, Университетска болница "Александровска", Клиника по клинична алергология

Кореспонденция: anna.valeriewa@gmail.com; ул. Св. Георги Софийски, № 1, 1431 София

Въведение:

Наследственият ангиоедем (НАЕ) – вроден дефицит на първата фракция на комплемента, се характеризира с тласъци на ангиоедем, локализирани по кожата и лигавиците с различни тежест и честота. Болестта варира по тежест при отделните пациенти, както и в зависимост от различни обстоятелства при един и същи индивид. В литературата са описани редица преципитиращи фактори като хормонални стимули (естроген-асоциирани), психо-емоционален стрес, съпътстващи заболявания и/или прием на медикаменти.

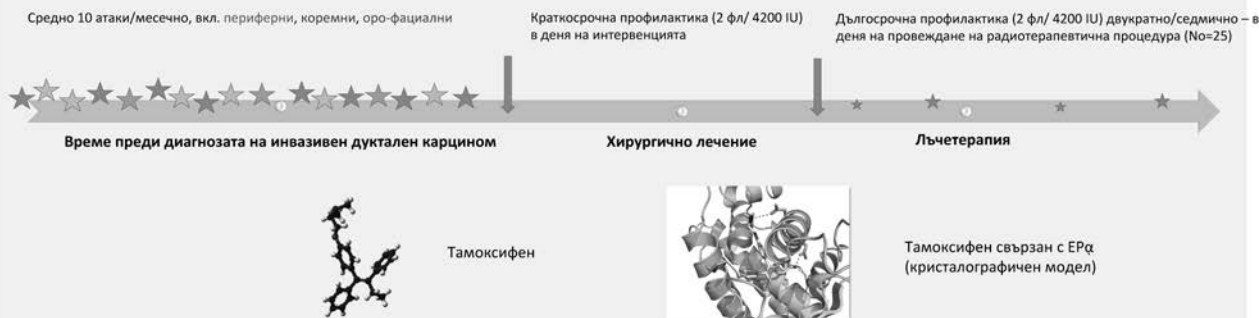
Материали и методи:

Това е случай на 47-годишна пациентка с тежък клиничен ход на НАЕ (Тип 1 – количествен дефицит на C1-инхибитора), диагностициран от детските ѝ години с данни за влошаване на оплакванията през изминалите 6-12 месеца. При провеждане на детайлни профилактични изследвания бе диагностицирана с инвазивен дуктален карцином на лява млечна жлеза (pT2N0M0). Премина се към радикално хирургично-, лъчелечение и последваща хормонотерапия. Анализирани бяха данни от дневник на пациента и приложената съпътстваща терапия.

Резултати:

По време на хирургичните интервенции пациентката бе получавала краткосрочна профилактика с рекомбинантен C1-инхибитор (2 флакона, 4200 IU), приложен в деня на процедурата, с което лечението ѝ бе преминало безопасно, без нежелани ефекти от проведените манипулации. При постоперативната лъчетерапия (25 x 2 Г = 50 Г) C1-инхибитор бе прилаган двукратно седмично, отново без тежки тласъци на НАЕ или нежелани ефекти от терапията. По решение на онкокоми-

тет пациентката бе предложена за започване на хормонотерапия с тамоксифен 10 мг/дн и гозерелин 3.6 мг/28 дни. На 6-ия месец след започването на хормоналната терапия честотата на тласъците на НАЕ са средно 2-3 атаки/седмично, водещи до значително влошаване на качеството ѝ на живот. В литературата са налични данни за влошен клиничен ход на НАЕ по време на терапия с тамоксифен, като се препоръчва последният да бъде избягван при пациенти с НАЕ.



Не бяха наблюдавани нежелани реакции от приложението (при нужда и профилактично) на рекомбинантен C1-инхибиторен концентрат. Не бе наблюдавано покачване на anti-rabbit IgE в хода на провежданата терапия.

Изводи:

- Карциномът на млечната жлеза при пациенти с НАЕ бе отчетен като преципитираща хода на болестта фактор.
- Персонализиран подход с профилактично приложение на рекомбинантен C1-инхибитор (4200IU), изглежда добра стратегия за подsigуряване безопасността на провежданите интервенции.
- Хормонотерапията с тамоксифен може да бъде разглеждана като влошаваща хода на НАЕ, потвърждавайки наличните литературни данни.
- Нужен е анализ на данни от по-мощабни пациентски групи, който да помогне за уточняване безопасността на тамоксифен при пациенти с НАЕ.

Референции:

- C. Rouzet-Jablonski, J.-C. Thalabard, A. Gougeon, Tamoxifen contraindicated in women with hereditary angioedema? *Ann Oncol* (2009) 20 (7): 1281-1282
- Tamoxifen and hereditary angioedema, AAAAI.org
- Bouillet L. Hereditary angioedema in women, *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2010;17 DOI: 10.1186/1710-1492-6-17

Конфликт на интереси:

Авторите нямат конфликт на интереси във връзка с настоящата презентация.

7-ма Национална конференция
за редки болести и лекарства сираци
**РЕДКИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ
В СВЕТИЛНАТА НА
ЕВРОПЕЙСКИТЕ РЕФЕРЕНТНИ МРЕЖИ**
09-10 септември 2016
отел Трансферум, Пловдив



РАЗРАБОТВАНЕ НА ПЛАН ЗА ФАРМАЦЕВТИЧНА ГРИЖА ЗА ПАЦИЕНТИ С МУКОВИСЦИДОЗА

Мария Камушева ¹, Валентина Петкова ¹, Мария Димитрова ¹, Александра Савова ¹, Миглена Донева ¹

¹ Медицински Университет София, Фармацевтичен факултет
Настоящата разработка се финансира от СМН на МУ София по проект №42/2016 на тема: „Проучване на качеството на живот, амбулаторната терапия на пациенти с редки заболявания в България и на техния достъп до лечение и до фармацевтично обслужване“

I. Въведение

1. Фармацевтичните грижи и редките болести

- ✓ Фармацевтичните грижи (ФГ) са неотменен елемент от съвременната аптечна практика;
- ✓ Пациентите с редки заболявания се нуждаят от качествена и адекватна ФГ, за да се гарантира правилният прием на лекарства, навременното идентифициране на лекарствено-свързаните проблеми (ЛСП) и периодичното мониториране на състоянието;
- ✓ Изграждането на специфичен план за ФГ за пациенти с тежкото рядко генетично заболяване муковисцидоза би подпомогнало практикуващите фармацевти в тяхната ежедневна практика.

2. Муковисцидоза

- ✓ Автозомно-рецесивно заболяване;¹
- ✓ Честота за Европа: средно 1:2500 до 1:3500;¹
- ✓ Общият брой на пациентите с муковисцидоза в България е около 180;²
- ✓ Респираторна симптоматика: хроничен ринит/ринорея, назална полипоза, синусити; хронична кашлица (мъчителна, коклюшоподобна, нощна), разнокалибрани влажни хрипове, обструктивна белодробна болест;³
- ✓ Външен вид – изоставане във физическото развитие, дистрофични изменения на кожата и косата, деформиран гърден кош, голям корем, тънки крайници с деформирани крайни фаланги на пръстите с «барабани палки» и нокти тип «часовниково стъкло»;³

Муколитичи: N-ацетилцистеин, Ambroxol, Pulmozyme (dornase-α);

Бронходилататори;

НСВС;

Кортикостероиди;

Антибиотици – Tobramycin (Inhalation powder, hard capsule),

Colistimethate sodium (Inhalation powder, hard capsule) и др.;

Заместителна ензимна терапия – панкреасни ензими (Multienzymes (lipase, protease etc.));

Хепатопротективна терапия.^{3, 4}

II. Цел

Целта на настоящата разработка е да се разработи план за фармацевтични грижи за пациенти с рядкото заболяване муковисцидоза.

III. Материали и методи

Въз основа на литературни данни относно характеристиките на пациентите с муковисцидоза и следвайки стъпките на осъществяване на ФГ е разработен 7 стъпков план за пациенти с муковисцидоза. (Схема 1)

Библиография

1. Маринова Р, Тасева А, Петрова И, Петров М. Комуникация и ефикасност. Медицински и фармацевтични изследвания 2009 (1), 39-40.
2. Петрова Р. Муковисцидоза – редко заболяване, лесно за диагностициране но с тежки последици (1) Нова медицинска фирма 2/2008, стр. 75,76, 2.
3. Муковисцидоза – диагностика и лечение. Брой № 10/17 Септември 2011. Клинична фармация с комуникационен център.
4. Изграждане на ФГ за редки заболявания – есенция Фармацевтични грижи и фармацевтичен мониторинг. 2013, 01/01.
5. Петрова В и др. Ръководство по фармакологичен прием на студенти по Фармация, 2016.
6. Coraci S, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. Journal of Cystic Fibrosis 13 (2014) S3-S22
7. Khalifa. Benefit of a Nebulized cystic Fibrosis phantasm. J R Soc Med 2004;97(Suppl. 4):2-7.
8. De Kinkelin Benoit (CFRANS) Официален Ръководство. Pharmacy Standards in Cystic Fibrosis Care 2011. Second edition. November 2011.
9. Критична оценка на TOBI Podbiator 28 mg спрей за инхалация. http://www.ana.com.mk/med/565/565_content_Mozaq_28mg_2_Podbiator_InformationSheet022315/565_00111021.pdf
10. Критична оценка на Colistimethate sodium. http://www.ana.com.mk/med/565/565_content_Mozaq_28mg_2_Podbiator_InformationSheet022315/565_00111021.pdf
11. Критична оценка на Pulmozyme. http://www.ana.com.mk/med/565/565_content_Mozaq_28mg_2_Podbiator_InformationSheet022315/565_00111021.pdf

IV. Резултати

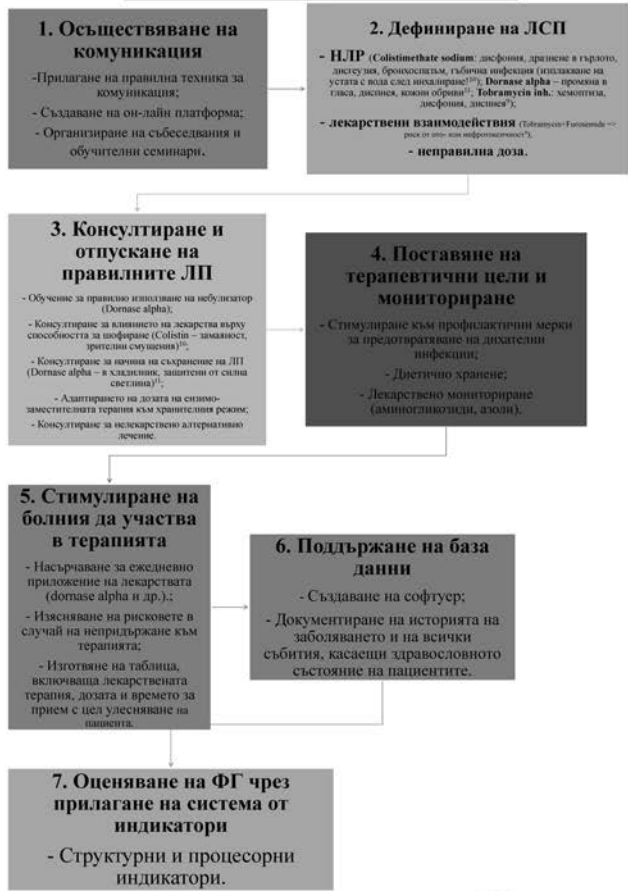


Схема 1 Стъпки на фармацевтичната грижа^{5, 6, 7}

V. Изводи

- ✓ Фармацевтът, като член на мултидисциплинарния екип от медицински специалисти, има съществена роля в цялостната грижа и проследяване на пациентите с муковисцидоза, както и в предотвратяването на лекарствените грешки;
- ✓ Целта е подобряване качеството на живот и отлагане на усложненията, което би осигурило спестявания за системата на здравеопазване.



Разходи за лечение на синдрома на Schnitzler в България



Мария Камушева¹, Свилен Донов², Миглена Кирилова-Донева¹, Генка Петрова¹

¹ Катедра „Организация и икономика на фармацевцията“, Фармацевтичен факултет, МУ-София

² Медицински факултет, МУ-София

Настоящата разработка се финансира от СМН на МУ София по проект №42/2016 на тема: „Проучване на качеството на живот, амбулаторната терапия на пациенти с редки заболявания в България и на техния достъп до лечение и до фармацевтично обслужване“

I. Въведение

- ✓ Синдромът на Schnitzler е ултра рядко аутоимунно заболяване^{1, 10};
- ✓ Описано е за първи път през 1972г. от френския дерматолог Liliane Schnitzler³;
- ✓ Средната възраст на диагностициране е 51 години като има лек превес на пациентите от мъжки пол³;
- ✓ От 1972г. до 2007г. са диагностицирани около 60 случая в световен мащаб¹, до 2013г. – около 100⁴, а към 2014г. в литературата са описани 281 случая⁷;
- ✓ Диагностицирането на заболяването и неговото лечение са предизвикателство пред лекарите^{1, 2};
- ✓ Поставянето на диагноза отнема средно 5 години⁶;
- ✓ Диагностични критерии: уртикария, моноклонална IgM гамопатия и най-малко два от следните симптоми: треска, артралгия или артрит, болка в костите, увеличени лимфни възли, хепато- или спленомегалия, увеличени нива на ESR (ниво на утаяване на еритроцитите), левкоцитоза, абнормална костна структура^{1, 3};
- ✓ В литературата са описани два клинични случая на български пациенти⁷.



II. Цел

Целта на настоящата разработка е да се анализират директни медицински разходи на пациент, диагностициран със синдрома на Schnitzler.

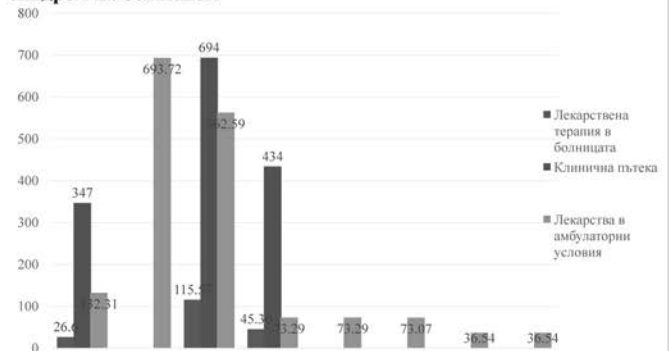
III. Материали и методи

- ✓ Проведено е ретроспективно проучване на лекарствената терапия от проявата на клинични симптоми до настоящия момент и на броя на хоспитализациите;
- ✓ Приложен е подход за микростойносттаване на разходите за лекарства в болнични и в амбулаторни условия, както и разходите за хоспитализация (директни медицински разходи).
- ✓ Цените на лекарствата са по ПЛС, а на клиничните пътеки за 2009г, 2011г. и 2012г. са от Националния рамков договор за съответните години.

IV. Резултати

1. История на заболяването

- ✓ Проследена е терапията на 74 годишна жена с клинични прояви на хиперсензитивен васкулит от 2009г., когато постъпва за първи път в болницата;
- ✓ При последваща хоспитализация през 2011г. е поставена диагнозата синдром на Schnitzler.



Фиг.1 Директни медицински разходи за лечение на синдром на Schnitzler

2. Болнично лечение, заплащани от бюджета на лечебните заведения

- ✓ Болничното лечение включва кортикостероиди (methylprednisolon), антихистамини (Loratadine, cetirizine dihydrochloride, chloropyramine hydrochloride), калциев глюконат, противомикробни лекарства (Ciprofloxacin);
- ✓ Амбулаторното лечение включва кортикостероиди (Methylprednisolone), антихистамини (cetirizine dihydrochloride) и нестероидни противовъзпалителни (Aceclofenac);
- ✓ Болничните разходи са най-високи през 2011г. – 809,57лв.;
- ✓ През 2012г. е отчетена една хоспитализация;

3. Амбулаторни разходи, заплащани от пациента

- ✓ За амбулаторна терапия през 2010г. и 2011г. пациентката е заплатила 693,72лв. и 562,59лв., съответно;
- ✓ От 2012г. до 2016г. са прилагани основно кортикостероиди като едногодишните разходи за лекарства са съставими – между 73,29 лв. и 36,54лв. (Фиг.1)

V. Изводи

- ✓ Директните медицински разходи за едногодишна терапия на синдрома на Schnitzler не са високи, но малка част от тях се заплащат от НЗОК;
- ✓ Лечението е симптоматично, което излага на повишен риск от усложнения като тежка анемия, IgM myeloma или болест на Waldenström^{1, 9};
- ✓ Българските пациенти със синдром на Schnitzler нямат физически и финансов достъп до специфична за заболяването лекарствена терапия.

References:
1. Schnitzler L. Schnitzler syndrome. Treatment International. 2009; 18(10): 30-34.
2. Giamberini L. Schnitzler syndrome. Expert Journal of Case Reports in Medicine. 2013; Article ID 201304, 4 pages.
3. Schnitzler L. Schnitzler syndrome: an auto-inflammatory disease. Immunology. 2013; 146(3): 198-200.
4. Lee A, DeWitt D. A case report of a systemic vasculitis. Annals of the Rheumatic Diseases. 2010; 69(12): 1348-1349.
5. Schnitzler L. Schnitzler syndrome: review of 201 cases. Clinical and Experimental Allergy. 2012; 42(1): 1-10.
6. Sakane M. Schnitzler syndrome: a review. J Am Acad Dermatol. 2012; 67(1): 1-14.
7. Giamberini L. Schnitzler syndrome: a review of 281 cases. Clinical and Experimental Allergy. 2012; 42(1): 1-10.
8. Giamberini L. Schnitzler syndrome: clinical features and pathogenesis. Pathology and Laboratory Medicine International. 2012; 7(1): 39-46.
9. David D, Michael J. Schnitzler syndrome: clinical features and pathogenesis. Pathology and Laboratory Medicine International. 2012; 7(1): 39-46.
10. Wilson D, de Groot K. Schnitzler Syndrome. In: Atlas of the Vasculitides: Clinical and Laboratory Features. Humana Press; 2010. p. 101-108.

**7-ма Национална конференция за редки болести и лекарства сираци
09-10 септември 2016, Пловдив**

**Наследствен ангиоедем II тип при пациент с медикаментозно индуцирани отоци
Светлан Дерменджиев, Радица Соколова, Богомил Пенчев, Мариана Мурджева,
Мария Спасова, Тихомир Дерменджиев, Атанаска Тодорова,
Велчо Велев, Илия Аролски
Медицински Университет – Пловдив
УМБАЛ “Свети Георги” ЕАД, гр. Пловдив**

Резюме :

Наследственият ангиоедем (НАЕ) е рядко заболяване известно от края на 19-то столетие. Първите описания са направени от Dinkelacker (1882) и W. Osler (1888), а първите болни в България са открити от професор Божко Божков в катедрата по алергология на МФ-София през 1972 г. Честотата на заболяването у нас е от порядъка на 1 : 50000. За разлика от преобладаващият тип I при който е налице количествен дефицит на C1-естеразния инхибитор, при II тип НАЕ се касае за качествен дефицит свързан с образуване на функционално непълноценен инхибитор. Нивото на C1-INH в тези случаи е нормално или дори увеличено. Генният дефект е с аутозомно-доминантен тип на унаследяване. Независимо от обстоятелството, че отключващите фактори и механизми за появата на отоците при НАЕ се считат за изяснени, в клиничната практика се натъкваме макар и рядко на случаи при които назначавани на пациентите медикаменти биха могли да повишат брадикининовата активност и да провокират атаки от НАЕ.

Материали и методи :

Мъж на 49 години с диагностициран НАЕ II тип. С установена фамилна обремененост и потвърдителни за диагнозата имунологични тестове. Източник на информация са регистрираните в медицинската документация на пациента данни от епикризи, осъществени амбулаторно и в болнични условия хематологични, биохимични и имунологични изследвания, консултации от специалисти алерголози и имунолози, експертни становища от специализирани комисии за провеждане на заместителна терапия при пациенти с имунодефицитни състояния. Регистрираните отключващи атаките от ангиоедем фактори са: психо-емоционален стрес, травми, физически усилия. По повод диагностицирани от няколко години съпътстващи кардиологични проблеми-артериална хипертония и исхемична болест на сърцето приема медикаменти от различни фармакологични групи-антиагреганти, АСЕ-инхибитори, диуретици. Заболяването дебютира в ранна детска възраст. До 2011 г. с по 4-5 епизода от ангиоедем седмично. Отоците обхващат меките тъкани на лицето, горни и долни крайници. След включването на медикаментите за контрол на сърдечните заболявания пристъпите зачестяват. Достига се до около 10 атаки от ангиоедем за седмица. Същите преминават спонтанно или след прилагане на рекомбинантен C1 - естеразен инхибитор.

Налична фамилна обремененост за НАЕ - баща и брат, който е починал при остър инцидент с тежък и бързо прогресиращ оток на ларинкса. Заболяването е установено и при двамата сина. Обективизирана с КАТ сенсibilизация към домашен прах.

Обсъждане :

Представения от нас случай е интересен за клиницистите предвид съчетанието от разнообразни-алергични и неалергични фактори и механизми отключващи изявата на отоците.

На фона на установеният при пациента НАЕ II тип, към типичните за заболяването провокиращи фактори и добре описаните в литературата механизми се добавя медикаментозно индуцираната повишена активност на брадикинина. Същата следва да се има предвид като причина за зачестяващите при пациентите с НАЕ атаки след включване на препарати от фармакологични групи за които отоците са регистрирани като нежелани лекарствени реакции.

Изводи :

Атаките от НАЕ могат да бъдат отключени и от други фактори, които повишават брадикининовата активност и действат по механизми различни от обичайните за НАЕ.

При лечението и контрола на съпътстващите за пациентите с НАЕ заболявания винаги следва да се отчита риска от възникване на отоци като нежелани лекарствени реакции регистрирани за съответните медикаменти.

Заклучение :

Предвид голямото многообразие на отключващите отоците фактори при пациентите с НАЕ и сложността от съчетанието на различни патофизиологични механизми е уместно диагностиката, лечението и проследяването на пациентите с това заболяване да се осъществява от специлистите алерголози и имунолози на експертните центрове за редки болести към Медицинските университети.

Хематологични и биохимични изследвания

| Hematology | Differential blood count | Biochemistry |
|----------------|--------------------------|-------------------|
| HGB - 161 g/L | Neut. - 57.6 % | gluc - 5.8 mmol/l |
| RBC - 5.18 T/L | Lymph. - 33.1 % | t.prot - 76.0 g/l |
| HCT - 0.438 | Eos. - 2.8 % | alb - 46 g/l |
| MCH - 31.1 | Mono - 4.2 % | GGT - 38 U/l |
| MCV - 84.5 | Baso - 0.4 % | AST - 26 U/l |
| WBC - 8.01 G/L | | ALT - 30 U/l |
| PLT - 245 G/L | | urea - 4.8 mmol/l |
| ESR - 6 mm/h | | Crea - 89 mkmol/l |

Имунологични изследвания

| Показатели | Метод | Резултат | Референтни стойности |
|------------------------------|--------------|------------|----------------------|
| Tot.IgE | нефелометрия | 42.6 IU/ml | 0 - 100 IU/ml |
| C 3 | нефелометрия | 1.5 g/l | 0,61 - 2,0 g/l |
| C 4 | нефелометрия | 0.42 g/l | 0,122 - 0,495 g/l |
| C 1 естеразен инхибитор (Ag) | RID | 0.30 g/l | 0.075 - 0.90 g/l |
| C 1 естеразен инхибитор (F) | | 93% | 70 - 130% |

Литература:

- Bozhkov B, Staevska M. Research of Hereditary angioedema (HAE) in Bulgaria conducted by the Department of Allergology at the Medical University of Sofia – Journal of BAKI. Publishers – Face- Sofia, 2008; 51:55
- Bozhkov B. Immunology. Publishers-ARSO-Sofia, 2000; 179:182
- Dimitrov V. Allergic diseases - principles, diagnosis and treatment. Publishers- ARSO-Sofia, 2000; 171:176
- Naumova E, Altunkova I. Clinical immunology. Litse-Sofia, 2008; 138:140
- Tuong LA, Olivier K, Craig TJ. Barriers to self-administered therapy for hereditary angioedema. Allergy Asthma Proc 2014; 35:250.
- Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, Reshef A, Zuraw B. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. Allergy. 2012;67:147-157.
- Munch EP, Weeke B. Non-hereditary angioedema treated with tranexamic acid. A 6-month placebo controlled trial with follow-up 4 years later. Allergy. 1985;40:92-97.
- Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In: Adkinson Jr, NF. Middleton's Allergy: Principle and Practice. 7th ed. Mosby; 2009:1061-81.
- Donati M. De medica historia mirabili. Mantuae, per Fr. Osanam. 1586.



7-ма Национална конференция за редки болести и лекарства сираци
09 – 10 септември, 2016, Пловдив

Рядък случай на Наследствен ангиоедем I тип

Светлан Дерменджиев, Атанаска Тодорова, Радица Соколова,
Тихомир Дерменджиев, Богомил Пенчев, Велчо Велев, Златка Стойнева - Паскалева, Илия Аролски, Ангел Димитров,
Мариана Мурджева, Мария Спасова, Петя Делева

Медицински Университет – Пловдив

Резюме :

Наследственият ангиоедем (НАЕ) е рядко заболяване с честота 1 : 50000 до 1:100 000, което е фенотипен израз на наследствен дефицит на C1-естеразния инхибитор. От описаните в литературата няколко форми преобладава този от тип I, при който е налице количествен дефицит на C1 -естеразния инхибитор. При него типът на унаследяване е автозомно-доминантен. Водещ механизъм в патогенезата на заболяването е активирането на протеазите от системата на комплемента. В каскадата от нарушения се включва и каликреин-кининовата система. Като последица от действието на вазоактивните фактори се повишава съдовата пропускливост с развитие на ангиоедем. Клиничната картина на НАЕ е разнообразна. В един случай доминира кожно-лигавичната симптоматика, в други-проявите от страна на стомашно-чревния тракт, а понякога се наблюдават и отоци от лигавицата на горните дихателни пътища.

Пристипно появяващите се отоци ангажират предимно една система, по-рядко се наблюдават прояви от страна на две системи, а съчетана изява на симптоми от няколко органа/системи се среща още по-рядко. Затова всеки регистриран подобен случай представлява интерес за клиничната практика.

Такъв е представеният от нас пациент.

Материал и методи:

При обработката на пациента са използвани отразените в медицинската документация данни от алергологичната анамнеза, алергологичният статус, амбулаторно и стационарно осъществените имунологични изследвания, както и информацията от изготвените експертни становища на специализираните комисии за лечение на пациенти с вродени имунни дефицити към УМБАЛ "Св. Георги" ЕАД - Пловдив и УМБАЛ "Александровска" – София.

Пациент на 40 години. Диагностициран с НАЕ I тип преди около 10 години след хоспитализация в клиниката по УНГ-болести на УМБАЛ "Свети Георги" ЕАД-Пловдив по повод първи остър пристъп от оток на горните дихателни пътища. Анамнестично липсват данни за хранителна, медикаментозна и инсект алергия.

С регистрирани в медицинската документация епизоди от отоци по меките тъкани на лицето, по-изразени в областта на клепачи, бузи, устни и шията. Съпътстваща ангиоедема промяна в гласа и трудно преглъщане.

Регистрирани са и епизоди от отоци по крайниците и половите органи, а през 2013 година е лапароскопиран. по повод силна коремна болка и обсервиран остър хирургичен корем. Пристъпите се отключват внезапно, без определен провокиращ фактор, претърпяват спонтанно обратно развитие в рамките на 1-2 денонощия, не са съпътствани от сърбеж и обриви. След предприетата медикация с рекомбинантен C1 естеразен инхибитор атаките отзвучават по-бързо и се разреждат във времето.

Фамилно необременен по отношение заболявания с имуно-алергична етиология.

Диагностични процедури:

1. Съгласно утвърдения от НЗОК протокол за лечение на пациенти с вродени имунни дефицити
2. Динамично клинично и параклинично проследяване от алерголог / имунолог

Приложено лечение :

Рекомбинантен C1 естеразен инхибитор в определената от експертните комисии доза. Протичане на заболяването – с хронично-рецидивиращ ход на протичане и благоприятно повлияване на пристъпите от приложеното лечение.

Заклучение :

В съвременния терапевтичен алгоритъм при пациенти с доказан НАЕ тип I мястото на рекомбинантните аналози на C1 - естеразния инхибитор е обосновано както за профилактика, така и за лечение на пристъпите от НАЕ.

Хематологични, биохимични и имунологични изследвания:

| Hematology | Differential blood count | Biochemistry | Immunology |
|----------------|--------------------------|--------------------|-----------------------|
| HGB - 156 g/L | Neut. – 62.3 % | gluc – 4.07 mmol/l | IgE-RAST 35 U/ml |
| RBC – 4.43 T/L | Lymph.– 25.4 % | t.prot – 72g/l | C4 – 0.06g/l |
| HCT – 0.439 | Eos. – 3.5 % | alb – 48 g/l | C3 – 0.9g/l |
| MCH – 28.7 | Mono – 6.1 % | GGT – 29 U/l | CIINH (Ag) – 0.04 g/l |
| MCV – 94 fl | Baso – 0.6 % | AST – 30 U/l | CIINH (F) - 43% |
| WBC-9.8G/L | | ALT – 65 U/l | C50 – 9.1 U/l |
| PLT– 240 G/L | | | |
| ESR – 2 mm/h | | | |



Изводи :

1. НАЕ тип I може да протече и с нетипична клинична симптоматика, включително със съчетание от разнообразни по своята локализация клинични прояви.
2. Диагностиката на подобни случаи е сложна и отговорна задача и изисква компетентно становище на екип от специалисти.
3. В терапевтичния алгоритъм при доказан количествен дефицит на C1- INH следва да се включи рекомбинантен аналог на C1 естеразния инхибитор.
4. Лечението с препарати от тази група води до скъсяване времетраенето на отока, намалява интензитета на клиничната симптоматика и изпитвания от пациента дискомфорт.

Литература:

1. Tuong LA, Olivieri K, Craig TJ. Barriers to self-administered therapy for hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2014; 35:250.
2. Craig TJ, Rojavin MA, Machnig T, et al. Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111:211.
3. Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygören-Pürsün E, et al. Pharmacokinetic analysis of human plasma-derived pasteurized C1-inhibitor concentrate in adults and children with hereditary angioedema: a prospective study. *Transfusion* 2010; 50:354.
4. Agostoni A, Bergamaschini L, Martignoni G, et al. Treatment of acute attacks of hereditary angioedema with C1-inhibitor concentrate. *Ann Allergy* 1980; 44:299.
5. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med* 1996; 334:1630.
6. Kunschak M, Engl W, Maritsch F, et al. A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. *Transfusion* 1998; 38:540.
7. Zuraw BL, Busse PJ, White M, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010; 363:513.
8. De Serres J, Gröner A, Lindner J. Safety and efficacy of pasteurized C1 inhibitor concentrate (Berinert P) in hereditary angioedema: a review. jean.de.serres@aventis.com. *Transfus Apher Sci* 2003; 29:247.
9. Craig TJ, Wasserman RL, Levy RJ, et al. Prospective study of rapid relief provided by C1 esterase inhibitor in emergency treatment of acute laryngeal attacks in hereditary angioedema. *J Clin Immunol* 2010; 30:823.

Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome

Familial form with three affected relatives

Kanazirev, H¹, K. Dzhabalyan¹, D. Konstantinova², Ts. Tonchev¹

¹Department for Maxillofacial surgery, MBAL "St. Marina", Varna

²Medical genetic laboratory, MBAL "St. Marina", Varna

Introduction

Nevoid basal cell carcinoma syndrome, or basal cell nevus syndrome (Gorlin-Goltz syndrome), is a rare autosomal dominantly inherited disorder that is characterized by development of basal cell carcinomas from a young age. Other distinguishing clinical features are seen in a majority of patients, and include keratocystic odontogenic tumors (formerly odontogenic keratocysts) as well as dyskeratotic palmar and plantar pitting. A range of skeletal and other developmental abnormalities are also often seen. The disorder is caused by defects in hedgehog signaling which result in constitutive pathway activity and tumor cell proliferation. Earlier description of this condition has been mentioned in literature, but the syndrome was clearly delineated by Gorlin and Goltz in 1960. Keratocystic odontogenic tumors (KCOTs) associated with NBCCS which occur earlier in life exhibit a greater tendency to recur and are more aggressive than the nonsyndromic KCOTs, and they have occasionally been reported to transform into aggressive neoplasms such as ameloblastomas and squamous cell carcinoma.



Figure 1

Inheritance

Normally, every cell has 2 copies of each gene: one inherited from the mother and one inherited from the father. NBCCS follows an autosomal dominant inheritance pattern, in which a mutation happens in only 1 copy of the gene. This means that a parent with a gene mutation may pass along a copy of the normal gene or a copy of the gene with the mutation. Therefore, a child who has a parent with a mutation has a 50% chance of inheriting that mutation. A brother, sister, or parent of a person who has a mutation also has up to a 50% chance of having the same mutation. It is also possible that the NBCCS in an individual was caused not by an inherited mutation but, rather, by a spontaneous gene mutation.

Patients

We report on 2 patients – brother and sister.

JEH, male, 25y, [Figure 4], presents with a chief complaint of mandibular cyst since more than 4 years. His dental history is remarkable – operations for keratocysts 3 times and 1 operation for fracture of the lower jaw on the left side. On examination, an obvious facial asymmetry was observed due to cortical expansion of the mandible body. CT data for cystic formation, located in the anterior part of the lower jaw with dimensions 6.5/4cm was found [Figure 1]. Resection of the lower jaw was performed [Figure 5] and the defect was reconstructed with a mandibular titanium plate and iliac bone graft [Figure 6]. Histology result – KCOT of the jaw. We did a continuous follow up of the patient [Figure 2].

JEH, female, 17y, presents for the first time for occasionally found 2 cysts of the lower jaw [Figure 3]. For her positive family history (mother and brother with NBCCS) it was suggested that the findings are keratocysts. The cysts were removed and histology confirmed clinical diagnosis. A systemic follow up every 6 months was planned in attempt to ensure early diagnosis of future events and prevention of complications.



Figure 4



Figure 2



Figure 3



Figure 5



Figure 6

Discussion

NBCCS syndrome is reported rarely in literature and there has been a lack of awareness of the syndrome due to its rarity. Syndrome associated keratocystic odontogenic tumors (KCOTs) are often treated in the same as treating nonsyndromic cases. Associated systemic signs can easily be missed due to the nonawareness of the syndrome. The features of the syndrome vary globally. The clinician should be aware of the features of the syndrome, which are more prevalent in his community as well as of different global population. Some of the major criteria of the syndrome are more aggressive when associated with the syndrome, for example – KCOTs, basal cell carcinoma syndrome, etc.

NBCCS usually represents its signs in the first and second decades of life, which mainly include multiple KCOTs. Although solitary keratocyst cases have also been reported. The clinical features, which can be observed prenatally and/or neonatally, are cleft lips and palates and hypertelorism. Their number can vary from 1 to 30 with an average of 5 and has got a high rate of recurrence. KCOTs in NBCCS have a high rate of recurrence (60%) compared to nonsyndromic KCOTs (28%). The presence of daughter cyst, the friability of the lining, and the site of involvement contribute the high rate of recurrence. Surgical accessibility and surgeon's expertise minimize the rate of recurrence. Regular follow-up every year for 5 years and thereafter every 2 years has been recommended.

Conclusion

NBCCS show variability in the expression. The patient we reported about presented with three major criteria (histologically proven OKC, first degree relative affected falx cerebri and tentorium calcification) and one minor criteria (mild facial dysmorphism – coarse face, hypertelorism) which can be missed during routine dental examinations and investigations. Awareness about the syndrome plays a significant role in diagnosis. Clinical and radiographic features play a crucial role in diagnosis. Patients with the syndrome are susceptible for various complications such as malignancies if not dealt properly. As there is a defect in the tumor suppressor gene, they are more susceptible to malignancies if exposed to carcinogens. Proper counseling should be given to the patient regarding the expected complications of the syndrome. In the medical report, the details of the syndrome should be mentioned so that minimum diagnostic radiographs or those with lesser dose may be used in patient in future. The patients presented here are advised to regular follow-up with dermatologist, and with us.

ГЕНЕТИЧНИ ВАРИАНТИ, АСОЦИИРАНИ С НАСЛЕДСТВЕНА ПРЕДРАЗПОЛОЖЕНОСТ КЪМ ФАМИЛЕН ПАПИЛАРЕН ТИРОИДЕН КАРЦИНОМ (fPTC)

*Николова Д¹, Хамуде З¹, Въжарова Р², Балабански Л²,
Иванов С², Малинов М², Тончева Д^{1,2}, Вейднер С³*

¹ Катедра по Медицинска генетика, Медицински университет – София

² СБАЛАГАР „Д-р Малинов“, София

³ Катедра по Нуклеарна медицина, Inselspital, Университет Берн

Въведение. Ракът на щитовидната жлеза е най-честото злокачествено образуване на ендокринната система и честотата му постоянно нараства. Малка част от тироидните тумори имат наследствен характер и се предават в семействата. 5-15% от тях принадлежат към фамилни синдроми и са „истински“ фамилни папиларни карциноми (fPTC). Причините за fPTC все още са неясни и подлежат на изучаване.

Материали и методи. Взети са кръвни проби от 23 лица от швейцарски произход, които принадлежат към 4 семейства с висока честота на fPTC. Секвенирането се извърши на апарат Illumina MiSeq, а анализът – със софтуеър NextGene. Използват се мутационни предиктори като PROVEAN и PolyPhen-2, които оценяват ефекта на варианта върху функционалната активност на протеина.

Резултати. Селектирани са общо 17 относително редки варианти с предиктивен мутационен ефект върху протеиновата функция от общо четири семейства с fPTC. 12 от тях са специфични за отделните фамилии (напр. *ERCC4*:p.Ile706Thr при семейство 4, *WRN*:p.Ala701Glu при семейство 2), 5 варианта са общи за две от семействата (напр. *FANCB*:p.Gly335Glu при семейства 3 и 4 и т.нат.). Открити са предиспозиращи варианти със значителен мутационен ефект (вероятно каузативни) в отделни семейства като: *RBI*_p.Lys729Thr (сем.1); *ERCC4*_p.Arg415Gln, *RET*_p.Arg982Cys и *WRN*_p.Ala701Glu (сем.2); *FANCF*_p.Pro320Leu, *MC1R*_p.Arg151Cys, *PMS2*_p.Asn775Ser, *TSC2*_p.Gly440Ser и *WRN*_p.Thr1262Arg (сем.3); *ERCC4*_p.Ile706Thr, *PRF1*_p.Ala91Val и *RAD51D*_p.Glu253Gly (сем.4).

Дискусия. При всички анализирани семейства се откриват гени от семейството на Анемия на Фанкони, които са свързани с генетична нестабилност, хиперчувствителност към ДНК свързващи агенти, повишена хромозомна чупливост и дефектна ДНК поправка. Тези резултати предполагат вероятна роля на мутациите в тези гени като варианти за предиспозиция към фамилен папиларен тироиден карцином (fPTC).

„КЪДЕ ГО ЧУКАШ, КЪДЕ СЕ ПУКА?“ - СЛУЧАЙ НА САРКОИДОЗА С РЯДКА ЛОКАЛИЗАЦИЯ

Д. Димитрова, Н. Боянов, К. Маджарова, Н. Стойнов, Л. Кирков
УМБАЛ „Пълмед“, гр. Пловдив

ВЪВЕДЕНИЕ: Саркоидозата е мултисистемно възпалително заболяване с неизяснена етиология. Характеризира се с формиране на имунни грануломи в засегнатите органи. Най-честа локализация е бял дроб, по-рядко черен дроб, слезка и лимфни възли. В 95% от случаите се касае за хроничен стадий, симптомите са неспецифични.

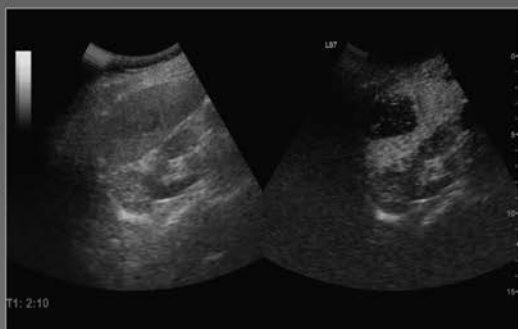
КЛЮЧОВИ ДУМИ: слезка, ехография, тумор, саркоидоза

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ:

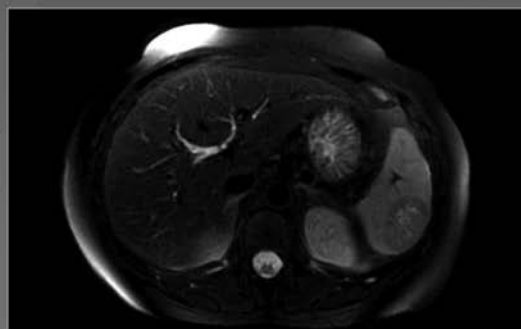
Клиничен случай на 58 годишна жена, постъпваща в отделението с умерено изразени коремно-болков и горно-диспептичен синдром. Без отклонения в общия статус и параклиниката. От абдоминалната ехография в слезката се визуализира хипоехогенна лезия с размери около 5 см.

В диференциално-диагностичен план се обсъди *лимфом, хемангиом, хематом, аденом, метастаза, инфаркт на слезката*. От назначените КАТ с контраст и ЯМР находката се описва като *бенигна* – хемангиом. Извърши се контрастно усилена ехография (КУЕ), при която лезията се представи като *малигна*. Пациентката се насочи за оперативно лечение и патоанатомична верификация.

КУЕ



ЯМР



РЕЗУЛТАТИ:

Изненадваща бенигна постоперативна находка - саркоидоза на слезката. Квантиферонов тест за туберкулоза (ТБК) – отрицателен.

ДИСКУСИЯ:

- Отбелязва се необходимостта от индивидуализиран, мултидисциплинарен подход при всеки болен.
- При неясни туморни формации в слезка, макар и рискована, е показана перкутанна биопсия за верификация на процеса.

РЕДКИ ХРОМОЗОМНИ АБЕРАЦИИ, НАМЕРЕНИ ПРИ ДЕЦА СЪС СПЕЦИФИЧНА И НЕСПЕЦИФИЧНА КЛИНИКА НА СИНДРОМ НА ДАУН

М. Цветкова¹, Л. Ангелова¹, М. Стоянова¹, М. Хачмериян¹, Ст. Бичев²

¹Катедра по Медицинска генетика
Медицински университет "Проф. д-р Параскев Стоянов" - гр. Варна
²НГЛ - СБАЛАГ „Майчин дом“ - гр. София



ВЪВЕДЕНИЕ

Хромозомните болести се срещат с честота 7-9/1000, като част от тях се проявяват с отчетлив клиничен фенотип, а при други има неспецифично съчетание на дисморфични белези и/или вродени аномалии в развитието. В някои случаи клиничната изява е толкова нехарактерна, че затруднява поставянето на клиничната диагноза и дори не насочва клиничното мислене към възможна хромозомна болест. При такива пациенти е абсолютно наложително провеждането на цитогенетичен анализ с оглед идентификация и верификация на конкретна хромозомна аберация или отхвърлянето на такава. Провеждането на високорезолютивен GTG-цитогенетичен анализ (550 бенда), самостоятелно или в съчетание с молекулно-генетичен анализ, позволява откриването на редки варианти на хромозомни болести и изясняване етиологията на заболяването. Съобщаваме три случая на редки хромозомни аберации, установени при деца с различна фенотипно-кариотипна корелация на синдром на Даун.

ВТОРИ КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ



СИС, 18 дни, от втора, нормална бременност и раждане, с протрахирана кардио-пулмонална адаптация, трудности в храненето, спадане на телго, анемичен синдром с тромбоцитопения, на фона на септично състояние. Неспецифичния лицево-черепен дисморфизъм е прещенен като показателен за възможна, но неясна хромозомна болест. (Фиг. 2). При следваща хоспитализация, по повод неврологична симптоматика (епилепсия), се провежда и цитогенетичен анализ, който установява кариотип 46,XX,add(21)(p11.1). За уточняване на допълнителния хромозомен материал намерен

върху 21-ва хромозома, се провежда индиректен ДНК анализ и MLPA. Резултатът от MLPA показва наличие на дупликация в локус RBM11, 21q-cen и локус PRMT2 (HMT1), 21q, а индиректния ДНК анализ показва наличие на маркери 21-3, 21q22.3; 21-4, 21q21 и 21-6, 21q22.1, включващ критичния регион за синдром на Даун. Допълнителният материал е от дълго рамо на 21-ва хромозома, т.е. касае се за частична (?) тризомия 21, съответстващ на синдром на Даун.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резултатите от представените случаи показват, че някои хромозомни аберации могат да се установят не само при пациенти с отчетлив фенотип на специфична хромозомна болест, а и при такива с нехарактерна клинична симптоматика и че не винаги първоначално посочената диагноза съответства на крайната. В процеса на етиологично изясняване на деца с ясен или суспектен фенотип на хромозомна болест (клинико-генетична хетерогенност), приложението на молекулярно-генетичните методи е определящо.

ПЪРВИ КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ



Фиг. 1 а

НВВ, 7 дни, дете от втора, нормално протекла бременност, родено преждевременно (38 г.с.). По повод дискретен лицево дисморфизъм, вродена сърдечна аномалия (AV-дефект) и прогресираща хипотония е насочен с диагноза синдром на Даун за цитогенетичен анализ. Установи се кариотип 47,XY+mar в анализирания метафази, с неясен произход. (Фиг.1в) Цитогенетичният анализ на двамата родители показва нормален кариотип, което предполага de novo възникване на хромозомната аберация при детето. За идентификация на намерената допълнителна маркерна хромозома се проведе ДНК анализ чрез MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification), който установи дупликация в локус USP14 от късо рамо на 18-та хромозома (18p). Въз основа на този резултат се уточни, че се касае за частична тризомия 18 (18p), съответстващ на синдром на Едуардс. (Фиг. 1а, 1б)



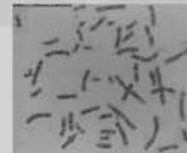
Фиг. 1 б



Фиг. 1 в

ТРЕТИ КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

ННД, 4 дни, от първа, нормално протекла бременност и раждане, с характерни белези за синдром на Даун - монголоиден фациес, единична четерипръстна бразда на лява ръка, халтава кожа, хипотония. Цитогенетичният анализ установи кариотип 46,XX,add(19)(p)(Фиг.3), показващ наличие на хромозомна болест, експресно изключващ броя на тризомия 21. Анализът при родителите установи нормален кариотип. Предвид устойчивата клинична диагноза и за идентификация на допълнителния материал се проведе и молекулярно-генетично изследване (индиректен ДНК анализ и MLPA). Индиректния ДНК анализ по хромозома 21 разкрива, че по маркери 21-1.1 в 21q11.11, 21-3 в 21q22.3, 21-2 в 21q22.3-ter и маркер 21-5 в 21q22.1 има данни за частична тризомия 21, а MLPA анализът за субтеломерни микроделеции и дупликации, потвърждава наличие на дупликация в локус PRMT2 (HMT1), 21q. Така се установи, че допълнителния материал е от дълго рамо на 21-ва хромозома, т.е. касае се за частична тризомия 21 и се потвърди първоначалната диагноза- синдром на Даун, свързан със специфичния фенотип на хромозомната болест.



Фиг. 3

Идиопатична Тромбоцитопенична Пурпура

Кондарева Р¹, Минков Т¹, Ставракев Т¹, Делчева АМ¹, Баталов З¹,
Христова Е²

¹ Кръжок по Социална медицина, Медицински университет – Пловдив

³ Катедра по Социална медицина и обществено здраве, Медицински университет – Пловдив

Въведение

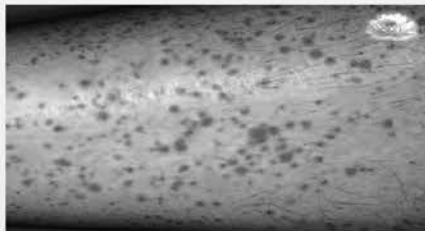
Идиопатичната, наречена още имунна, тромбоцитопенична пурпура (ИТП) е състояние на нарушение в хемостазата, характеризиращо се с тромбоцитопения с неизвестна етиология. Причина за развитието на имунна тромбоцитопения е имунен конфликт, в резултат от производството на аутоантитела или прекарана вирусна инфекция (например Epstein-Barr, варицела, морбили). В много от случаите състоянието е асимптоматично, но при анализ се установява понижено ниво на тромбоцитите, свързано с риск от масивни кръвозагуби при травма и дори спонтанно кървене. Различават се две клинични форми: остра и хронична ИТП.

Острата форма е характерна за детска възраст и е с най-голяма честота във възрастта между 2 и 6 години.

Хроничната форма се наблюдава обикновено при възрастни. Двата пола се засягат еднакво.

Диагнозата на ИТП се основава върху изключването на други причини за тромбоцитопения (медикаментозно предизвикана тромбоцитопения, фамилна тромбоцитопения, посттрансфузионна пурпура и вторична тромбоцитопения). Диференциалната диагноза включва медицинската история, физикални прегледи, кръвна биометрия, и периферна кръвна натривка.

Симптомите включват точковидни кръвоизливи, разположени несиметрично между тялото и крайниците. В редки случаи е възможно спонтанно отшумяване. Лечение е необходимо, когато броят на тромбоцитите спадне под 30 000. Бива медикаментозно – с кортикостероидни препарати или хирургично – спленектомия.



Непаллируема петехия, свързано с тромбоцитопения и коагулопатия; лезиите не конфигурират.

Материали и методи

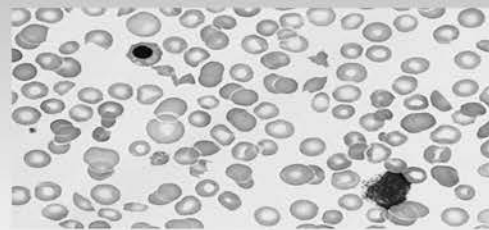
Представяме клиничен случай на 42-годишна жена, постъпваща за болнично лечение в увредено общо състояние, фебрилна, наличен астеноадинамичен синдром, персистиращи умора и безапетитие. Без история за хематологични проблеми в семейството и без предишни оплаквания от болка в гърдите, задух, хематурия.

Установяват се дребнопетнисти обриви по кожата на долните крайници, глутеално и по торса и гърдите. Палпира се увеличен черен дроб в размери 2,5-3 см под ребрената дъга. От останалия соматичен статус не се установяват патологични отклонения. Поради интензивния обрив, изразената астения и персистиращата висока температура е изследвана ПКК. Резултатите показват че тромбоцитите са понижени - 24.106/L. Наличната тромбоцитопения се преценя като идиопатична тромбоцитопенична пурпура, появила се в хода на тежко протичаща вирусна инфекция.

Резултати

Провежда се терапия с глюкокортикостероид – Urbason. На 4-тия ден броят на тромбоцитите се повишава стабилно. Хеморагичните обриви претърпяват обратно развитие, размерите на черния дроб се редуцират, апетитът се възстановява. Не се наблюдават кръвоизливи от вътрешните органи. Пациентката се дехоспитализира.

На контролният преглед след 14 дни, пациентката е в значително подобро общо състояние, без оплаквания. Соматичният статус е нормален, черният дроб се установява на 0,5 см под ребрената дъга.



Тромбоцитопения

Дискусия

За диференциране на идиопатичната тромбоцитопенична пурпура от съществено значение е снената анамнеза и правилно разчетените клинично-лабораторни показатели с цел да се избегне псевдотромбоцитопения.

Важно е да се идентифицират ключовите симптоми, за се установи дали тромбоцитопенията е остра или хронична.

- Лесно кървене
 - Петехии
 - Епистаксис
 - Кървене от венците
 - Гастроинтестинално или генитоуретрално кървене
- Ако анамнезата е без патологични особености трябва да се осведомим относно:

- Скорошен прием на нови лекарства
- Прием на хининови съединения дори пиене на тоник
- Налична инфекция предимно вирусна
- Налична бременност
- Налични ревматоидни заболявания
- Наличен малигнитет
- Скорошни хирургични операции или хемотрансфузии
- Скорошни пътувания зад граница напр. в страни където маларията се среща често

Повишената тромбоцитна секвестрация може да е симптом също на:

1. Чернодробна цироза – тромбоцитопенията е е дна от най-често развиващите се компликации
2. Малария – пациентите могат да имат спленомегалия с придружаваща тромбоцитопения
3. Първични малигнености на далака – лимфом на далака или болест на Хочкин локализирана в далака (без засягане на костния мозък) могат да се представят с тромбоцитопения и спленомегалия

Заклучение

ИТП обикновено е доброкачествено, самоограничаващо се заболяване. Използването на глюкокортикостероиди е от решаващо значение за бързото възстановяване на намаления брой тромбоцити.

Използвана литература:

1. http://publishing.arbilis.com/wp-content/uploads/2013/09/NIP_2012_2_9.pdf
2. Hamada M, Yasumoto S, Furue M et al. A case of varicella-as-associated thrombocytopenic purpura in adulthood. J Dermatol 2004; 31(6):477-9.
3. <http://medicine-bg.net/the-ancient-art-of-the-treatment/hematologiya/648-340>



Фето-фетален трансфузионен синдром – Кайн и Авел във феталната патология

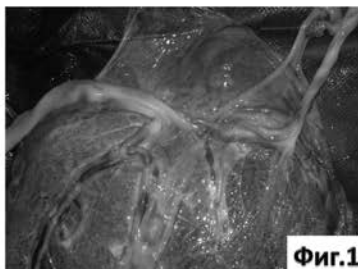
Русенов П¹ Николова С¹ Бачурска С²

1 Стажант-лекари, МФ, МУ- Пловдив

2 Катедра Обща и клинична патология, МУ- Пловдив

Въведение: Фетофеталния трансфузионен синдром (ФФТС) е рядка аномалия, с честота 1 на 35000 бременности. Характеризира се със съдова анастомоза между плацентите, и пълна или частична сърдечна агинезия при единия плод (1,2).

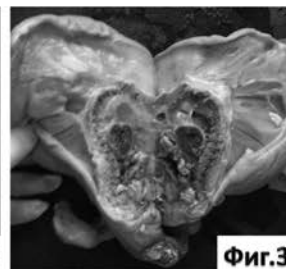
Клиничен случай: Жена на 29 г. с двуплодна (монохориати диамниати) бременност претърпява спешно секцио по повод на тежък хидрамнион. Установяват се два фетуса и плацента с артериална анастомоза помежду им (фиг.1). Единият близък е здрав и без видими малформации. Вторият (тегло 265 гр, дължина 27 см) е с полималформативен синдром. Горната част на тялото е с тотална агинезия, заместена от кистичен хигром. Долната част на трункуса е добре развита и е съставена от два долни крайника с 1 и 2 пръст (фиг.2). При обдукцията се откриват малформативен гръбначен стълб съставен от 18 прешлена, аномална сакрална кост, подковообразен бъбрек, единична надбъбречна жлеза, малротирани неразвити черва и анална атрезия (фиг. 3).



Фиг.1



Фиг.2



Фиг.3

Обсъждане: При ФФТС здравия близък-донор, изпълнява ролята на помпа и снабдява акардиалния близък-реципиент през артерио-артериалната или вено-венозната анастомоза в плацентата. Като резултат кръвотокът през умбиликалните съдове на реципиента е обърнат: оксигенираната кръв преминава през артерия, а деоксигенираната през вена. Това е причината за дисбаланс във феталното кръвообращение на реципиента. Долната част на тялото приема повече оксигенирана кръв, докато горната - почти изцяло десатурирана такава, следствие на което долната трункусна част е по-добре развитата, а торакалния и капиталния сегмент са неразвити или тежко малформативни(3). Леталитетът при реципиента е 100%.

Следните аномалии са докладвани при ФФТС: холопросенцефалия, парциална или тотална липса на черепен свод, липса или неразвити лицеви структури (ан- или микроофтальмия, цепки на усната и небцето), липса или рудиментарни долни крайници, диафрагмални дефекти, агинезия на вътрешни органи, атрезия на хранопровода, дефекти на предна коремна стена, асцит, едем на кожата, единична умбиликална артерия (75% от случаите) (1). Според съвременната класификация, настоящият случай е *acardius myelacephalus* (4) и демонстрира всички горепосочени аномалии.

Заклучение: Патологът трябва да познава това състояние, така че правилно да извършва аутопсията и подробно да докладва на клинициста с оглед родителите да могат да подготвят бъдещите си репродуктивни планове.

Библиография:

1. Steffensen TS, Gilbert-Barnes E, Spellacy W, Quintero RA. Placental Pathology in TRAP sequence: clinical and pathologic implications. *Fetal Pediatr Pathol*. 2008; (1): 13-29.
2. Hartge DR, Weichert J. Prenatal diagnosis and outcome of multiple pregnancies with reversed arterial perfusion (TRAPsequence). *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 286(1):81-88.
3. Levi CS, Lyons EA, Martel MJ. Sonography of multifetal pregnancy. In: Carol M Rumack, editors. *Diagnostic ultrasound*. Vol. 2. 3rd ed. Missouri: Elsevier Mosby; 2005. p. 1207-9.
4. Bianchi DW, Crombleholme TM, D'Alton ME, Malone FA, second edition - *Fetology: Diagnosis and Management of the Fetal Patient* McGraw Hill, New York, NY. 2010

Dextrocardia

Ставракев Т¹, Делчева АМ¹, Кондарева Р¹, Минков Т¹, Баталов З¹,
Христова Е²

¹ Кръжок по Социална медицина, Медицински университет – Пловдив

³ Катедра по Социална медицина и обществено здраве, Медицински университет – Пловдив

Въведение :

Декстрокардията е рядко генетично заболяване, което при нормална сърдечна функция е асимптоматично и често се диагностицира случайно. Характеризира се с изместване на сърцето към дясната половина на гръдния кош с преориентация на оста му надясно и надолу. Причинява се от фактори, специфични за сърцето и няма отношение с други екстракардиални аномалии. Наблюдава се разнообразна органна анатомия и най-често е съпътствана от други вродени малформации като дефекти в междупредсърдните и междукамерните прегради, дефекти в пулмоналната артерия, както и еднокамерно сърце. Различават се форми на изолирана декстрокардия със situs solitus (1:30 000), както и със situs inversus (1:10 000), при която освен сърцето и основните кръвоносни съдове черният дроб и далакът се намират на противоположната страна на тялото (Фиг.1). Понякога анатомичен дефект в белите дробове, корема или гърдите може да доведе до това състояние. В този случай е вероятно да се наблюдава дисфункция на сърцето (heterotaxy синдром). Някои хора с изолирана декстрокардия имат повишен риск от белодробни инфекции, инфекции на синусите или пневмония.

Клиничен случай :

Представяме случай на 53-годишен мъж, който през последните 2 години е имал кратки епизоди на колапс и пресинкоп при извършване на ежедневните дейности с влошаване на симптомите. Пациентът е пушач, консумира алкохол и води заседнал начин на живот. Общопрактикуващият му лекар чрез ЕКГ е установил синусова брадикардия (сърдечна честота 39 удара в минута), отклонение на електрическата ос на дясно и десен бедрен блок (Фиг. 2). 24-часов холтер мониторинг показва среден пулс от 37 удара в минута (минимум 25 и максимум 81 удара в минута с наличие на екстрасистоли), синусов ритъм с епизоди на ритъм от AV съединението, AV провеждането е нормално. Изследванията показват 11,596 сърдечни паузи по-дълги от 2 секунди, редки и изолирани мономорфни камерни екстрасистоли и кратки епизоди на непродължителна камерна тахикардия. Поради съмнение за болест на синусовия възел, пациентът е бил насочен към кардиолог. Чрез трансторакална ехокардиография е установена dextrocardia със situs inversus (Фиг. 3). Наблюдават се трабекулации на лявата камера, умерена лявокамерна диастолна дисфункция със запазена систолна функция, лявото предсърдие е уголемено (57мм), лекостепенна митрална регургитация.

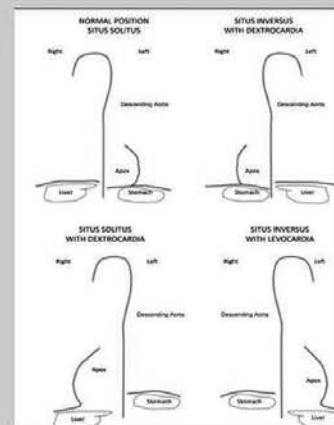
За диагностично уточняване на кардиомиопатията са направени MRI и късно контрастиране с гадолиний. Освен потвърждаване на декстрокардията се установи леко увеличаване на лявокамерна кухина вследствие на ексцентричните трабекулации в средни и апикални сегменти. Не се установиха признаци на рестрикция, тромби или перикардно засягане. Не се установиха инфарктирани зони или фиброза след контрастирането.

Терапия:

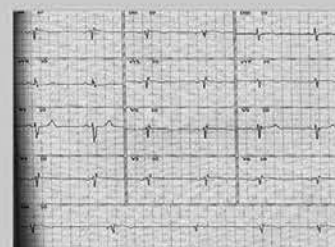
Постави се кардиовентерен дефибрилатор (CD) като 4 месеца след това пациентът получи дълбока венозна тромбоза на горния ляв крайник, която се лекува с антикоагуланти. Асимптоматичен е, с постоянно предсърдно пейсиране без продължителни камерни аритмии. Като терапия получава Амиодарон 200 мг и Аспирин 100 мг.

Използвана литература:

1. Cleveland M. Situs inversus viscerum: anatomic study. Arch Surg. 1926;13:343–343.
2. Oechslin E, Jenni R. Left ventricular non-compaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? . Eur Heart J. 2011;32(12):1446–1456. [PubMed]
3. Grattan MJ, Buffo-Sequeira I, Fortier M, Pepelassis D. Biventricular noncompaction in a patient with dextrocardia/dextroversion diagnosed with cardiac magnetic resonance imaging. Can J Cardiol. 2009;25(9):e335–e336. [PMC free article] [PubMed]



Фиг.1



Фиг.2



Фиг.3

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА РАЗСТРОЙСТВАТА ОТ АУТИСТИЧНИЯ СПЕКТЪР В БЪЛГАРИЯ – ПРЕДВАРИТЕЛНИ РЕЗУЛТАТИ ОТ СКРИНИНГОВО ПРОУЧВАНЕ

Дечева Г1,2, Велинова М2, Радева Н1, Йорданова-Козарева Р3,4, Попов Н5, Попова Е2,
Симеонова Р6, Енева Е2, Митева-Катранджиева Ц2,7, Искров Г2,7, Стефанов Р2,7

1 Студент, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив; 2 Институт по редки болести, Пловдив; 3 Клиника по Детски и генетични заболявания, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив; 4 Катедра по Педиатрия и медицинска генетика, Медицински университет – Пловдив; 5 Държавна психиатрична болница – Пазарджик; 6 Медицински център „Раредис“, Пловдив; 7 Катедра по Социална медицина и обществено здраве, Медицински университет – Пловдив



Въведение

- ✓ Разстройствата от аутистичния спектър (РАС) представляват **нарушения в нервно-психичното развитие**, характеризиращи се с липса на емоционална и социална съответност при социалната комуникация и повтарящи се, стереотипни модели на поведение и интереси
- ✓ Честота – **6 на 1 000 души в ЕС** (от 3 до 5 пъти по-често при момчетата)

За проекта

„Разстройства от аутистичния спектър в Европа“ (ASDEU) има за цел да повиши медицинските и здравни познания за аутизма на европейско ниво. Проектът се стреми да подкрепи и подобри грижите за хората с РАС, и техните семейства. ASDEU е научно проучване, което ще събира, анализира и споделя нови знания за честотата и последствията от РАС в Европейския съюз.

Начало на проекта: 01/02/2015
Край на проекта: 01/02/2018

Методология

I етап

- ✓ Избор на регион за провеждане на проучването
- ✓ Получаване на одобрение от **Регионален инспекторат по образованието и Етична комисия**
- ✓ Изграждане на научно-изследователски екип от специалисти

II етап

Последователно изследване на единиците на наблюдение чрез два въпросника – **Teacher Nomination Form*** и **Social Communication Questionnaire Lifetime, SCQ-Lifetime****

III етап

- ✓ Деца с резултат от над 15 точки по SCQ – Lifetime се изследват по диагностични методи **ADOS-2** и **ADI-R** и стандартизирани психометрични тестове
- ✓ Окончателна диагноза се поставя след подробен анализ на резултатите на наблюдаваното дете от мултидисциплинарен екип

*TNF е въпросник, който се попълва от **класни ръководители**. Въз основа на своите впечатления те номинират до 4 деца със suspectно поведение и до 4 деца за контролна група от всеки учебен клас.

SCQ-Lifetime е въпросник, който се попълва от **родители. Съдържа 20 въпроса за развитието на детето през ранната му възраст между 3-6 години и 20 въпроса за поведението му през към момента на попълване.

Целева група

- ✓ Епидемиологично проучване се осъществява във всички училища на територията на Община Пловдив
- ✓ Приблизителният обхват е в рамките на **8-10 хиляди ученици от 53 училища (държавни, общински, частни, помощни)**
- ✓ Изследваната група са ученици на възраст **между 7 и 9 години** към 2016 г.

Държави, участващи в ASDEU



Училища в Пловдив



Резултати до момента

- ✓ Събрани са **180 TNF** въпросници, с **275 номинирани ученици** (suspectни и контролна група)
- ✓ Събрани са **111 SCQ-Lifetime** въпросници
- ✓ **44% от училищата** в Пловдив се включиха в проекта
- ✓ **40% от родителите** попълниха SCQ – Lifetime въпросника (51% от родителите на номинирани контроли и 28% от родителите на номинирани suspectни случаи)
- ✓ 24 деца са получили над 15 точки по SCQ – Lifetime и ще бъдат включени във втория етап на проучването, към тях се добавят още 6 деца с данни за диагноза РАС за допълнително изследване

ASDEU се финансира от Европейския съюз, договор № DG-SANTÉ/2014/C2/035.

Източници

1. Световна здравна организация. Международна статистическа класификация на болестите и проблемите, свързани със здравето, Десета ревизия, 2003. Том I (част 1):438.
2. Williams JG, Higgins JP, Brayne CE. Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders. Arch Dis Child. 2006 Jan;91(1):8-15.
3. ASDEU Protocol Prevalence Study, 2015.

Рядък случай на дупликация Хq27.3q28 съчетан с делеция Yq11.223q12

Иванов, Х.¹, Кръстев Ц.^{1,2}, Грозданова Л.², Въжарова Р.^{3,4}, Андонова С.⁵, Бичев С.⁵, Савов А.⁵, Стоянова В.^{1,2}

¹ Медицински Университет Пловдив, Катедра Педиатрия и медицинска генетика, Пловдив

² УМБАЛ „Св. Георги“ Пловдив

³ Катедра по биология, медицинска генетика и микробиология, Медицински факултет, Софийски университет “Св. Климент Охридски”

⁴ СБАЛГАР “Д-р Мазини”, Генетична лаборатория, София

⁵ Национална генетична лаборатория, СБАЛАГ “Майчини дом”, Медицински университет София

Въведение:

Хq27.3-q28 дупликационният синдром е наскоро описан синдром, характеризира се с нисък ръст, хипогонадизъм, изоставяне в развитието и лицеви дисморфизъм. За първи път клинично и молекулярно генетично е описан при трима мъже от едно семейство.

Материали и методи:

Клинично описание:

Анамнеза: Касае се за момче на 8 мес., от втора нормално протекла, желана бременност, фамилно необременено, с глобално изоставяне в развитието, лицеви дисморфизъм, мускулна хипотония и крипторхизъм.

Фамилна анамнеза: първата бременност е завършила със спонтанен аборт в 2-ри лунарен месец, родителите са здрави, няма данни за родственици с интелектуален дефицит.

От статуса: ръст – 68 см, тегло – 8 кг, обиколка на главата – 43 см., широк гръден кош, хипопластичен скротум, дустран крипторхизъм, къси длани, оток по дорзалната повърхност на стъпалата, генерализирана мускулна хипотония.

Лицеви дисморфизъм: микроцефална конфигурация на главата, “куклунско” лице, тясно окомено чело, арковидни вежди, монголоидни очни цепки, малък чип, седловиден нос с антевертирани ноздри, малка уста, готическо небце, къс врат

Проведени изследвания:

Цитогенетичен анализ на лимфоцити, последван от молекулярно кариотипиране.

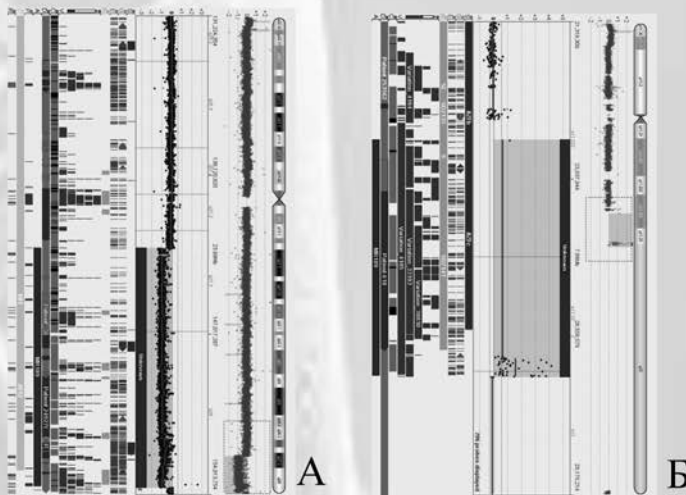
При родителите е проведен цитогенетичен анализ.

ДНК анализ за Y микроделеции.

aCGH анализ с общ брой олигонуклеотидни сонди – 965675; контролни сонди 2841; средна гъстота – 2,5 kb; резолюция – 10 kb. Локализацията на сондите е според hg18/NCBI36



Фиг. 1. Фенотип на пробанда.



Фиг. 2. Графично представяне на X-хромозома(А) и Y-хромозома(Б) при aCGH

Резултати:

Цитогенетичният анализ на лимфоцитни култури на пробанда показва 46,XYq-. При бащата се установи мозаичен кариотип - 46, XY/47,XYУ (20%/80%). Майката е с нормален кариотип.

ДНК анализ за Y-микроделеции на пробанда установи делеция на локус AZFc (sY254 и sY255);

Молекулярното кариотипиране, чрез aCGH, показва дупликация в дългото рамо на X хромозома и делеция в дългото рамо на Y хромозома: агХq27.3q28(142,736,960-154,581,660)x4 и агYq11.223q12(23,283,285-27,211,238)x0.

Дискусия:

Частичните дупликации на дългото рамо на X-хромозома са редки и са описани главно при мъже с тежко умствено изоставяне и забавяне в развитието. Дупликациите водят до функционална дизомия, увеличение в генната доза и до необичаен фенотип. Няколко от дублираните гени биха обяснили наблюдавания фенотип на пробанда. Установено е, че дупликацията на *MESP2* причинява тежка умствена изостаналост, свързана с прогресивна спастичност, аксиална и лицева хипотония и епилепсия. *FMR1* и *FMR2* гените са свързани с FRAXA и FRAXE синдроми, *IDS* gena е отговорен за синдрома на Хънтър и gena *MTM1* за X-свързана миотубуларна миопатия. Остава дискусативно доколко наблюдавания фенотип при пациента се дължи на функционалната дизомия на някои от тези гени, на нарушаване на gena в точките на разкъсване на дупликацията или на позиционен ефект. Допълнително при пробанда се установи и делеция в AZFc локуса на Y хромозома. Тази находка не е свързана с наблюдавания фенотип, но ще доведе до азооспермия.

Заключение:

Представеният случай потвърждава, че при всички пациенти с лицеви дисморфизъм съчетан с глобално изоставяне в развитието са показани ранна и компетентна генетична консултация и назначаване на подходящо генетично изследване.

Рядък случай на пациент с делеция 10p13

Иванов Х.¹, Кръстев Ц.^{1,2}, Грозданова Л.², Кръстева М.^{1,3}, Стоянова В.^{1,2}

1. Медицински Университет Пловдив, Катедра Педиатрия и медицинска генетика, Пловдив
2. УМБАЛ „Св. Георги“ Пловдив
3. Медицински Университет Пловдив, Катедра Акушерство и гинекология, Пловдив

Увод

Делеции в късото рамо на 10^{та} хромозома са много редки хромозомни аберации. Клиничните симптоми се дължат на хаплоинсуфициенция на гени, разположени в непосредствена близост един до друг. За първи път пациент с монозоμία по късо рамо на десета хромозома е описан през 1970г., като от тогава има описани около 45 случая. При делеция 10p се наблюдава краниофациален дисморфизъм, вродени сърдечни малформации, бъбречни и везикуретерани аномалии и изоставане в развитието.

Клиничен случай

Пробандът е новородено момиче от трета бременност, родено в 36 гест. седмица чрез секцио поради отлепване на плацентата. Тегло - 2230 гр, ръст -46 см, обиколка на главата 32 см., без данни за перинатална асфиксия..

Фамилна анамнеза:

Родителите са здрави. Първата бременност е прекъсната в VI лунарен месец поради ехографски данни за тежка спина бифида. От втората бременност имат здраво момиче.

Обективно:

Наблюдава се: брахицефална конфигурация на главата, изпъкнало чело, тесни очни цепки, малък нос, дълъг груб филтрум, ниско разположени и деформирани ушни миди, високо небце, къс и широк врат, раздалечени хипопластични мамели, хлътване в опашната кост, завършващо съяло (фигура 1). Генерализирана хипотония, ДС - везикуларно дишане, ССС – ритмична сърдечна дейност, ясни тонове без шумове. Корем мек, неболезнен без данни за хепатоспленомегалия. Полови органи – женски тип.



Фигура 1. Фенотип на пробанда

Проведени изследвания:

Проведен е хромозомен анализ на лимфоцити от периферна кръв. Цитогенетичният анализ на пробанда показва наличие на делеция на късото рамо на 10 хромозома – обхващаща региона от дента p13 до pter - 46,XX, del(10)(p13) във всички изследвани метафазни пластинки (фигура 2). Родителите отказаха цитогенетично изследване.



Фигура 2. кариотип на пробанда

Дискусия

Фенотипната изява зависи от позицията и големината на делетирания участък в късото рамо на 10 хромозома, като клиничните прояви варират от глухота, при делеции в крайния дистален региона на късото рамо (10p15) до по-широк спектър от симптоми като изоставане в развитието, дисморфизъм, сърдечни и бъбречни малформации при делеции в проксималните региони (10p12, p13, p14). В 10p14 е разположен гена GATA3, който е свързан с HDR (хипопаратиродизъм, глухота и бъбречни аномалии) синдрома. В p13-p14 се намира DGCR2 региона, свързан с развитие на сърцето и T-клетъчния имунитет. При пробанда се наблюдава терминална делеция от 10p13.

Растеж: При пациенти с делеция 10p13 се наблюдава изоставане в физическото развитие и пропорционален нисък ръст.

Хранене: Обикновено пациентите с наблюдаваната делеция имат проблеми с храненето, като те могат да се изразяват с нарушена координация между сучене и гълтане, лесна уморяемост по време на сучене. Възможен е и рефлукс.

Моторно развитие: Обикновено се очаква изоставане в моторното развитие, като мускулната хипотонията персистира.

Умствено развитие: Децата с делеция 10p13 обикновено имат когнитивни дефицити и се нуждаят от ресурсни учители.

HDR синдром(синдром на Barakat) : се дължи на загуба (хеплоинсуфициенция) или нарушение на GATA3 гена. Наблюдава се поне един от трите симптома: хипопаратиродизъм, глухота и бъбречни аномалии. Липсата или мутации в GATA3 може да наруши развитието на парашитовидните жлези или да доведе до пълна липса на жлезите, което води до хипопаратиродизъм и хипокалциемия. Причината за загубата на слуха е кохлеарна дегенерация. Бъбречните и везикуретерани аномалии могат да се извият с хипопластични бъбреци, липсващ бъбрек, хидронефроза, везикуретерален рефлукс.

Наличието на делеция 10p13 при нашия пациент изисква периодични проследявания на слуха, бъбречния, сърдечния и имунния статус.

Заклучение

Представеният случай потвърждава, че при всички случаи на дисморфизъм, съчетан с изоставане в развитието са показани ранна и компетентна генетична консултация и назначаване на подходящо генетично изследване.

Uterus myomatosus leiomyoma nascent permagnum, водещ до sterilitas primaria et anaemia secundaria ferripriva

Ставракев Т¹, Делчева АМ¹, Кондарева Р¹, Минков Т¹, Баталов З¹,
Ставракев Г², Анави Б², Христова Е³

¹ Кръжок по Социална медицина, Медицински университет – Пловдив

² СБАЛАГ „Торакс – Д-р Сава Бояджиев“, Пловдив

³ Катедра по Социална медицина и обществено здраве, Медицински университет – Пловдив

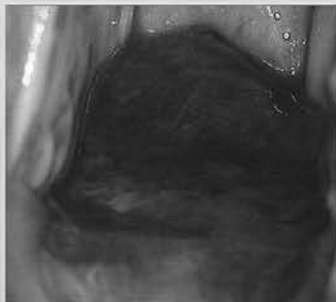
Въведение :

Миомата е доброкачествено новообразувание на маточната мускулатура. Засяга жени във фертилна възраст и често налага оперативно лечение. Точната му генеза все още не е напълно известна. Етиологията на тумора не е известна. Знае се, че миомата е хормонозависим тумор, за чийто растеж е необходимо наличие на увеличени нива на естроген. Развива се често при жени с наднормено тегло, хипертония и мастопатия. Често се наблюдава комбиниране с ендометриоза и поликистоза на яйчниците.

Установено е, че туморът нараства при естрогенна терапия и бременност и намалява в менопаузата. Миомите не са инертни, много често в тях се откриват рецептори за простагландини, окситоцин, различни ензими, а някои могат дори да произвеждат еритропоетин. Измененията представляват възли от различна големина, произхождащи от миометриума на матката. В зависимост от разположението си се делят на интрамурални, субсерозни и субмукозни. Могат да се класифицират и като цервикални, интралигаментарни (разположени в широката връзка), педикуларни (разположени на краче). Най-често миомите са разположени в тялото на матката, а най-рядко в шийката, кръглите връзки, лабиите. Микроскопски миомата представлява снопчета от гладкомускулна тъкан, които са безразборно подредени сред съединителна тъкан.

Клиничен случай :

Представяме ви рядък случай на 41-годишна жена, нераждала, с установен първичен стерилитет и чести аномални генитални кръвотечения, довели до тежък анемичен синдром. От една година с редовна, обилна, продължителна и болезнена менструация със съсиреци, с персистираща вторична желязодефицитна анемия. Лекувана периодично с хормонална гестагенна терапия, прекарала нефролитиаза с последваща двустранна литотрипсия. Пациентката в продължение на осем години е пропускала профилактичните гинекологични прегледи. В началото на месец юни 2016 е лекувана в хематологично отделение и е проведено хемотранфузионно лечение, поради установена тежка желязодефицитна анемия (Hb 68). При последващ гинекологичен преглед се установява миоматозно уголемена матка за м.л. 4 и съмнение за ендометриална полипоза. След направено пробно абразиво е установена псевдо-децидуализация на ендометриума, вероятно поради предшестващото хормонално гестагенно лечение. Поради персистиращия тежък анемичен синдром е назначена антианемична терапия като предоперативна подготовка за последваща тотална хистеректомия. В началото на месец юли 2016г. в процеса на предоперативно лечение започва аномално генитално кръвене като при гинекологичния преглед се установява голяма израждаща се синкаво-червена полипозна формация, изпълваща цялото влагалище и излизаща от цервикалния канал на широка основа. След повторна хемотранфузия се пристъпва към тотална хистеректомия без аднексите. In situ се установява миоматозно уголемена матка колкото м.л. 4 със множество интрамурални и субсерозни възли. След отстраняване на матката и отваряне на маточната кухина се визуализира голяма полипозна формация произлизаща от вероятен субмукозен хиалинизиран миомен възел с разкъсана капсула, излизаща на около 10 см извън порцията със тъмно-мораво червен към синкаво-син цвят.



Макроскопски изглед от влагалището - снимковият материал е направен с видеокопоскоп



Хистология :

Голяма миоматозна матка със 7-8 възела до 3-4 cm в диаметър, на всички нива в маточната стена. Порцио: б.о. Гладък кавум. При сагитален срез във фундуса се намира добре отграничен снопчест розов възел, от който в кавума пролабира огромна полипоидна жилава синкава маса със съвършено гладки стени, без разязвяване или синехии с допирния ендометриум. Тя има форма на гигантска "чушка" (10 x 3 x 4 cm), чийто връх пролабира през разширения орифициум на цервикалния канал.

Остатъчният миометриум във фундуса е изтънен до 5 mm, но без видима инфилтрация в него. Не се констатират изменения по серозата на матката.

Порцио: Хроничен цервицит, овуле Наботи.

Множествени лейомиомни възли.

Полип: Екзофитната му част е изградена от хиалинизирана тъкан с нисък целуларитет. Тя е добре васкуларизирана, с множествени дребноогнищни кръвоизливи - структура на хиалинизиран лейомиом. Основният възел, от който изхожда тази маса е също частично хиалинизиран, а в дълбочина - със структура на целуларен лейомиом, без патологични митози и инфилтративни прояви. Подлежащият миометриум е добре отграничен, атрофичен.

Лечение : След предоперативна хемотранфузия за коригиране на тежкия анемичен синдром е направена тотална лапарохистеректомия без аднексите, поради младата възраст и видимо нормалните яйчници. Жената е изписана в добро общо състояние с назначена антианемична терапия и препоръка за контролно изследване на ПКК и сер. Fe и ЖСК. Прилага се снимков материал преди и след операцията

Импозантна литература:

1. Haemorrhage due to a large submucosal nonpedunculated uterine leiomyoma: A case report and review of the literature. Clin Exp Obstet Gynaecol. 2003; 30:156-8.
2. Gotan A, Zachalka N, Lurie S, Sagiv R, Gleizerman M. Vaginal removal of prolapsed pedunculated submucous myoma: a short, simple, and definitive procedure with minimal morbidity. Arch Gynecol Obstet. 2004; Epub ahead of print
3. Lefebvre G, Vilos G, Allaire C, Jeffrey J, Arneja J, Birch C, Fortier M, Wagner MS. The management of uterine leiomyomas. J Obstet Gynaecol Can. 2003; 25:396-418; quiz 419-22.

МИКРОДЕЛЕЦИЯ НА 22 ХРОМОЗОМА (22Q11.2) – СИНДРОМ НА DIGEORGE



Китова Т¹, Амалиев Г², Тенев А³, Милков Д³, Учикова Е²¹
Катедра по Анатомия, хистология и ембриология, Медицински университет – Пловдив
2 Клиника по Акушерство и гинекология, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив
3 Медицински университет – Пловдив

Целта на настоящото проучване е да бъде представена редката микроделеция на 22 хромозома (22q11.2) – Ди Джордж (DiGeorge) синдром, диагностициран у фетус, в Клиниката по акушерство и гинекология при УМБАЛ „Св. Георги“. Той представлява аномалия на четвъртата хризна дъга и нейните деривати – трето и четвърто фарингеално дъбоче и вродена тимусна хипоплазия. Описан е за първи път от Angelo DiGeorge през 1965 г. До сега са описани около 200 случая. Установени са редица фенотипни характеристики – липсваща хипоплазия, вариабелен ход на дясна субклавиална, тетралогия на Фало, мултикестивна дисплазия на бъбрека и аномалия на телата на прешлените. Синдромът Ди Джордж е диагностициран чрез пренатално морфологично ехографско и генетично изследване, и фетална аутопсия след терапевтичен аборт. Заключение: Преставеният случай е доказателство за трудностите при поставяне на диагнозата и значението на генетичната консултативна за перективата при следваща бременост. Диагнозата Ди Джордж синдром може да бъде поставена единствено чрез комплексен мултидисциплинарен анализ, чийто последен етап е фетопатологична аутопсия. Корелацията между пренатална и постнатална диагностика, е ключът за прогноза за риска на следващите бременности и деца в семейството.

Въведение

Синдромът на DiGeorge може да възникне при нарушение на процесите на ранната ембриогенеза и неправилната миграция на клетките на нервните гръбци. Той представлява аномалия на четвъртата хризна дъга и нейните деривати – трето и четвърто фарингеално дъбоче и вродена тимусна хипоплазия. Описан е за първи път от Angelo DiGeorge през 1965 г. До сега са описани около 200 случая, но поради вариабелността на симптомите, поставянето на диагнозата остава все още трудна. Синдромът DiGeorge представлява микроделеция на 22 хромозома (22q11.2), водеща до изоставане в умственото развитие, а у възрастни пациенти може да доведе до шизофрения. Има доказателства, че точковите мутации в гена на TBX1, също могат да причинят заболяването. Хипоинсулинизацията на гена TBX е отговорен за повечето физически малаформации. Макар и рядка генетична болест, микроделецията може да има различни фенотипи: Velocardiofacial синдром (VCF), описан за първи път от R. Spritzlen (1978-), Такаво syndrome, наричан още коно-трупикален синдром, засягащ аортата и трупика пълнонавис, DiGeorge синдром, тимусна аплазия или хипоплазия, синдром на хипокалциемия, аномалия на лицевото. Акронимът CATCH22 обединява групата от сърдечни аномалии, аномалии на лицевото, хипоплазия на тимуса, небцова цепка, хипокалциемия. Целта на настоящото проучване е да бъде представен редкият DiGeorge синдром и нови фенотипни характеристики диагностицирани у фетус в Клиниката по акушерство и гинекология при УМБАЛ „Св. Георги“ - Пловдив.

Материал и метод

Фетус получен след терапевтичен аборт на трета поредна бременност в 24 гестационна седмица от 28 годишна майка с „0“ положителна кръвна група, която преди това е имала два аборта по желание. Жената отрича предни навизи, но е проведена суплементация с фолиева киселина 0.4 мг в периконцептуалния период. Бащата е на 28 години и има диагностицирана сърдечна аномалия.

Пренаталното ехографско изследване на фетуса установява силно дилатирани корем, сърдечна аномалия, хипоплазия на трупика пълнонавис и хипоплазия на тимусната жлеза. Последващото изследване с флуоресцентна ин ситу хибридизация диагностицира микроделеция на 22q11.2 хромозома.

Осъществена е обзора рентгенография, последвана от аутопсия на фетуса. И двете са реализирани веднага след експулсията на плода без консервация – свеж фетус; а изследването на мозъка след консервация с 10 % формалин за период от три месеца. Внет е биохимичен материал за хистологично изследване от всички вътрешни органи и патологични находки. Направен е снимков материал на макроскопските и микроскопски находки.

Резултати

Аутопсията на фетуса от женски пол с тегло 530 г и 30 см дължина установява липсваща дисморфия с микрострептичност, хипертрофия на ниско заложени и неправилно оформени ушни миди, микростомия, малки крила на ноздрите на вършината нос. Изследването на небето установява висока твърда небце и проза на мекото небце – хипоплазия. Макрокрания, бледа кожа на тялото без акроаноза.

След отварянето на гръдната кука се установи хипоплазия на тимуса, (тегло 0.9 г.), както и хипоплазия на парашитовидните жлези. Хипопластичният кортекс на тимуса е много тънка хипоцелуларна структура резултат от лимфодиа деплация и апоптоза. (Фигура 1). Надлице са вакуолизация на стромата, епителни клетки, макрофаги и хистиоцити. Белият дроб е с неправилна дроблация (по три лоба от всяка страна), а перикардната торбичка е изпълнена със серозен секрет. Изследването на сърцето показва хипопластичен трупика пълнонавис, хипертрофия на дясна камера на сърцето, междукамерен дефект на мембранозната част на преградата и издъсна аорта. Кона-трупикалната аномалия бе диагностицирана като тетралогия на Фало. Установени биха множество аномалии на големите съдове на сърцето: хипоплазия на трупика пълнонавис, агенезия на трупика брахиоцефаликус, вариация на ретро-еозагитално разположение на дясната субклавиална артерия, явяваща се първи клон на аортната дъга дясна каротидна артерия излизаща като самостоятелен втори клон от аортната дъга и (Фигура 2).

Оварията на коремната кука визуализира хепатомегалия, добавяща слежка и агенезия на лявата артерия умбиликална. Двата бъбрека са с различен размер, като лявият е значително по-голям с макроскопски видими кисти, изпълнени с течност. Макроскопското и микроскопското изследвания доказват двустранна бъбречна поликистозна дисплазия. (Фигура 3).

Maya I, Kahana S, Yeshaya J, Tenne T, Yacobson S, Agmon-Fishman I, Cohen-Vig I, Levi A, Reinstein E, Basel-Vanagaitis L, Sharony R. Chromosomal microarray analysis in fetuses with aberrant right subclavian artery. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016 Apr 10. doi: 10.1002/uog.15935.
Jung Min Ko. Genetic Syndromes associated with Congenital Heart Disease. Korean Circ J. 2015 Sep; 45(9): 357-361.
Noel AC, Pelluad F, Delezoide AL, et al. Fetal phenotype associated with the 22q11 deletion. Am J Med Genet A. 2014;16(11):2724-2731.
Kitsiou-Tzeli S, Koliakaki A, Fryssira H, et al. Detection of 22q11.2 deletion among 139 patients with Di George/velocardiofacial syndrome features. In Vivo. 2004;18(5):603-608.



Фигура 1. Тимус. Хипопластичен кортекс. И&Е, 10x10



Фигура 2. Ретро-еозагитално разположение на а. Subclavia dextra



Фигура 3. Бъбречна поликистозна дисплазия



Фигура 4. Рентгенография. Хипотична снимка на телата на прешлените

Фигура 5. Тетралогия на Фало



Фигура 6. Черепна основа.

Хипоплазия на структурите на мозъка



Фигура 7. Мозък. Хипоплазия на хипоталамична област



Фигура 8. Сакитален и коронарен срез на мозъка. Калцификация в базалните ядра на мозъка



Фигура 9. Макроскопски вид на бъбреците. Поликистозна дисплазия

Изследване на мозъка. Макроскопското изследване установява наличие на калцификати в базалните ядра, хиперплазия на хипоталамичната област и хипофизата.

Рентгенологично изследване на скелета установи хиподенсно засягане на средната част на телата на прешлените особено подчертано в торакална и лумбална област. (Фигура 4) Фетопатологичната аутопсия потвърждава диагнозата Ди Джордж синдром.

Обсъждане

Честотата на DiGeorge синдрома варира от 1 на 2,000 до 1 на 7,000 новородени. При пациентите с 22q11.2 делеция обикновено се откриват микроретрогнатия, издължено лице, висока и широка конфигурация на главата, къси клепачни фисури, малки зъби, паднал ъгъл на устата, къс филтрум, деформирани уши, хипертрофия. В настоящия случай всички симптоми на липсваща дисморфия и велокардиофациална инсуфициенция са наличие.

Характерни за синдрома на Ди Джордж са хипоплазията или аплазията на тимуса и парашитовидните жлези, които са причина за имулен дефицит и хипокалциемия и се наблюдават при 75 % от засегнатите. В представения от нас случай тимусната аплазия е открита още при ехографско изследване. Хипоплазията на парашитовидната жлеза и на тимуса е дефицит на Т лимфоцитите е доказан след хистологичното изследване.

Сърдечните аномалии имат честота 26%. При нашия случай е наличие ретроезофагичен ход на дясната а. субклавиална и тетралогия на Фало. Вариациите на клоновете на аортната дъга са типични за синдрома на четвъртата хризна дъга. Аберантна субклавиална съществува при тризисии 21,18, полималформативни синдроми, небцови цепки, но според Мауа съществува в около 25 % от случаите с Ди Джордж синдром.

Тетралогията на Фало (Fallo) представлява 20% от сърдечните аномалии и е главната причина за голяма смъртност. Аномалията на сърцето е животоотстрашаване и би изисквала хирургична намеса в неонаталния период или ранна детска възраст.

Бъбречни аномалии, като дисплазия, обструктивна пиело-каликсис, и везико-уретерален рефлукс се наблюдават в 30% от засегнатите, докато мултикистичната дисплазия на бъбрека, обаче е описана сравнително рядко. В нашия случай тя е част от фенотипните характеристики на синдрома и е първа патологична находка в процеса на диагностициране на синдрома.

Формални представени Ди Джордж синдром се наблюдават редица фенотипни характеристики – липсва дисморфия, тимусна хипоплазия, вариабелен ход на дясна субклавиална, тетралогия на Фало и мултикистична дисплазия на бъбрека и аномалия на телата на прешлените. Синдромът е диагностициран, чрез пренатално морфологично ехографско и генетично изследване, и фетална аутопсия след терапевтичен аборт.

Важно е събирането на фамилен анамнез от родословното дърво. Делецията засяга аутозоми - дъното рамо на хромозома 22. Чрез прилагане на FISH хибридизация, е установено, че около 90% от пациентите със синдрома на DiGeorge и VCFs имат делеция на 22q11 хромозома. Колкото мутирацията не е "de novo", а е доминантна, вероятността за рекурентен риск е с вероятност 50%. Важно е да се знае, че резултатите от предшни бременности не влияят на следващите. При съмнение за унаследяване родителите трябва да бъдат тествани за делецията на хромозома 22, чрез кръвна проба, и теста FISH хибридизация.

Изследванията показват, че в 90% микроделецията възниква "de novo", но при останалите 10% тя се унаследява и трябва да се търси при родителите и в родословното дърво. Делецията се счита че е аутозодно доминантна, защото и само едно копие на хромозома 22 във всяка клетка е достатъчно да даде симптоматика. Най често възниква спорадично в процеса на зреење на репродуктивните клетки или в ранното ембрионално развитие. Засегнатите имат опашкавина и затова те могат да предадат мутацията на децата си.

Преставеният от нас случай е доказателство за това, колко трудно е поставянето на диагнозата от една страна, а от друга страна колко важна е тя за генетичната консултативна и акушерската перспектива за следваща бременост.

Заключение

Преставеният случай е доказателство за трудностите при поставяне на диагнозата и значението на генетичната консултативна за перективата за следваща бременост. Диагнозата Ди Джордж синдром може да бъде поставена единствено, чрез комплексен мултидисциплинарен анализ, чийто последен етап е фетопатологична аутопсия. Корелацията между пренатална и постнатална диагностика, е ключът за прогноза за риска на следващите бременности и деца в семейството.

ПРОЦЕС НА ИЗЯСНЯВАНЕ ДИАГНОЗАТА НА ДЕТЕ С НЕКЛАСИФИЦИРАН ДИСМОРФИЧЕН СИНДРОМ

Стоянова М.¹, Хачмериян М.¹, Цветкова М.1, Бичев Ст.2, Клопоски Е.³, Стоянов В. 4, Константинова Д.¹, Ангелова Л.¹

¹ Катедра по Медицинска генетика, Медицински университет - Варна
² Национална генетична лаборатория - София
³ Институт по Човешка генетика - Вюрцбург, Германия
⁴ Катедра по Педиатрия, Медицински университет - Варна



ВЪВЕДЕНИЕ

Уточняването на диагнозата на деца с неясни дисморфични и полималформативни синдроми най-често е продължителен и труден процес. В много случаи е необходимо извършване на различни по вид генетични изследвания в многостъпален процес на диагностично търсене, интерпретация на резултатите и провеждане на коректна генетична консултация.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Касае се за дете от първа, нормално протекла бременност и раждане на млади, фенотипно здрави родители. Родено по естествен механизъм, в 39 г. с. с Т 2400г., ръст 49 см., в леко депресивно състояние (Апгар 7-8-8), с клинични данни за интраутеринна хипотрофия, мускулна хипотония и забележим лицев дисморфизъм и вродени аномалии, засягащи крайниците.

ОБЕКТИВНО

Глава - лекостепенна микроцефалия, антимоноглоидни очни цепки с лек екзофталм на очните ябълки, ниско разположени, ретровертирани ушни миди, микроретрорнатия, (Фиг 1,2,3). ДС -симетричен гръден кош - леко изразен *pectus excavatum*, ССС - систоличен шум с р. max. 3 л.м., с I/VIст. Корем - б.о. Външни полови органи – десен тестис не се палпира в скротума, ингвинална херния в дясно. Крайници: ръце - преаксиална полидактилия на лява ръка - тип "раздвоен", палец, приведен, неопониращ палец на дясна ръка (Фиг 4), крака - клинобрахидактилия II - V пръсти в ляво. Детето има изоставане в нервно-психическото развитие.



Фиг. 1 - фенотип на пробанда на 2-дневна възраст



Фиг. 2 - на 6 месечна възраст



Фиг. 3 - на 18 месечна възраст



Фиг. 4 - полидактилия на лява ръка

ПРОВЕДЕНИ ОБРАЗНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ:

Ехокардиография: Множествени трабекуларни, междуклапачни дефекти, малък ПАК.

КТ главен мозък – нативно скениране: Мозъчен паренхим в норма. Вентрикуларна система – умерено дилатиран десен страничен вентрикул. Очни булбуси и ретробулбарно пространство – в норма. Кости на черепа – в норма.

Ехоскопия на коремни органи: Нормални паренхимни коремни органи. Десен тестис по време на прегледа, разположен в дисталния отдел на ингвиналния канал.

Рентгенография на длани и пръсти: На лявата длан метакарпалните кости са 5 на брой, установяват се 6 пръста, като 1 –ви пръст е раздвоен. В радиално разположеният израстък се установява единична фаланга, а в улнарно разположеният – 3 фаланги (фиг.5).



Фиг. 5

| Our case ID: | | Request: | | | |
|---|-------------|---|------------|------------|-----------------------------------|
| G15-1654 | | Array-CGH testing: Unidentified dysmorphic syndrome | | | |
| Last Name: | First Name: | Date of receipt: | 22.06.2015 | | |
| | | Material: | DNA | | |
| Date of birth: | 22.01.2014 | Our Material No.: | 125766 | | |
| Indication: Array-CGH for molecular analysis of possible dysmorphic syndrome in | | | | | |
| Result: The following aberrations were detected for | | | | | |
| Type | Chr | Start (Mb) | End (Mb) | Altref ID | |
| Del | 1 | p31.3 | p31.1 | 12.88 (Mb) | 85,913,675-78,763,152 (114,764) |
| Del | 1 | q43 | q43 | 785 (kb) | 327,024,677-327,830,026 (805,349) |

Фиг.6 Резултат от Array – CGH

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Представеният от нас случай доказва трудностите и необходимостта от последователно и упорито търсене на причината за неклассифициран дисморфичен синдром. Провеждането на различни по вид генетични изследвания в спектъра на различна резолютивна възможност има за цел поставяне на точна диагноза и провеждане на адекватна генетична консултация, както относно бъдещото развитие на детето, така и по отношение на следващи бременности в семейството.

Литература:
 1. Tassano E, Camicioli A, Cille M, E, Ronchetto P, Cucco C, Gattell G. Clinical and Molecular Cytogenetic Characterization of a de novo Interstitial 1p31.1p31.3 Deletion in a Boy with Moderate Intellectual Disability and Severe Language Impairment. *Cytogenet Genome Res* 2015; 146:39-43
 2. Campbell, C. G. N., Wang, H., Hunter, G. W. Interstitial microdeletion of chromosome 1p in two siblings. *Am. J. Med. Genet.* 111: 289-294, 2002
 3. Brūlyon, Z. A., van den Berg, M. P., van Tinfelen, J. P., Bink-Boelkens, M. T. E., Wiestfeldt, A. C. P., Alders, M., Postma, A. V., van Langen, I., Mannens, M. M. A. M., Wilda, A. A. M. Expanding spectrum of human RYR2-related disease: new electrocardiographic, structural, and genetic features. *Circulation* 116: 1569-1576, 2007.

ПРОВЕДЕНИ ГЕНЕТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ:

Цитогенетичен анализ, извършен веднага след раждането – нормален каротиоп: 46,XY –резолюция 400 банда. Впоследствие са обсъждани като работни диагнози Holt – Oram syndrome и Freeman – Sheldon syndrome.

На 1 годишна възраст е извършен **MLPA анализ** със стандартен кит за известни субмикроскопски синдроми - не се откриват делеции/дупликации в изследваните локуси.

Месец по-късно е осъществено препоръчано **повторно цитогенетично изследване** на по- висока резолюция (550 банда) и е установена интерстициална делеция в късо рамо на 1 хромозома: **46,XY, del(1)(p34 - 35)**

Проведен е **цитогенетичен анализ при родителите** за търсене на балансирано хромозомно преустройство – **нормален каротиоп**

На 1г и 5 мес. възраст на детето е осъществен **Array – CGH** в Германия и се установяват 2 аномалии в 1 хромозома: **Arr[hg19]1p31.3p31.1(65,911,675 – 78,763,152)x1** и **1q43(237810026)x1** (Фиг.6).

ОБСЪЖДАНЕ

Касае се за две de novo възникнали хромозомни нарушения, интерпретацията на които показва, че основно делецията в късо рамо на 1 хромозома, включваща 36 гена, е причина за клиничната картина при детето. Делеционният участък е идентифициран като банд, макар че не покрива суббандовата цитогенетична находка. Подобни интерстициални делеции са изключително редки - докладвани са само няколко случая на del1p31.3p31.1, с варираща клинична симптоматика.

В базата данни DECIPHER са съобщени няколко разнообразни по дължина делеции, като при един от тях (#248394) клиничните прояви се припокриват с тези при пациента. Случай, описан от Tassano et al. (2015) е с напълно припокриваща се микроделеция. На 6 годишна възраст този пациент е диагностициран с микроцефалия, значително речево и психомоторно изоставане. Допълнителната микроделеция в дълго рамо на 1 хромозома включва гени (MTR, RYR2), мутации в които се асоциират с късна кардиомиопатия или вентрикуларна тахикардия.

e-mail: mp.stoyanova@abv.bg

ТРИЗОМИЯ 18

Мария-Теодора Христова,¹ Емел Бейсин,¹ Зорница Иванова,¹ Владисла Динев,¹ Катя Ковачева²

¹Студенти по медицина, МУ-Плевен
²Катедра: Микробиология Вирусология и Медицинска генетика, МУ-Плевен

Въведение

Синдром на Едуард или тризомия на 18-та хромозома втория по разпространение синдром след този на Даун. Неговата честота е от 1:6000 до 1:11000. По-често засягат е женският пол-80% от случаите. Голяма част от фетусите умират преди раждането. Повече от 95% от засегнатите имат пълна форма на синдрома.

Причина за синдрома е трета излишна хромозома в 18-та хромозома двойка. Тризомия по 18-та хромозома често се получава при грешки във второто мейотично делене. При малък процент от случаите, само в определени клетки на един организъм, се намира допълнителното копие на 18 хромозома, тези индивиди са т.нар. мозайки. Генетичният риск нараства с възрастта на майката. Синдромът на Едуард се характеризира с редица външни и вътрешни аномалии, поради които бебетата рядко се раждат живи, а броят на операциите до 1 година е над 10%.

Някои от характерните външните белези са малка глава с изпъкнала задна част, деформирана глава, малък нос, ниско разположени уши, ниско чело, обща линия на устната/те и небцето, др.

Цел

Представяне на клиничен случай на мъртъв плод от мъжки пол (прекъсване на бременността в 29-30 г.с., поради ултразвуково установени множество малаформации)

Фамилна анамнеза: Майка-19 годишна, Баща -19 годишен, (кръвнородствен брак, първи братовчеди). И двамата родители отричат наличие на хронични заболявания.

Първата бременност на майката от същия баща е била 2 години преди разглеждания случай (17 годишна), ролено здраво дете от женски пол(тегло:2900гр. Дължина: 49см)

Втора бременност, неперсодена, след женска консултация(21.01.2015) на ултразвук се установява плод с множество малаформации.

Данни от ултразвукова дефектоскопия: малаформативен плод в седмашно прекъсване, с вътрешна хидроцефалия, миска на мозъчни структури, спина bifida в сакралния отдел на гръбначния стълб, олигохидрамнион. На 25.01.2015 в 3ч и 10 мин- ролен мъртъв плод с тегло 1250 гр и дължина 32 см, от мъжки пол, с изразена хидроцефалия и вълча уста

При анализ на родословното дърво и данните от фамилната анамнеза се касае за спорадичен случай в семейството, което от своя страна говори за ниски емпирични рискове при следващи бременности.

Фенотипно описание

Патоморфична диагноза и макроскопско описание :

Хидроцефалия, хипотелоризъм, къси очни цепки, билатерален дефект на меките тъкани и небце, микротия/атрезия на лява ушна мида, ниско разположени. Няма оформен нос- без ноздри. Къс врат. Вродени аномалии на опорно-двигателния апарат, долни крайници- res equinovaga, изразена контрактура на горни крайници и на десен крак в колянната става, пръсти-клинодактилия, камподактилия. Омфалоцеле. Тесен гръден кош. Дихателна система: При отваряне дробовите не колабират, симетрични са и потъват на дъното при поставяне във вода.

Сърдечно-съдова система: Сърце с нормални размери и големина. Междукамерен дефект разположен субклавно. Лорвата и големите кръвоносни съдове са без видими аномалии.

Отделителна система: Вродени аномалии на отделителната система-билатерална мултикистична бъбречна болест (кисти с бистро съдържимо), хипоплазия на ляв бъбрек, при срез границата между медула и кора не е ясно различима, ляв уретер-кистично dilatiran, широкен мекур с увеличени размери, асиметричен.

Ендокринна система: Агенезия на тимуса ПНС: Хидроцефалия, мозъкът е с намалена консистенция. Мозъчните тъкани и бразди са изгладени. При срез границата между свитото и бялото мозъчно вещество е заличена. Мозъчните вентрикули са разширени.

Хистологично изследване: Сърце- цианоза, интрааортален и перивазален оток белите дробове- алвеоларна фаза за развитие, проминирани съдове с цианоза, фетални ателектази черния дроб- цианоза, интраклетална хемопоеза бъбречни-кисти в кортекс и медула, разширяни с емоиден, отчасти пиларен пиларичен епител и нисък кубичен, наличие на глумерулни кисти, изразена цианоза до интерстициални кръвоизливи

тънкото черво- автолиза, цианоза надбъбречна жлеза- цианоза в медулата до интерстициални кръвоизливи

пигментна жлез- цианоза слезка – изразена цианоза до интерстициални кръвоизливи, екстрамедуларна хемопоеза мозък – цианоза, интрааортален и перивазален оток

тън-agenезия на умбиликална артерия, оток, пролиферация на амниотичния епител. Заключение: смъртта е настъпила интраутеринно, като резултат от конгениталните аномалии на плода несъвместими със живота.

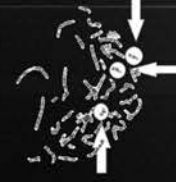
В разглеждания клиничен случай се наблюдават и допълнителни малаформации не характерни за синдрома на Едуард, както са: Хипотелоризъм, камподактилия, хидроцефалия, агения на нос и ноздри, spina bifida oscula в сакралната област, диагнота с интервенозни кръвоизливи и исхемичен инфаркт, атрезия на артериален съд на гърната връв, тимусът е агенезиал, цианоза на сърце, беаи дробове, черен дроб, бъбреци, тънко черво, надбъбречна жлеза, пигментна, слезка, мозък.

В разглеждания клиничен случай се наблюдават и допълнителни малаформации не характерни за синдрома на Едуард, както са: Хипотелоризъм, камподактилия, хидроцефалия, агения на нос и ноздри, spina bifida oscula в сакралната област, диагнота с интервенозни кръвоизливи и исхемичен инфаркт, атрезия на артериален съд на гърната връв, тимусът е агенезиал, цианоза на сърце, беаи дробове, черен дроб, бъбреци, тънко черво, надбъбречна жлеза, пигментна, слезка, мозък.



Данни от цитогенетичния анализ

Окончателна диагноза: Синдром на Едуард (пълна форма), аламизирани 11 метафазни пластинки, G-лифференцирано отцветени (400-500 бела). Кариотип: 47, XY, +18 (тризомия 18) във всички анализирани клетки, съответстващи на тризомия 18-пълна форма



| Обследване | Симптоми на Синдрома на Едуард-литературна извадка | Проява на симптомите в разглеждания клиничен случай |
|---|--|---|
| Малка глава с изпъкнала задна част | - | - |
| Малаформации в развитието на ушните мида, ниско поставени | + | + |
| Обща цепка на устните и/или небцето | + | + |
| Недоразвити пръсти и ноздри | - | - |
| Ниско и голямо чело | + | + |
| Лицеве аномалии | + | + |
| Малък нос | липсва | липсва |
| Хипотелоризъм | Хипотелоризъм | Хипотелоризъм |
| Омфалоцеле | + | + |
| Умствено изоставане | - | - |
| Микрогнатия | - | - |
| Сърдечни аномалии | + | + |
| Клинодактилия | + | + |
| Малаформации в бъбреците | + | + |
| Атрезия на хранопровода | - | - |

Генетична консултация, препоръки

От проведената медико-генетична консултация на родителите се дава препоръка при планиране на следваща бременност да се приема фолиева киселина (2 пъти по 1 таб./дневно)-2-3 месеца преди и в първите 3 месеца на бременността. Също провеждане на пренатална диагностика: биохимичен серумен скрининг-11-14г.с. и 15-19 г.с.; фетална морфология-19-23 г.с. Биохимичен серумен скрининг- проверка се при всички бременни и се заключава в изследването на нивата на маркерните серумни белтъци в кръвта им(алфа-фетопротеинът, хорионгонадотропинът, свободният естрадиол и др.)

Фетална морфология- представлява обстойно и високо-специализирано ултразвуково изследване на всички основни органи и системи на плода. В зависимост от тестовия срок се получава информация относно феталното развитие и прогнозата на бременността.

Амниоцентезата е процедура при която малко количество околоплодна течност се взема от амниотичния сак. Тази течност се намират клетки на плода. Те се изследват и дават точна представа за наличие или отсъствие на генетично заболяване и др.

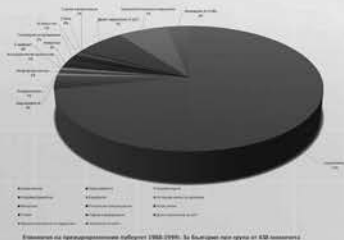
ЦЕНТРАЛЕН ПРЕЖДЕВРЕМЕНЕН ПУБЕРТЕТ, ПРИЧИНЕН ОТ ХИПОТАЛАМИЧЕН ХАМАРТОМ

Калева Н, Атанасова Т, Цветанова Ц, Илиева В, Василева Е
Катедра по Педиатрия и медицинска генетика, Медицински университет – Пловдив



Увод

Хипоталамичният хамартом произлиза от гръцката дума „Hamartyua“ – грешка. Честотата му е 1/200 000 сред цялата популация. Представява ограничено със собствена капсула доброкачествено тумороподобно образование, което е вродено и е непрогресиращо. Нарастването му е пропорционално с нормалния растеж на мозъка. Съставът му е от ектоично разположена нормална нервна тъкан – сиво мозъчно вещество, глия и неврони. Продуцира трансформиращ растежен фактор α , който активира пулсациите на GnRH. По този начин се активира каскадата от реакции водещи до началото на пубертета.



Съществуват два клинични фенотипа - изолиран централен преждевременен пубертет и такъв, съчетан с епилепсия и/или поведенчески разстройства.

• Класификация:

I тип - хамартом свързан с дъното на трети вентрикул на тясно "краче".
II тип - хамартом свързан с дъното на трети вентрикул на широка основа.

III тип - хамартом обхващащ трети вентрикул и разпространява се в интередикулярната цистерна.

IV тип - хамартом инфилтриращ трети вентрикул без обхващане на други структури.

Най-често изолиран преждевременен пубертет има при тип I - 81.8%. Епилепсията е най-честа при тип IV- 91.7%.

Лечението е оперативно при наличие на епилептични пристъпи, тъй като те трудно се повлияват от антиепилептична терапия.

Методи: трансвентрикулярна ендоскопска резекция, транскалозална интерфориницеална резекция, Гама нож, Робот асоциирана лазер аблация, орбитозигматична резекция.

Необосновано е оперативното лечение в случаите само с CPP- риск от панхипопитуитаризъм при по-старите методи. Несигурен ефект - в по-голяма част от случаите премахването на хамартома не стопира пубертета, тъй като има вторично активиране и на съседни на Хипоталамуса астроглиални клетки, които секретират растежни фактори стимулиращи GnRH-невроните. Консервативното лечение се извършва с GnRH-агонисти до 11 год. възраст или 12-12.5 г. календарна възраст при момичета. При много напреднало пубертетно развитие в първите няколко месеца се добавя и ароматазен инхибитор, тъй като в началото лечението с гонадотропни агонисти води до краткотрайно стимулиране на пубертетното развитие.

• Книгопис:

- Kerrigan JF, 2012. Hypothalamic hamartoma
- Kliegman RM, 2015, Nelson Textbook of Pediatrics, Precocious Puberty Resulting from Organic Brain Lesions, 2058
- Среденова Е-Преждевременен пубертет. GP news, 2013.
- Li CD, Luo SQ, Tang J, Jia G, Ma ZY, Zhang YQ. Acta Neurol Scand. 2014 Jul;130(1):18-26. doi: 10.1111/anc.12209. Epub 2014 Jun 2.
- Jung H, Ojeda SR. Pathogenesis of precocious puberty in hypothalamic hamartomas. Hormone Research. 2002; 57(2, supplement):21-34. doi: 10.1159/000068097.
- Chopra R, Arora Pr, Yadav RK, 2014. Diagnosis of precocious puberty due to tuber cinereum hamartoma of clinico-radiologic correlation. doi: 10.5455/2349-3291.ijcp20140815
- Mathies DL, Deacon C, Pivard CA, Kenny B, Duval J, Gamma Knife surgery for hypothalamic hamartomas causing refractory epilepsy: preliminary results from a prospective observational study. J Neurosurg. 2010 Dec;113 Suppl:215-21
- Ojeda SR, Dabay C, Janicki A, Kaidar G, Matagne V, Saadani U, Dissen GA. Gene Networks and the Neuroendocrine Regulation of Puberty. Mol Cell Endocrinol. 2010 August 5; 324(1-2): 3-11. doi:10.1016/j.mce.2009.12.003
- Carel J, Leger J, 2008. Precocious Puberty. N Engl J Med 2008;358:2366-77.
- Bajpai A, Menon PSN. Regulation of puberty. In Essential Endocrine Disorders, Eds- Desai M, Menon PSN, Bhatia VL, II Edition, Orient Blackswan Publishers, Chennai, 2010



Клиничен случай :

Момиче на Iг. и IIм. от втора патологично протекла бременност. Родено на термин с ниско тегло – 1950 гр., като майката не си спомня за ръста при раждането. В кърмаческа възраст - към 6-тия месец била с нарастване на гръдните жлези и вагинално течение - безленикаво или розово оцветено. След навършване на първата година нарастването на гръдните жлези продължило, появило се окосмяване в областта на гениталните. Забелязана била цикличност на вагиналната секреция - с характеристика на кървене. Нормално ННР до момента.

Обективно състояние: Антропометрични показатели : ръст 90,5 см ($x + 0.6$ SDS), тегло 13,500 кг. С мургава кожа с множество хиперпигментни петна от наскоро прекарана варицела, без хиперпигментации от раждането с леко акне по основно по челото. Бял дроб и CCC – б.о. Без ХСМ. Нормален неврологичен статус. Пубертетни белези : телархе - втора към трета степен с нарастване и пигментиране на ареолата; пубархе втора степен; без аксилархе; менархе / + /.

Изследвания: ПКК, ДКК, СУЕ, трансминази, азотни фракции, мастен профил и йонограма – в референтни стойности.

Костна възраст - 5 год. календарна ($x + 9$ sds).

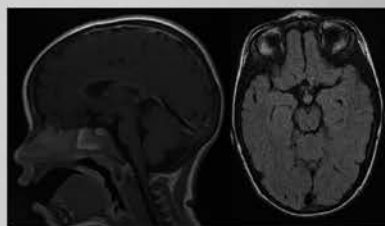
Хормонални изследвания : FSH- 4.0 mIU/ml ; LH- 7.22 IU/L; Пубертетно съотношение на гонадотропните хормони т.е. LH /FSH > 1. Естрадиол - 823.0 pmol/l / норма –до 50 pmol/l / ;

Образни изследвания:

Ехография на малък таз с данни за мултикистозни уголемени яйчници и пролиферативен ендометриум.

БЕГ – без огнищни промени.

MPT данни за Хипоталамичен Хамартом /хамартом на тубер цинерум/.



Извод :

Набъбването на гръдните жлези в кърмаческа възраст е често срещано явление при естествено хранене и е резултат от наличието на хормони в майчината кърма. Под беннигнено прематурно телархе се разбира увеличението на гр.жлези до 2-3 ст.по Танер във възрастта до 2 години и е свързано с физиологично повишената активност на Хипоталамо-Хипофизо-Гонадата ос в тази възраст. При всички случаи на увеличение на гр.жлези независимо от възрастта е необходимо активно проследяване и при нужда изследвания в насока преждевременен пубертет. Ранното диагностициране на последния, етиологичното му уточняване / 85% от случаите е идиопатичен при момичета/ и стартиране на съответното лечение е основен прогностичен фактор по отношение качеството на живот на пациента.

КОГАТО ЛИПСВА ЕДНАТА „X“ – ХРОМОЗОМА

Калева Н, Никова Е, Цветанова Ц

Категра по Педиатрия и медицинска генетика
Медицински университет – Пловдив

Увод

Нарушенията в половото развитие (DSD-Disorders of Sex Development) представляват вродени състояния с атипичен анатомичен, гонаден или хромозомен пол. Срещат се с честота 1:4500 раждания. Диагностицират се най-често при раждането при наличието на неясни външни гениталии. Част от случаите се откриват по-късно - в кърмаческа и ранна детска възраст по повод на крипторхизъм и DSD се делят на три големи групи:

1. С нарушенията на половите хромозоми- Turner Sy, Klinefelter Sy, Смесена гонадна дисгенезия; Овотестикуларна DSD с едновременно наличие на X и Y хромозома.
2. 46 XY DSD.
3. 46 XX DSD.

Лечението на тези заболявания е обект на дискусия и до днес и изисква мултидисциплинарен екип. Все повече се налага становището за отлагане на оперативната корекция до момента когато пациента ще е в състояние сам да определи своята полова идентичност. От другата страна е семейството и стресът, който предизвиква раждането на такова дете. В част от случаите се налага ранна гонадектомия поради висок риск от герминоативноклетъчни тумори.

При определяне на трайния пол се взема предвид етиологичната диагноза, фенотипът на гениталиите, възможностите за хирургична корекция, вероятността за фертилитет и не на последно място мнението на родителите.

Клиничен случай 1

Момиче на 13 г и 6 мес, от трета бременност
Ражда се по нормален механизъм; Тегло – 3700гр, Дължина – 51 см
Повод за хоспитализацията – липсащо пубертетно развитие и установена ехографска липса на матка и яйчници при амбулаторно проведена консултация с гинеколог.
Никого не е мерено артериално налягане, не се е оплаквала от главоболие.
Оперирана за ингвинална херния в ляво/липсва епикриза, не се знае съдържанието на хернията сам/
Фамилна анамнеза – по-голяма сестра с менархе на 13 г.в., нередовни менструални цикли до олигоменорея, с първичен стерилитет.

Клиничен случай 1

- Обективно състояние:**
- Мургава кожа, розови лигавици. Увеличена ПМТ.
 - Антропометрични показатели: Ръст – 165 см/SDS= +2/ Тегло – 75 кг, BMI – 27.6 кг/м² – над 95 перцентил.
 - Липсващо пубертетно развитие.
 - Без клииторомегалия.
 - ССС – РСД, ясно тонове, без шумове, запазени периферни пулсации; RR- стойности до 200/130 на дясно ръка и 175/125 на лява ръка.
 - Нормален неврологичен статус

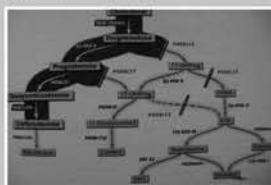
Лабораторни изследвания

- Ионограма: натрий – 138 ммол/л, хлор – 104 ммол/л, калий – 3.8 ммол/л,
КАС – с данни за компенсирана метаболитна алкалоза
Костната възраст сигнификантно изостава от календарната, отговаря на 10 г. и 6 мес. в, т.е. изостава с 3 години.
Хормонални изследвания:
• Хипергонадотропен хипогонадизъм-ФСХ – 46.54 mIU/L ,LH – 24.97 IU/L и Естрадиол – 56 pmol/l
• Ниски андрогени-Тестостерон – 0 ng/ml; DHEA-S 5.2 mg/dl (8-274)
• Първичен хипогонадотропен хипогонадизъм-Сутрешен Кортизол – 19.67 pmol/l и АСТН – 121 pmol/l
• Нормален Пролактин – 150.32 mIU

Консултативни прегледи:

- Детски гинеколог – наличие на хименален пръстен и вестибулум вагиние, малки и големи скривни устни, УЗД – не се визуализират матка и аднекси.
- Кардиолог – ЕхоКГ – нормална коронарна анатомия. Без данни за белодробна хипертония. Добра кинетика на МКП без обструкция в хода на лява камера. Без данни за Кофо.
- Цитогенетичен анализ – 46 XY
Лапаротомия в АГ И-ка при УМБАЛ “ Св.Георги” – в малкия таз не се визуализират матка и аднекси. На границата на ингвиналната част и тазовата празнина в дясно се визуализира туморна формация с неравна форма, наподобяваща гонада.
- От хистологично изследване: незряла тестикуларна тъкан с наличие на каналчетата, тапцирани със Сертолиевы клетки.

Диагноза: 46 XY DSD с нарушение в синтеза на тестостерона – дефицит на 17 хидроксилаза /17,20 липаза.



- Описан през 60-те години на миналия век при пациенти с полов инфантилизъм и артериална хипертония – Е.Г. Biglieri – 1966 – при жени и M.I.New – 1970 г. – при мъже
- Много рядък ензимен дефект – в литературата са описани по-малко от 150 случая
- По-малко от 1 % от всички случаи на ВНХ
- По-висока честота в Бразилия – 16 случая са описани в последните 10 години там.

- Ензимният дефект засяга стероидогенезата както на надбъбречните жлези-в зона fasciculata и reticularis, така и на половите – Лайдиговите кл. на тестисите и тека-клетките на яйчниците.
- Липсата му води до намален синтез на кортизол – по механизма на отрицателната обратна връзка се увеличават секрецията на АСТН
- Липсва клиника на кортизолов дефицит поради глюкокортикоидния ефект на кортикостерона.
- Хипертонията, метаболитната алкалоза и хипокалемиите са в резултат на високо ниво на дезокортикостерон (DOC), което пък води до супреси на ренин-ангиотензиновата система (РААС) и на цялата зона glomerulosa.
- При всички варианти на 17-хидроксилазен дефицит липсва производство на полови стероиди, което води до компенсаторна секреция на гонадотропини – FSH и LH.

Дефицитът на 17- хидроксилаза е автозомно-рецесивно заболяване – мъжкият и женският пол са засегнати с еднаква честота.
Обичайно диагнозата се поставя в юношеската възраст – поради липса на пубертетно развитие. По-рядко при регистриране на Артериална хипертония придружена с хипокалемиа, но и тогава при предпубертетни деца тази възможност е на едно от последните места в диференциалната диагноза.

Лечение:

- Глюкокортикостероиди – Hydrocortison.
- При тежка АХ при поставяне на диагнозата –антихипертензивна терапия с минералокортикоидни антагонисти или Са-антагонисти при стриктно мониториране на кръвното налягане. Риск от хипотония и водно-солеви кризи поради подтикване на АСТН в хода на лечението с кортикостероиди и оттам ниски нива на DOC преди РААС да се е реактивирала, нецо за което понастоя са необходими месеци.
- Полови хормони – комбинация естрогени/гестагени при 46 XX, само естрогени при 46 XY, тъй като се диагностицират късно, отглеждат се като момичета и те самите се възприемат като такива.
- Оперативна корекция при 46 XY ако има вирилизация на външните гениталии /винаги е много лека/ и за оформяне на влагалище. Гонадектомия.

Изводи: 1. Обстоятелствата на гениталния статус в родния дом трябва да е задължителна част от прегледа на новороденото.
2. Независимо от възрастта на детето меренето на артериалното налягане при рутинни прегледи би помогнало за рано диагностициране на много вкл. социално значими заболявания както и на някои редки случаи на DSD.
3. Диагностицирането на дете с DSD, независимо в каква възраст стане това, води до сериозен стрес в семействата. От съществено значение е специализираната психологична помощ от квалифициран специалист , която да е продължителна и повтаряща се в различните етапи на развитие на едно такова дете. Работата със самото дете по време на пубертета е не по - малко важна предвид редицата психосоциални проблеми които възникват в този възраст.
4. За качествено обслужване на деца с DSD е необходимо формиране на центрове от специално обучени мултидисциплинарни екипи в които да се извършва цялостна диагностика, лечение и проследяване на тези пациенти.

Библиография

1. Sarafoglou K., Hoffmann G., Roth K.-Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism; 2. Hutson J., Warne G., Gower S.-Disorders of sex development; 3. Kaneva H.-Отклонения в пубертетното развитие при момичета- Педиатрическo нoябрь 2013 г.; 4. Младенов В., Лимова В., -Нарушения в половото развитие при деца/и с картиоп 46 XY/Педиатрия, 2011 г.; 4. S.Faisal Ahmed et al. Society for Endocrinology UK guidance on the initial evaluation of an infant or adolescent with a suspected disorder of sex development (Revised 2015)-Clin. Endocrinology, 2016; 5. Genoul Oal-Current Concepts in Disorders of Sexual Development- Ped. Endocrinology, 2011; 6. M.K.Farrugia et al.-Clinical and gonadal features and early surgical management of 45,X/46,XY and 45,X/47,XXY chromosomal mosaicism presenting with genital anomalies-Ped. Urology, 2013; 7. Tambo M et al.-Mixed gonadal dysgenesis in Yaounde: A preliminary experience about three cases.-Afr. J. Ped. Surgery, 2016;

Клиничен случай 2

- Момиче на 15 г и 6 мес, от втора, нормално протекла бременност, първа бременност – спонтанен аборт
- Родено на термин SGA с тегло – 2270 гр. и дължина 48 см
- Поради липса на менархе и вторични полови белези амбулаторно е консултирана с детски гинеколог и е регистриран Хипергонадотропен Хипогонадизъм.
- Отричат фамилна обремененост с ендокринна патология и стерилитет.

Клиничен случай 2

- Обективно състояние:**
- Антропометрични показатели: Ръст – 136 см, /SDS =-4/, Тегло – 41.800 кг
 - Малформативни стигми – бадемовидни антимомоголдични очни цикли; ниско окисмяване на врата, мамили с липса на железен епител, лошо моделирани ушни мици, ретрогнатия.
 - Шитовидна жлеза - неувеличена
 - Наличие на хипер и хипопигментации по кожата.
 - Липсващо пубертетно развитие.
 - Без патологични отклонения от страна на дихателна и сърдечно-съдова система.
 - Без хепатоспленомегалия.
 - Липсва пубертетно развитие.



Клиничен случай 2 - параклиника

- ПКК, азотни фракции, трансаминизи, йонограма в референтни стойности
Мачен профил:
• Колестерол – 6.8 ммол/л
• HDL – 1.11 ммол/л
• Триглицериди – 1.41 ммол/л
Хормонални изследвания:
• Нормална тиреоидна функция- TSH 2.38 mIU/l, FT4 – 12.44 pmol/l, негативни антитела.
• Хипергонадотропен хипогонадизъм-FSH – 74.98 mIU/l, LH – 20.64 IU/l, Estradiol – 35 pmol/l.
• Нормален Пролактин – 219.88 pmol/l
• Костна възраст – съответства на 12г. и 9 мес. – изостава с 2 год. 9 мес. спрямо календарната.
• Абдоминална ехография и ЕХОКГ-без патологични отклонения.
• MRT на малък таз-не се визуализират гонади.

Консултативни прегледи

- Консултация с ДЮГ – добре развити големи и малки лабии, остава се с впечатление за вестибулум вагиние. Ехографски наличие на влагалище около 4 см, без убедителни данни за матка и яйчници.
- Цитогенетично изследване –45,X/46,XY.

Диагноза

DSD с нарушение в половите хромозоми - Картиоп 45X0/46 XY
Честота 1.5/10 000 живородени (M. Tamboo et al.2016)
Най-честите причини за неопределени гениталии са: ВНХ, Картиоп 45X0/46XY и Синдромът на андрогенна нечувствителност.

При 45 X0/XY:

- 95% са с мъжки фенотип, двустранно наличие на тестиси с различна степен на дисгенезия и съответно нарушена вирилизация т.е. Частична гонадна дисгенезия.
- Част се представят с неопределени гениталии с дисгенетичен тестис от едната страна и фиброзоинвичеста гонада от другата т.е. Смесена гонадна дисгенезия.
- Част са с фенотип на Търнер и изцяло феминизирани външни гениталии с двустранно фиброзо-инвичести гонади.
- Степента на развитие на Мюлерови(матка, маточни тръби, горна трета на влагалище) и Волфови (епидидим, vas deferens, семенни мезурхетия) структури зависи от степента на развитие на тестикуларна тъкан.

Лечение:

1. PK в 84% от случаите имат нисък ръст (I. Orejas et al.2008)
2. Риск от рецидивиращи уринарни инфекции поради честите съпътстващи аномалии на ПОС.
3. Хормонозаместителна терапия според избора на пол.
4. Гонадектомия поради повишен риск от герминоативноклетъчни тумори. Това трябва да стане максимално рано. При варианта с Търнер фенотип още след поставяне на диагнозата. При мъжки фенотип – преценка функционалната възможност на тестисите чрез биопсия и при липса на герминативни клетки-гонадектомия.
5. Пластична на външни гениталии
6. Работа с похлоп по време на пубертета- отглеждането като момичета често извършват полова диференция, а тези като момчета имат трудности в социализацията и половата идентичност.

Проследяване на пациентката: На фона на хормонозаместителна терапия е с пубертетно развитие и менструално кървене.
Родителите отказват япаросексуална и съответно гонадектомия.



УМБАЛ "Св. Иван
Рилски"
София

Сравнителен анализ на мед и цинк в серум и урина при български пациенти с чернодробна изява на болестта на Уилсън и с други хронични чернодробни заболявания

И.Иванова¹, В.Атанасова², С.Драгнева¹, Т.Петкова¹, Л.Матева¹, З.Кръстев¹

¹УМБАЛ "Св. Иван Рилски", МУ – София; ²УМБАЛ "Александровска", МУ – София



Въведение

Черният дроб има ключова роля в метаболизма на медта и цинка, както в норма, така и в патология.

Промяната в медната обмяна е най-изразена при болестта на Уилсън (БУ), но редица отклонения се наблюдават и при други остри и хронични чернодробни заболявания.

Намалени серумни нива на цинка се описват предимно при чернодробна цироза (ЧЦ).

Въпреки това липсват сравнителни проучвания на промените в серумните нива и уринната екскреция на медта и цинка при БУ и други хронични чернодробни заболявания.

Материал и методи

Изследвани лица: общо 169

- 50 здрави контроли
- 39 – БУ (ЧЦ - 26); на дългогодишна терапия с депенициламин със средна доза за групата от 1000 mg/d.
- 25 - първична билиарна цироза (ПБЦ, в циротичен стадий - 19)
- 49 - хроничен вирусен хепатит (ХВХ); 35 HCV и 14 HBV; ЧЦ - 12)
- 6 - неалкохолен стеатозен хепатит (НАСХ)

Изследвани показатели:

- серумни нива на мед ($Cu_{(S)}$) и цинк ($Zn_{(S)}$), определени чрез пламъкова атомно-абсорбционна спектроскопия
- концентрация на церулоплазмин (iCp), орледен чрез имунотурбидиметричен метод
- 24-часова купри- ($Cu_{(U)24h}$) и цинкуреза ($Zn_{(U)24h}$)

Референтен интервал за изследваните показатели:

$Cu_{(S)}$ $\mu mol/L$ м (12.3 – 22.4); ж (13.2 – 24.6)
 $Zn_{(S)}$ $\mu mol/L$ 11.00 – 24.00
 iCp g/L 0.15 – 0.45
 $Cu_{(U)}$ $\mu mol/24h$ <1.6; на фона на терапия > 3 $\mu mol/24h$
 $Zn_{(U)}$ $\mu mol/24h$ м (1.5 – 23.00); ж (1.5 – 11.00)

Резултати

Данните от проведените изследвания ($x \pm SD$) са представени на таблица 1.

Таблица 1. Стойности на показателите на медната обмяна и цинка.

| показател | Здрави | БУ | ПБЦ | ХВХ | НАСХ |
|--------------------------|-----------------|----------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------|
| $Cu_{(S)}$ $\mu mol/L$ | 16.7 \pm 3.3 | 8.7\pm5.8 | 21.4\pm4.1 | 15.7 \pm 2.8 | 14.7 \pm 1.7 |
| $Zn_{(S)}$ $\mu mol/L$ | 14.7 \pm 3.2 | 13.04 \pm 4.9 | 13.2 \pm 3.7 | 12.0\pm3.07 | 12.7 \pm 1.1 |
| $Cu_{(U)}$ $\mu mol/24h$ | н.о.* | 11.4\pm7.6 | 2.25\pm2.7 | 0.96 \pm 0.6 | 1.0 \pm 0.5 |
| $Zn_{(U)}$ $\mu mol/24h$ | н.о.* | 25.01\pm19.2 | 9.13 \pm 7.6 | 10.26 \pm 5.6 | 18.9 \pm 16.2 |
| iCp g/L | 0.26 \pm 0.04 | 0.12\pm0.12 | н.о.* | 0.29\pm0.07 | н.о.* |

*н.о. – показателят не е определян

$Cu_{(S)}$ – най-ниски стойности при БУ – 8.7 \pm 5.8 $\mu mol/L$ ($p < 0.01$), а най-високи – при ПБЦ – 21.4 \pm 4.2 $\mu mol/L$ ($p < 0.05$)

iCp – най-ниски нива при БУ, значимо спрямо контролите ($p < 0.001$), а най-високи – при ХВХ ($p < 0.03$)

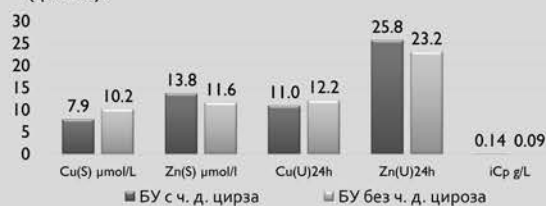
$Cu_{(U)24h}$ – повишена при БУ и ПБЦ, а при ХВХ и НАСХ – в референтен интервал

$Zn_{(S)}$ – най-ниски нива при ХВХ, значима разлика спрямо здравите контроли ($p < 0.002$)

$Zn_{(U)24h}$ – най-висока при БУ; в 53,8% от болните стойностите са над референтен обхват

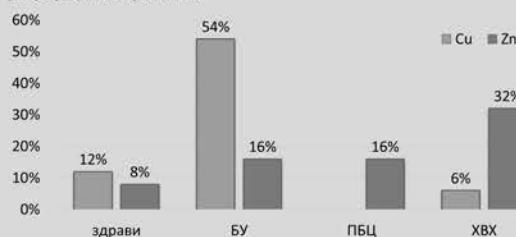
32% от ХВХ – дефицит на $Zn_{(S)}$ на фона на $Zn_{(U)24h}$ в референтен обхват, (срещу 8% при здравите)

При БУ – липсва значима разлика в изследваните показатели м/у болните с и без ЧЦ (26:13), (фиг. 1).



Фигура 1 – Стойности на изследваните показатели при пациентите с БУ с и без ЧЦ

На Фиг. 2 са представени данни в % на лицата от всяка група със стойности за серумни Cu и Zn под долна референтна граница.



Фигура 2 – разпределение на данните за понижени нива на $Cu_{(S)}$ и $Zn_{(S)}$ в %

Дискусия

Резултатите за здравата група говорят за относително нисък дял на Cu и Zn дефицит, което е косвено доказателство за адекватен прием и абсорбция в организма. Очаквано, БУ се характеризира с намалени серумни нива на медта и церулоплазмина (възможни са и нормални стойности), при повишена куприуреза. Серумните нива на цинка са нормални или намалени, а цинкурезата – повишена или нормална. При останалите хронични чернодробни заболявания отклонения в изследваните показатели се откриват при отделни болни с изключение на по-честия цинков дефицит при ХВХ. Двата елемента Cu и Zn са взаимно свързани и тяхното разпределение в организма е в зависимост от типа (възпаление, холестаза, фиброза и ангиогенеза) и тежестта на чернодробното увреждане и на чернодробната функция.

Познаването на статуса на медта и цинка, и на протеини свързани с тяхната обмяна, разкрива фини аспекти в патологичния процес и дава възможности за по-добро диференциране на БУ от другите хронични чернодробни заболявания и индивидуализиран терапевтичен подход по отношение на извличането на излишната мед от организма и корекция на цинковия дефицит.

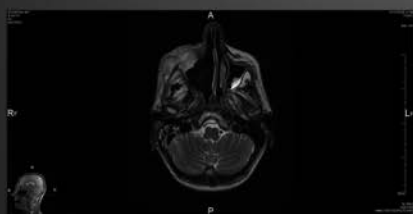
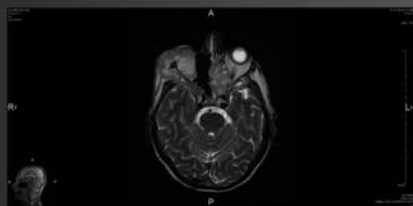
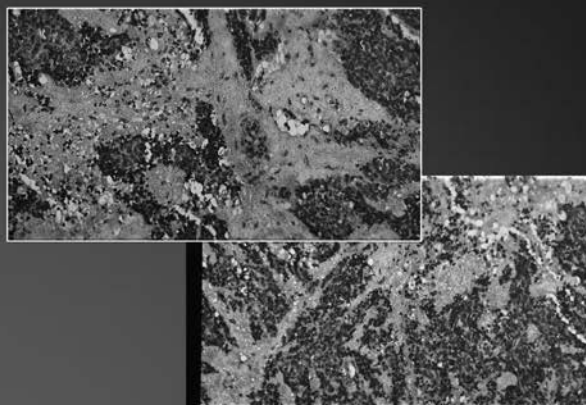
Проучването е реализирано с финансовата подкрепа на МУ – София, ГРАНТ програма, Договор №60, 2016г.



КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА ОЛФАКТОРЕН НЕВРОБЛАСТОМ (ЕСТЕЗИОНЕВРОБЛАСТОМ)

Г. Райчева^{1,2}, Ж. Калинов^{1,2}, В. Попов¹, Е. Белева^{1,2}, Ц. Пейчева²
 Катедра „Клинична Онкология“, МУ Пловдив¹,
 Клиника по Медицинска онкология, УМБАЛ „Св. Георги“, гр. Пловдив²

Увод: Естезионевробластома е рядка злокачествена интраназална неоплазма (засяга 4/10 милиона индивида), която води началото си от клетки на невралната тръба на олфакторния епител. От описанието ѝ за първи път през 1924 г. от Berger до днес има под 1000 съобщени случая в световната литература. Поради раритета на патологията липсва консенсус за терапевтично поведение.



Клиничен случай: Бял мъж на 43 годишна възраст, при който през 2013 г. по повод на прогресиращо главоболие, гноевидно-кръвениста секреция от носа и астенодинамия е проведена компютърна томография (КТ). Установяват се данни за голям интракраниален тумор, двустранно фронтобазално. Осъществена е туморна резекция като хистологично се верифицира олфакторен невробластом. Въпреки проведеното лъчелечение (ЛЛ) и първа линия полихимиотерапия (ПХТ) при контролна КТ на третия месец след завършване на лечението се констатира рецидив в зоната на десен максиларен синус с деструкция на орбитата. След повторна оперативна интервенция и ЛЛ е реализирана втора линия ПХТ с платина-базиран триплет. На фона на провежданото лечение се установява терапевтична рефрактерност и данни за прогресия на заболяването.

Заключение: Естезионевробластома е злокачествено заболяване с агресивен ход. Ранното откриване и точна хистологична диагноза като диференциално диагностичен аспект на назофарингеалните тумори са съществени за своевременното лечение. Провеждането на мултимодална терапия може да повлияе симптоматичните оплаквания, да забави появата на рецидиви и да осигури качество на живот, но все още с незадоволителен ефект.

INTRACRANIAL HAEMORRHAGE AS REASON FOR DIAGNOSING HAEMOPHILIA A CASE REPORT

Iglika Ignatova MD, Kristina Petrova MD, Bonka Marinaska MD, Valeriya Kaleva MD PhD
Clinic of Pediatric Hematology and Oncology
St. Marina University Hospital of Yarna, Bulgaria

1 Background

Intracranial haemorrhage (ICH) is an uncommon manifestation of haemophilia in the newborn or small infant. [1][2]. Its occurrence is often preceded by mild-to-moderate head trauma and is associated with high mortality and risk for serious long-term sequelae. The time of diagnosis and immediate factor replacement are critical, however, intensive factor replacement and surgical treatment are associated with risk of inhibitor formation [3][4].

2 Case description

An one-year-old boy presented with irritability, fever and pain in his right ear. He was examined by a general practitioner who prescribed ear drops and antipyretics. Three days later, on the occasion of nausea and deterioration in his condition he was admitted in Burgas Paediatric Unit. A brain computed tomography (CT) scan was performed because of the concomitant somnolence, revealing a subarachnoid haemorrhage. The patient was immediately transferred to the intensive care unit (ICU), where the first concerns about coagulation disorder were raised. His condition further deteriorated and the child was transferred to the Paediatric ICU at "St. Marina" University Hospital. The patient was somnolent, pale, afebrile, with right eye ptosis, right side hemiparesis, poor responding to tactile stimuli with crying, blood pressure of 100/40 mmHg, heart rate of 109 bpm, respiratory rate of 14 breaths per minute. Coagulation studies showed PT 12.3 sec, aPTT 51 sec, INR 0.80, fibrinogen 450 mg/dL, FVIII 4.5 %.

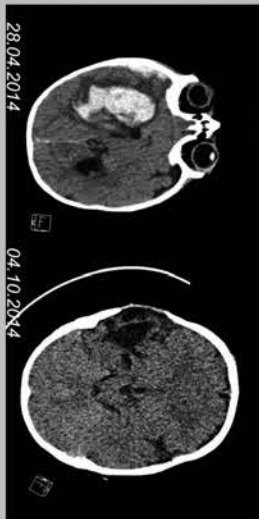
The patient was born full-term via uneventful vaginal delivery. A forehead hematomia was described after birth. He is the second male child of healthy unrelated parents with a negative family history of inherited bleeding disorders. The family visited several paediatricians on the occasion of easy bruising but no further coagulation tests were performed.

3 Initial management and treatment

A clinical manifestation of haemophilia A was revealed immediately after the patient was evaluated by the paediatric haematology team and low FVIII activity and undetectable FVIII inhibitors were measured.

An intravenous administration of FVIII was started and the patient was operated few hours later. He was given 50-100 IU/kg of plasma derived FVIII/WWF complex concentrate daily during the procedure and after that targeting FVIII activity of 80-100%. He received also a broad-spectrum antibiotic therapy. The infant remained stable and was discharged after 10 days from the Pediatric ICU and transferred to the Clinic of Paediatric Haematology and Oncology. Twenty-two days later the treatment continued as every other day prophylaxis regimen with 50 IU/kg rFVIII octocog-alpha.

Thirty-two days after receiving his first dose of FVIII concentrate a positive inhibitor titer of 1.2 BU was found. His antihemophilic FVIII concentrate administration continued 25 days with an inhibitor titer of 5.1 BU was detected and treatment continued with AICC 1000 units 3 times per week.



4 Patient outcome

The child improved significantly to a full neurologic recovery during his FVIII concentrate treatment. FVIII inhibitor level remained undetectable six months after the initial treatment with bypass products. At this point, two years after inhibitor antibodies were found, he is still receiving his prophylaxis 3 times per week with aPCC according to the clinical evaluation. ITI was discussed as a treatment strategy but the patient is not eligible considering his small age and the difficult venous access. He is scheduled to visit every six months the haemophilia treatment centre for follow-up. Cranial reconstruction with bone graft substitute wasn't performed at this point considering the small age of the child and the future need for reoperation.

5 Conclusions and Clinical Significance

Although ICH is associated with increased morbidity and mortality, delayed diagnosis occurs for a variety of reasons, including vague symptoms such as irritability and fever that might be confused with other conditions or lack of awareness that the baby has congenital haemophilia [5]. ICH might be the first manifestation of congenital haemophilia [3].

In addition to the serious neurological sequelae children with congenital haemophilia and ICH may have long-term quality of life and neuropsychiatric problems. These findings strongly suggest that long-term follow-up of children with ICH, including neuropsychological assessment and intervention, is critical.

The early diagnosis and treatment of ICH are critical, but the early and intensive factor replacement therapy is associated with the risk of inhibitor formation, as demonstrated in our case [6]. ICH is a true medical emergency because of the high mortality risk and should be treated presumptively prior to any evaluation.

6 Discussion

Lack of knowledge about rare bleeding disorders in infants among medical workers could result in delayed diagnosis, inappropriate treatment and severe complications. Bearing in mind these facts, coagulation assays should be part of the evaluation of neonates and infants with unusual bleeding, especially in those with ICH.

Because of the high mortality rate ICH is a true medical emergency and should be treated presumptively prior to any evaluation. In case of suspected ICH in children with haemophilia an immediate contact should be made with the regional haemophilia treatment centre. ICH should be managed in an experienced centre, however, treatment should not be delayed until after transfer to the treatment centre. Surgical intervention might be necessary, and the paediatric neurosurgical services should be notified. The development of inhibitor antibodies should always be considered as a serious complication in patients with haemophilia in response to the intensive replacement therapy with the deficient factor. Finally, comprehensive rehabilitation and close long-term follow-up in the haemophilia treatment centre are essential for an optimum recovery.

7 References

1. Gelfand CB. Spontaneous intracranial hemorrhage as the presenting sign of hemophilia B in a 3-month-old infant. *Pediatr Emerg Care*. 1999 Dec;15(6):616-8.
2. Rodriguez V, Schmidt RA, Sibley JA, Pugh RK. Intracranial haemorrhage as initial presentation of severe haemophilia B: case report and review of Mayo Clinic Comprehensive Hemophilia Center experience. *Haemophilia* 2005 Jan;11(1):75-7.
3. Gow SC, van der Born JA, Marika van den Berg H. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously unrelated patients with hemophilia A: the CAVAL cohort study. *Blood* 2007 Jun 1;109(11):4648-54. Epub 2007 Feb 8.
4. Hay CR, Ludman CA, Cain BT, Hill JG, Preston FE, Wassenaar N, Bagrial R, Peala R, Berntop E, Meuser Bunickstein EP, Fijnautdat K, Kaiser CK, White G, Santagostino E. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity hemophilia A. UK Hemophilia Centre Directors Organization. *Thromb Haemostas*. 1998 Apr;78(4):762-5.
5. Kulkarni R, Lueker JM. Intracranial and extracranial hemophiliacs in newborns with hemophilia: a review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999 Jul-Aug;21(4):289-295.
6. Maffra P, Nathani R, Dohil T, et al. Intracranial hemorrhage in patients with congenital haemostatic defects. *Haemophilia*. 2008 Sep;14(5):952-955. Epub 2008 Jul 14.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА АДРЕНОКОРТИКАЛЕН КАРЦИНОМ, АСОЦИИРАН С БЕЛОДРОБНА ТРОМБОЕМБОЛИЯ

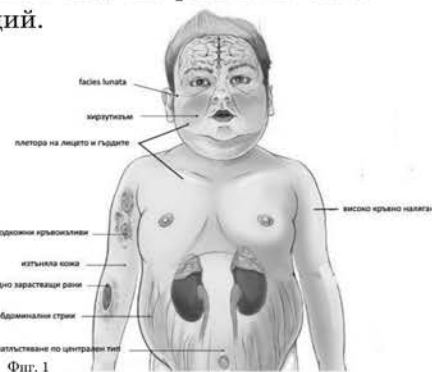
Ж. Калинов^{1,2}, Г. Райчева^{1,2}, В. Попов¹, Ц. Пейчева², Е. Белева^{1,2}, Ж. Грудева^{1,2}

Катедра Клинична Онкология, МУ - Пловдив¹,

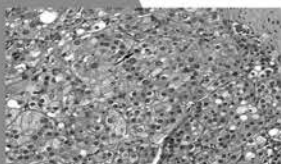
Клиника по Медицинска онкология, УМБАЛ „Св. Георги“ - Пловдив²

Увод: Адrenокортикалният карцином е рядък тумор с честота около 0.6-1.67 случая на 1 000 000 население. Налице е полова predisпозиция - три пъти по-често туморът се открива у индивиди от женски пол. Клиничната изява е разнородна, дължаща се от една страна на асоциираната ендокринопатия, а от друга на неопластичния процес. Демонстрира агресивен ход на развитие като повечето случаи се диагностицират в метастатичен стадий.

Клиничен случай: Бяла жена, 40 год, с дебютна симптоматика на хиперкортицизъм (фиг. 1) от м. ноември 2015 г. Оплакванията се характеризират с наддаване на тегло- предимно в горната част на тялото, гърдите и корема; астенодинамия; слабост в проксимални мускулни групи при натоварване; зачервяване по лицето, шията и гърдите; акне; хирзутизъм; аменорея и хипертония до 200/120.



Фиг. 1



Фиг. 2

Компютър-томографски се установяват туморна формация на лява gl. suprarenalis със суспектно белодробно и чернодробно ангажиране.

Биопсията на белодробната метастатична лезия верифицира хистологично кортикален карцином на надбъбрек (фиг.2). Иницирана е антрациклин-базирана полихимиотерапия (ПХТ) в комбинация с митотан.

В хода на провежданото цитостатично лечение се изявява персистираща синусова тахикардия, пристъпен прогресиращ задух, ЕКГ с данни за S1Q3 синдром и коагулограма с D-dimer 7090 ng/ml. Диагнозата белодробен тромбоемболизъм е потвърдена чрез КТ пулмоангиография (фиг. 3), при която се установява множествена тромботична облитерация на белодробната артерия. Усложнението е овладяно, предстои комплексна преценка за продължаване на ПХТ на фона на антикоагуланти.



Фиг. 3

Заключение: Карциномната тромбофилия е характерна проява на малигнения процес. Независимо от раритета на представената онкологична патология мултифакторната генеза на тромбофилията при пациент със солиден тумор следва да се оценява индивидуално. Съществува диагностичен алгоритъм и score index за верификация на тромбофилния риск. Целта е превенция на хемостазните усложнения, които биха интерферирали негативно с ритъма на провежданата ПХТ.



СЪЗДАВАНЕ НА БЪЛГАРСКИ РЕГИСТЪР НА ПАЦИЕНТИТЕ С МУКОВИСЦИДОЗА – МИРАЖ ИЛИ РЕАЛНО ПОСТИЖИМА ЦЕЛ?

Г. Петрова^{1,2}, М. Калчева¹, Ан. Алексиев¹, Р. Михова¹, Св. Атанасова¹, Цв. Минчева¹, Ат. Георгиева¹

¹ Асоциация муковисцидоза, България; ² Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Александровска“, Медицински Университет, София

През 2004 г. е регистрирана „АСОЦИАЦИЯ МУКОВИСЦИДОЗА“ (АМ) - доброволно, независимо сдружение с нестопанска цел, на хора страдащи от муковисцидоза (МВ) и техните семейства, близки и съмишленици.
 МВ е комплексно аутозомно-рецесивно заболяване, дължащо се на мутация в гена за регулатора на трансмембранния транспорт при муковисцидоза (CFTR), чиято основна функция е да регулира обема на течностите по епителната повърхност, чрез секретиране на хлориди и потискане на абсорбцията на натрий. Поради абнормния транспорт на електролити и вода в апикалния край на клетките най-честата извивка на МВ е като хронично обструктивно белодробно заболяване, инсуфициентна екзокринна функция на панкреаса, обструктивна азооспермия и висока концентрация на хлор в потта. (фиг.1)
 Въведените съвременни терапии за агресивен подход към респираторната симптоматика доведоха до значително повишаване на средната продължителност на живот при тези пациенти. Подобно на световната тенденция и у нас през последните 20 години делят на възрастни пациенти расте значително. По данни от НЗОК от януари 2016 г. от 210 пациенти с МВ над 35% са над 18-годишна възраст. Към момента не са налични осъвременени, обобщени и официални епидемиологични данни за МВ в България.



ЦЕЛ: Разработване на регистър на пациентите с МВ в България
МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ: Събирането на информация бе посредством е-мейл, социални мрежи, телефонни и лични разговори. Включването в регистъра е само при съгласие на пациентите/или техен представител (за пациентите деца). Данните са анонимизирани с цел запазване на конфиденциалността и персоналите детайли на пациентите. Информацията е подадена и в Европейският регистър пациентите с МВ (ECFSPR) За графична и статистическа обработка са използвани SPSS 19 и Excel 2013.

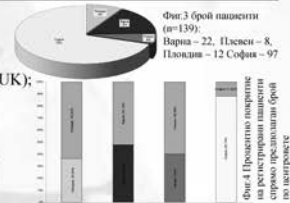
Издходни данни

1. Стари списъци – около 210 пациента, получаващи протоколи за скъпопоставящи лекарства във Варна, Пловдив, Плевен и София (процентно разпределение – фиг.2).
2. Новодиагностицирани пациенти за 2016 – 6 в болниците в гр. София (СБАЛБ „Св.София“; УМБАЛ „Александровска“; УМБАЛСМ Пирогов).



Налични данни (към 01.09.2016г.)

1. 139 пациента живеят и лекуват се в България, разпределени по центрове (фиг.3);
2. 8 български- живеят и се лекуват в чужбина (Es, Ger, It, UK);
3. 3 пациента, за които има отказ да бъдат включени в регистъра (не са включени в обработката на данни).
4. **около 60 пациента с МВ още за пълен регистър**



Разпределение по пол - 63 ♀ и 76 ♂. Подобно на средното за Eu. Най-близко –Ni, Gr, Ir, Hu.

В Ro ♂>>♀

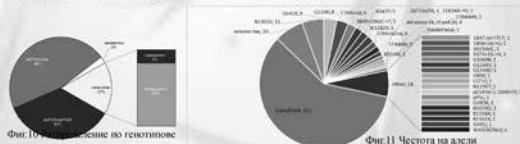
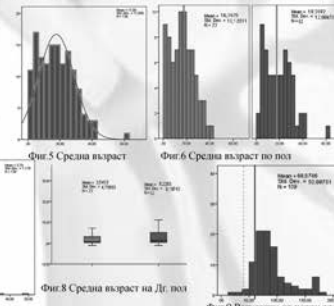
Средна възраст (01.09.2016) 17,69±11,09 (0,24 до 61,29). С 2 год. по-малко от ECFSPR – 20,1 (2013). (фиг. 5)

По пол: 16,39 vs. 19,6 (♂); при 19,3 vs 20,5 (♀) (фиг.6)

73 (52,62%) са деца (43 ♂, 30 ♀), а 66 (47,48%) - възрастни (33 ♂ и 33 ♀). ECFSPR - 49,1% vs. 50,9%.

6 (18%) са родили деца в предходните 1-5 години.

Възраст на диагностициране - медианна за Eu е 3,6 месеца за България - 11 месеца. В Eu >85% са диагностицирани <1 год., у нас - само 48,92%. Средната за Eu е 4,08 = България - 3,79 ± 51,52 (0,0-49,6), ♂ < ♀ (p=0.035). (фиг.7, фиг.8, фиг.9)



Генетика

Само 1 не е изследван (0,7%), Eu средно - 1,8%. (Gr, Fr, Da-0%)
 С две доказани мутации са 120 (88,28%) vs. 85,88% средно за Eu (Da 100%). Само с 1 мутация са 16 (11,72%) vs. 14,12%

Най-чест генотип е delf508/друга мутация – 46% (40% за Eu), следвано от хомозиготи по delf508 – 35% (42% за Eu) и две не-delf508 мутации – 19% (18% за Eu). (фиг. 10)

Разпределение по атели (фиг. 11): delf508 (58,27 % vs 62,03% ECFSPR); N1303K (5,39% vs. 2,10% ECFSPR); I6-564P; G542X (3,23 vs. 2,74% ECFSPR); -G1122C (2,98% няма и в топ 15 на Eu); cfr.org - описана в ок 90 пациента; 2184AA (2,15%); cfr.org - ок. 320 пациента; W1282X (1,79 vs. 1,14% ECFSPR); -G1122C; 3849+10kб C->T (1,79% vs. 0,79%); R347P (1,79% cfr.org - ок. 512 пациента); del exon 18-20 (1,79% няма и в cfr.org); 2789+5G->A (1,79%); cfr.org - ок. 940 пациента; 621+1G->T (1,07% vs. 0,58% ECFSPR - Gr); 2183AA (1,07% vs. 0,58% ECFSPR); -10167T delTA (1,07%); cfr.org - ок. 75 пациента.

MI - при 4 (2,78%) << 15% ECFSPR

Показателите за белодробна функция (фиг.12, фиг. 13) са по-ниски от тези за Eu.

FEV1 (6- 17,9 год.) 79,27%±23,35% ≈ Nu, Slo; Eu средно е 92%. (FVC (6-17,9 год.) 84,15%±20,03%)

FEV1 (над 18 год.) 55,84%±25,62%, ≈ UK (55%), Mo (59%), Sb (54%), Pt (59%), >La (40%), за Eu средно е 65%. (FVC (над 18 год.) 64,92%±24,15%).

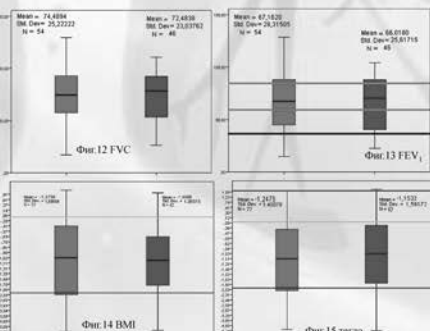
Показателите за хранителен статус – тегло и BMI (фиг. 14, фиг. 15) са едни от най-ниските в Eu, ≈ Uc (-1,2), Ru (-1,3) La (-1,2). Измервани на различни, не винаги калибрирани ръстомери и кантари!

Лечение:

1. Ензимна субституция – 134 п. (96,4% от всички) ≈ Da, Mc, Uc, Ro; средно за Eu – 79%
2. Пулмоцим – 110 п. (79,3% от всички и 94,82% от навършилите 5 год.)
3. Хипертоничен разтвор за инхалция – 58,99% ≈ Es, Sw, Is
4. Инхалаторен антибиотик (57,55% от всички и 70,79% от навършилите 6 год.) – едни от най-високите в Eu (< Is, La, Gr) – NB!! е наличие само на 1 прахова форма до април 2016 г.
5. Урзофалк – 25 п. (17,98%) ≈ Is

Инфекции

Хр. *Pseudomonas aeruginosa* - 91 п. (65,40%) – 66,6% (>18г) и 64,38% (<18г) <18г едни от най-високите проценти. ≈ Mo (64,58%), Gr (60%). >18г < La (77%), Uc (90%), Sb (77%), Gr (73%);
 Хр. *Staphylococcus aureus* - 36 п. (25%) – 18,18% (>18г) и 32,87% (<18г) <18г ≈ Sk (32%) >> UK (8%); >18г ≈ Gr (23%), UK (23%).
 Хр. *Burkholderia cepacia complex* - 3 п. (2,5%) – 3,03% (>18г) и 1,3% (<18 г) едни от ниските стойности в Eu
 NB! Рядко се изолират други микроорганизми. Понякога - *Pseudomonas spp.*!



Усложнения

диабет -10 п. (13,6% >18г и 1,3% <18г)
 кръвохрак- 26 п. (18,7%), което е най-висок процент за Eu
 пневмоторакс - 2 п. (1,43% от всички или 3% >18г) ≈ Eu

- * проблеми ***
1. Страх от стигматизация (отказ)
 2. Неразбиране на нуждата от регистър (етнически малцинства; малки населени места)
 3. Ненужна информация (акт за раждане или л.к.) и липса на важна информация (ФИД)
 4. Липса на създадени навици за съхранение на медицинска документация (загубени епикризи, изследвания)
 5. Липса на колаборация между лекуващите лекари и страх от „откраждане“ на пациенти

ИЗВОДИ

Регистърът се приема радушно
 Отказът за включване (2%) е свързан с психологични и социални причини.
 За разлика от данните от 2006-2007 г., средната възраст на пациентите в България е >17 г. с повишаване на процента възрастни - > 47%.
 По хранителен статус българските пациенти значително изостава, което корелира с по-ниските показатели от ФИД и средната възраст
 Липсата на неонатален скрининг обяснява по-късната медианна възраст на диагностициране
 У нас има изключително висок процент генетично изследвани пациенти
 Разпределението на откритите мутации ни позиционира близо до Gr, It и Is, но също така четвъртата най-честа мутация у нас е изключително рядка в световен мащаб.
 Трудно унифициране на резултатите по отношение на ФИД и МБД за цялата страна.
 Много висок процент получават специализирани лекарства, което вероятно е причина за доближаване на резултатите ни с Eu, независимо от лошия нутритивен статус.

Наследственост при синдрома на Майер-Рокитански-Кюстер-Хаузер (МРКХ) – цялостно-геномен анализ при фамилен случай

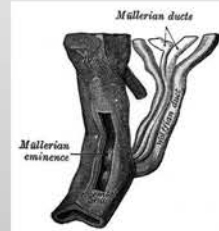
Иванка Димова^{1,2,3}, Радка Кънева², Наталия Тръпчевска³, Мариела Савова³, Валентина Пейчева², Магдалена Димитрова³, Тая Милачич³, Тая Тимева³, Атанас Щерев³
¹Катедра по Медицинска генетика, МУ-София; ²Лаборатория по Геномна диагностика, ЦММ, Катедра по Медицинска химия и биохимия, МУ-София; ³Генетична лаборатория, САГБАЛ „Д-р Щерев“, София

ВЪВЕДЕНИЕ: МРКХ синдромът принадлежи към клас I на **аномалиите на Мюлеровия канал**. Съществуват две форми на синдрома: 1) **типична форма** (тип А), която се характеризира с вродена липса на матката и горната част на влагалището с нормални яйчници и фалопиеви тръби; 2) **атипична форма** (тип В), която включва асоциирани аномалии на яйчниците и фалопиевите тръби, както и бъбречни аномалии.



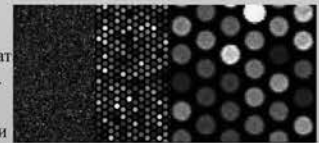
ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

Наблюдаваната честота е ~1:4000-5000 живородени момичета. Мюлеровата агенезия (липса на матка, цервикс и/или вагина) е етиология в 15% от случаите на първична аменорея. Най-често МРКХ синдромът се диагностицира между 15 и 18 години. В последните години се натрупват все повече и повече данни, че МРКХ синдромът е генетично заболяване. Фамилните случаи силно подкрепят тази идея. В настоящето проучване представяме точно такъв фамилен случай.



МЕТОДИ: Огромният напредък в микрочиповите технологии и наличието на пълната секвенция на човешкия геном дадоха възможност за идентифициране на нови гени, свързани с рака и аномалиите на развитието. Една от най-често използваните микрочипови техники е определянето на разлики в броя копия на гените. Микрочип-базираната сравнителна геномна хибридизация (aCGH) установява такива промени на основат на ко-хибридизация между белязани експериментална и нормална ДНК върху микрочип от геномни секвенции. Техниката позволява детекция на хромозомни дупликации и делеции с висока резолюция и върху целия геном.

ЦЕЛ: С методите на цитогенетиката и arrayCGH да се изследват цялостно-геномните промени при две сестри (на 15 и 22 години) с една и съща МРКХ аномалия, както и при техните родители. За детекция на промените в броя копия използвахме микрочип G4449 SurePrint G3 Hmn CGH 4x180K Oligo (Agilent Technologies).



РЕЗУЛТАТИ

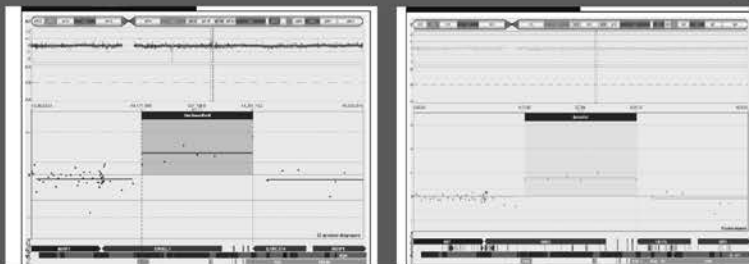


Фигура 1. Женски каротиоп при едното от засегнатите момичета с наличие на счупвания в дългото рамо на хромозома 17.

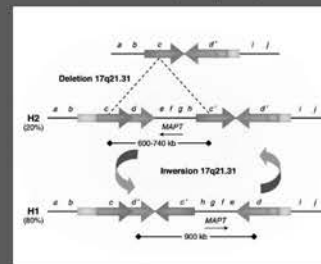
| Баща | | | Майка | | |
|----------|--------|------|----------|--------|------|
| 2p16.3 | 150 kb | loss | 14q32.33 | 151 kb | gain |
| 8p23.1 | 850 kb | loss | | | |
| 8p23.1 | 517 kb | loss | | | |
| 10q11.22 | 1.2 Mb | loss | 14q32.33 | 292 kb | gain |
| 10q11.22 | 575 kb | loss | | | |
| 14q11.2 | 400 kb | loss | | | |
| 22q11.21 | 186 kb | loss | 22q11.22 | 172 kb | gain |

| Двете сестри | | | Майка | | |
|--------------|--------|------|----------|--------|------|
| 2p16.3 | 150 kb | loss | 2p16.3 | 150 kb | loss |
| 14q11.2 | 400 kb | gain | 14q11.2 | 400 kb | gain |
| 14q32.33 | 151 kb | gain | 17q21.31 | 180 kb | gain |
| 14q32.33 | 292 kb | gain | 22q11.22 | 172 kb | gain |
| 17q21.31 | 180 kb | gain | | | |
| 22q11.22 | 172 kb | gain | | | |

Фигура 2. Резултати от микрочиповия анализ с разпределение на копийните варианти, унаследени от бащата (в синьо), от майката (в розово) и възникнали *de novo* (в червено).



Фигура 3. Микродупликацията 17q21.31 при двете момичета – arr[hg19]17q21.31(44,171,888-44,351,152)x3



Фигура 4. Геномна структурна вариация в 17q21.31 - *Nature Genetics* - 38, 974 - 976 (2006)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Нашият случай категорично подкрепя генетичната основа на МРКХ синдрома.
- Бяха открити повтарящи се геномни промени в 14q11.2 и 17q21.31, възникнали *de novo* при двете сестри.
- 17q21.31 микроаберации са докладвани при няколко геномни заболявания.
- Аберантният район в нашето проучване съдържа гена *KANSL1* – отговорен за хистоновата модификация и ацетилиране, процеси тясно свързани с транскрипционната регулация и рекомбинация.
- МРКХ синдромът може да е заболяване на геномната нестабилност.



ПЕРСПЕКТИВИ НА ГЕНОМНАТА ДИАГНОСТИКА В БЪЛГАРИЯ

Иванка Димова, Радка Кънева, Иван Попов, Румяна Додова, Кунка Каменарова, Гергана Станчева, Дарина Качакова, Рени Цвеова, Радослава Саръева, Даниела Пенчева, Калина Михова, Иво Кременски, Ваньо Митев

Медико-диагностична лаборатория по Геномна диагностика, Център по Молекулна медицина, КМХБ, МФ на МУ-София

ВЪВЕДЕНИЕ: Огромният напредък в геномната медицина през последните години направи възможно рутинното диагностициране на генетични аномалии в клинични условия. В допълнение към наличието на хромозомен микрочипов анализ, таргетното, екзомното и цялостно-геномното секвениране от ново поколение (NGS) е революция на съвременната медицина. "Лаборатория по геномна диагностика" към ММЦ на МУ София е единствената лаборатория у нас, която разполага с цялостно оборудване и квалифицирани специалисти за провеждане на геномни и свързаните с тях задължителни потвърждаващи изследвания.

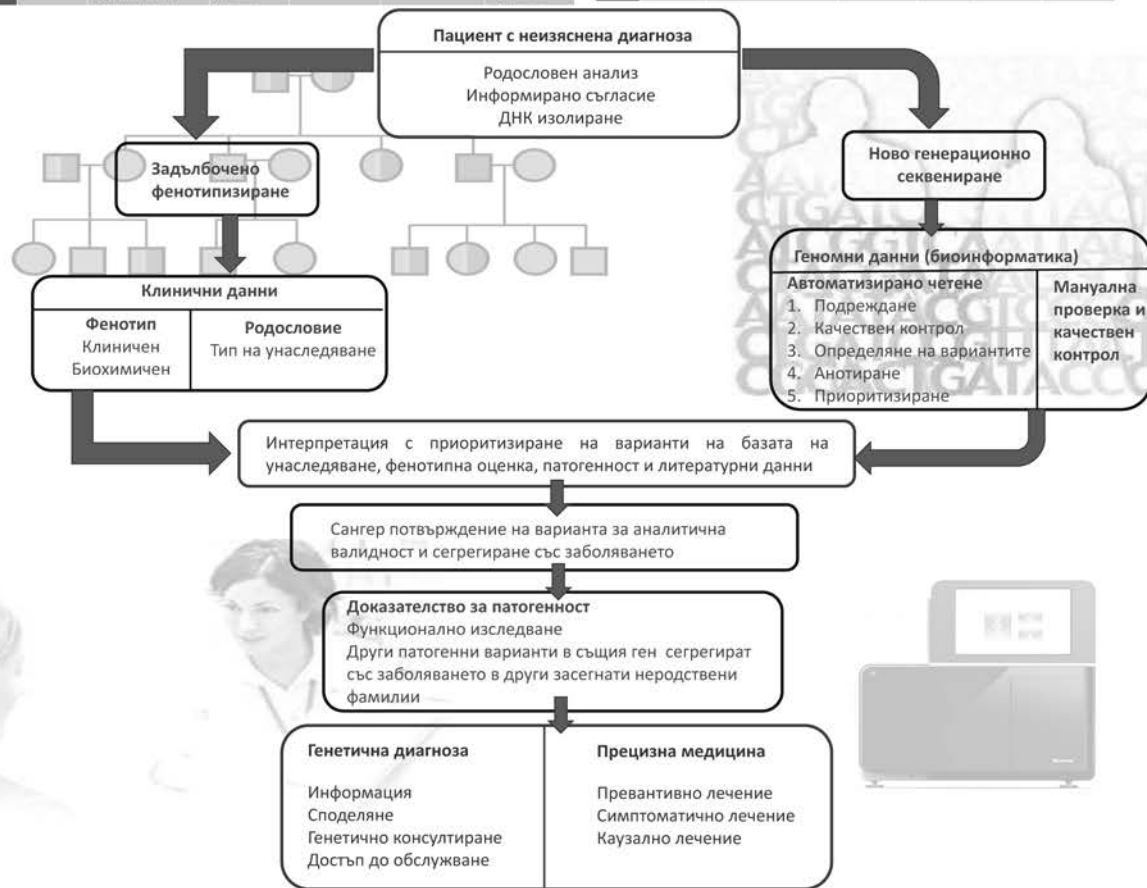
МЕТОДИ: Лабораторията предлага 121 NGS панела, които включват диагностични изследвания за: 4913 гени при над 3500 вида редки генетични болести; над 90 гена за фамилен рак (гърда, яйчници, дебело черво и др.); неврологични (епилепсии, паралигии и др.); невродегенеративни (Алцхаймер, Паркинсон и други деменции); очни (глаукома, дегенерация на ретината, и др.); глухота; бъбречни (145 гена), щитовидна жлеза (18 гена), сърдечно-съдови (145 гена); митохондриални болести. Лабораторията предлага изследвания за прогноза и индивидуализирано лечение при редки тумори (глиални, стомашно-чревни, меланом), сърдечносъдови заболявания (Копитогрел и Плавикс) и лечението с Метотраксат. Предлагат се изследвания на целия геном (микрочипов анализ) при вродени, редки, неизяснени малформативни синдроми и умствено изоставане.



МИКРОЧИПОВ АНАЛИЗ В ПРЕНАТАЛНАТА ДИАГНОСТИКА

| Кл. случай | Индикация | Резултат от агару CGH | Проследване | Фенотип | Заключение | Исход на бременността |
|------------|-------------------------------------|---|---------------------------------|----------------------------|-----------------------|---|
| 1 | УЗ аномалии | arr[h](9)(p21.3)x1 arr[h](9)(p21.3)x1 | Клинична оценка | Split/hand foot syndrome | Патогенен | TOP |
| 2 | Предимно дете с дисморфичен синдром | arr[h](9)(p21.3)x1.01 (AMN1) arr[h](9)(p21.3)x1.02 (MIR68) arr[h](9)(p21.3)x1.03 (MIR68) arr[h](9)(p21.3)x1.04 (MIR68) arr[h](9)(p21.3)x1.05 (MIR68) arr[h](9)(p21.3)x1.06 (MIR68) arr[h](9)(p21.3)x1.07 (MIR68) arr[h](9)(p21.3)x1.08 (MIR68) arr[h](9)(p21.3)x1.09 (MIR68) arr[h](9)(p21.3)x1.10 (MIR68) | MLPA | нека | Патогенен след MLPA | TOP |
| 3 | УЗ аномалии | arr[h](9)(p21.3)x1.01 (AMN1) arr[h](9)(p21.3)x1.02 (MIR68) arr[h](9)(p21.3)x1.03 (MIR68) arr[h](9)(p21.3)x1.04 (MIR68) arr[h](9)(p21.3)x1.05 (MIR68) arr[h](9)(p21.3)x1.06 (MIR68) arr[h](9)(p21.3)x1.07 (MIR68) arr[h](9)(p21.3)x1.08 (MIR68) arr[h](9)(p21.3)x1.09 (MIR68) arr[h](9)(p21.3)x1.10 (MIR68) | Микрочипов анализ на родителите | Унилатерална центрикуларна | Редки фамилен вариант | Родено дете без видими аномалии на развитието |

АЛГОРИТЪМ





Когато наука и ентузиазъм се срещнат, се ражда иновация

Екипната работа в Новартис и сътрудничеството с хора извън компанията ни позволява да изследваме биомаркери и да разработваме прицелни терапии, насочени към индивидуалния пациент. Тези връзки ускоряват разработването на лекарства, които носят по-големи ползи за пациента. Заедно откриваме иновации, които променят из основи живота на хората с рак и редки заболявания.



Свържете се с нас днес.
www.novartis.bg

Новартис Фарма Сървисиз ТП, София 1612, бул. „Акад. Иван Евстатиев Гешев“ № 44, ет. 3, тел.: 02 4899828, факс: 02 4899829

©Novartis 2014

NOV ADV 1 08/2014 BG