

4-ТА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ

1-ВА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ ЗА СТУДЕНТИ ПО МЕДИЦИНА

13-14 септември 2013, Пловдив

СБОРНИК С ПОСТЕРИ И ПРЕЗЕНТАЦИИ

ПЛАТИНЕН СПОНСОР



СРЕБЪРЕН СПОНСОР



БРОНЗОВИ СПОНСОРИ



ОРГАНИЗАТОРИ



ISSN 1314-3581

- Приложение към „Редки болести и лекарства сираци“ (Април 2014, брой 19, година V).
- Сборникът се издава от Българска Асоциация за Промоция на Образование и Наука (БАПОН).

БАПОН

4017 Пловдив, ул. „Братя Свещарови“ 4

е-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 2014 © Всички права запазени

4-ТА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ
1-ВА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ ЗА СТУДЕНТИ ПО МЕДИЦИНА

Научен комитет

Проф. Георги Михайлов	Проф. Драга Тончева
Проф. Елисавета Наумова	Проф. Жанет Грудева-Попова
Проф. Ивайло Търнев	Проф. Иван Иванов
Проф. Людмила Матева	Проф. Маргарита Генова
Проф. Мариана Мурджева	Проф. Радка Тинчева
Проф. Росен Маджов	Проф. Румен Стефанов
Проф. Стефан Горанов	Доц. Алексей Савов
Доц. Анастас Баталов	Доц. Валерия Калева
Доц. Ива Стоева	Доц. Ивелина Йорданова
Доц. Красимира Чудомирова	Доц. Маргарита Стефанова
Доц. Мария Спасова	Доц. Руска Христова
Доц. Юлиан Райнов	Д-р Васил Яблански
Д-р Весела Стефанова	Д-р Веселина Горанова-Маринова
Д-р Вяра Шумналиева-Иванова	Д-р Димитрина Константинова
Д-р Илияна Пачева	Д-р Катя Сапунарова
Д-р Лилияна Грозданова	Д-р Мариета Пейчева
Д-р Николай Ботушанов	Д-р Павел Балабанов
Д-р Петя Благоева	Д-р Радка Стоева
Д-р Радостина Симеонова	Д-р Руска Шумналиева
Д-р Христо Шипков	Д-р Цонка Митева-Катранджиева

Организационен комитет

Проф. Румен Стефанов	Владимир Томов
Д-р Весела Стефанова	Д-р Радостина Симеонова
Д-р Цонка Митева-Катранджиева	Георги Искров
Десислава Димитрова	Екатерина Братанова
Елеонора Христова	Борислав Дренски
Андреана Ангелова	Боряна Чафадарова
Ваня Иванова	Гергана Ленгерова
Елизар Цветков	Зорница Димова
Йордан Калчев	Костадин Костадинов
Лазар Шипчанов	Мариета Мечкарова
Марина Томова	Николай Николов

Скъпи приятели и колеги,



За мен е удоволствие да Ви представя съвместния сборник от 4-та Национална конференция за редки болести и лекарства сираци и 1-ва Национална конференция по редки болести за студенти по медицина.

Това „двойно“ събитие през 2013 г. бе един безспорен успех за каузата „редки болести“ в България. Като университетски преподавател съм приятно изненадан от широкия отзвук и голям интерес към събитието сред студентите от всички 6 висши медицински училища у нас. Искам изкажа своята специална благодарност към първоизточника на тази идея и главен организатор – ръководството и членовете на Асоциацията на студентите медици – Пловдив (АСМ – Пловдив). Като медицински специалист, работещ от години по проблемите на редките болести, с голямо задоволството констатирам желанието за нови знания и амбицията за себедоказване на нашите бъдещи колеги. Може да се каже, че след 1-ва Национална конференция по редки болести за студенти по медицина всички лекари и пациенти се уверихме, че расте едно ново поколение, което активно и ползотворно ще се включи в настоящите ни и бъдещи усилия в областта на редките болести. Надявам се това събитие да се превърне в една добра традиция за студентите по медицина в България.

4-та Национална конференция за редки болести и лекарства сираци, както и цялата 2013 г. бяха наситени от към новости по отношение на редките болести. Националната програма за редки болести (2009 – 2013) официално приключи своето действие. Програмата не успя да изпълни докрай всичките си цели, но за лекарите и пациентите у нас тя е успех. Успех е, защото даде гласност и видимост на проблемите в тази сфера, обществото ни научи за тях, а редките болести са вече утвърден приоритет в дневния ред на здравните власти. 2014 г. започва увещаващо – очакваме стартирането на национален регистър за редки болести, обозначаване на експертни центрове и референтни мрежи, както и стартирането на нова, 2-ра Национална програма. Това са значителни възможности и от всеки един от нас зависи доколкото те ще бъдат максимално използвани за реализирането на напредък по въпросите на редките болести в България.

Искам още веднъж да благодаря на всички участници в 4-та Национална конференция за редки болести и лекарства сираци и 1-ва Национална конференция по редки болести за студенти по медицина. Колкото и клиширано да звучи, всеки един от Вас има своята роля и значение в нашата обща мисия. От усилията и знанията на всеки зависи дали крайният резултат от нашите съвместни дейности ще бъде отчетен като успех и ще донесе осезаеми подобрения за хората с редки болести у нас, техните семейства и лекуващи специалисти.

Благодаря Ви!

Проф. д-р Румен Стефанов, дм
Председател на БАПОН

Съдържание

➤ Сесия 1 – Европейска директива за трансгранично здравеопазване – предизвикателства и възможности	6
➤ Сесия 2 – Експертни центрове и референтни мрежи по редки болести в България (I)	17
➤ Сесия 3 – Експертни центрове и референтни мрежи по редки болести в България (II)	39
➤ Сесия 4 – Първични имунодефицити – експертни центрове в България	74
➤ Сесия 5 – Експертни центрове и референтни мрежи по редки болести в България (III)	86
➤ Сесия 6 – Експертни центрове и референтни мрежи по редки болести в България (IV)	105
➤ Постерна сесия	124
➤ 1-ва Национална конференция по редки болести за студенти по медицина	152

Сесия 1

Европейска директива за трансгранично здравеопазване – предизвикателства и възможности

Модератори: Проф. Румен Стефанов
Владимир Томов

- **Експертните центрове по редки болести и оценката на здравни технологии в България след Директивата за трансгранично здравеопазване**
Р. Стефанов
- **Директивата за трансгранично здравеопазване в подкрепа на хората, засегнати от редки болести – надежда и тревога**
В. Томов
- **Оценката на здравни технологии в Италия – опит и дейности на Националната агенция за регионално здравеопазване**
А. Милиоре

**Експертните центрове
по редки болести и оценката на
здравни технологии в България
след Директивата за трансгранично
здравеопазване**

Проф. Румен Стефанов

**ЕКСПЕРТНИ ЦЕНТРОВЕ
ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
В БЪЛГАРИЯ**

**ДИРЕКТИВА 2011/24/ЕС НА ЕВРОПЕЙСКИЯ
ПАРЛАМЕНТ И НА СЪВЕТА
от 9 март 2011 година
за упражняване на правата на пациентите при трансгранично
здравно обслужване**



**ДИРЕКТИВА 2011/24/ЕС НА ЕВРОПЕЙСКИЯ
ПАРЛАМЕНТ И НА СЪВЕТА
от 9 март 2011 година
за упражняване на правата на пациентите при трансгранично
здравно обслужване**

- Отговорности на Държавите-членки по отношение на трансграничното здравно обслужване
- Възстановяване на разходите за трансгранично здравно обслужване
- Сътрудничество в областта на здравното обслужване

Член 21

Транспониране

1. Държавите-членки въвеждат в сила законовите, подзаконовите и административните разпоредби, необходими, за да се съобразят с настоящата директива, до **25 октомври 2013 г.** Те незабавно информират Комисията за тези разпоредби.



**ДИРЕКТИВА 2011/24/ЕС НА ЕВРОПЕЙСКИЯ
ПАРЛАМЕНТ И НА СЪВЕТА
от 9 март 2011 година
за упражняване на правата на пациентите при трансгранично
здравно обслужване**

Член 12 Европейски референтни мрежи (ERM)

1. Комисията подпомага държавите-членки в развитието на ERM между доставчици на здравно обслужване и експертни центрове в държавите-членки, **по-конкретно в областта на редките заболявания...**
2. Европейските референтни мрежи имат най-малко три от следните цели...
3. Държавите-членки се насърчават да подпомагат развитието на Европейските референтни мрежи...
4. Комисията:
 - a) приема списък с конкретните критерии и условия, които ERM трябва да изпълняват...
 - b) разработва и публикува критерии за създаване и оценка на ERM;
 - c) улеснява обмена на информация и експертни познания във връзка с изграждането на ERM и тяхната оценка.

**ДИРЕКТИВА 2011/24/ЕС НА ЕВРОПЕЙСКИЯ
ПАРЛАМЕНТ И НА СЪВЕТА
от 9 март 2011 година
за упражняване на правата на пациентите при трансгранично
здравно обслужване**

Член 13 Редки заболявания

- Комисията подкрепя държавите-членки в сътрудничеството за разработване на капацитет за диагностика и лечение, по-конкретно като цели:
- a) да осведомява медицинските специалисти за инструментите, с които те разполагат на равнището на Съюза и които подпомагат правилната диагностика на редките заболявания...
 - b) да осведомява пациентите, медицинските специалисти и органите, отговарящи за финансиране на здравното обслужване, за възможностите, осигурени с Регламент (ЕО) 883/2004, за изпращане на пациенти с редки заболявания в други държави-членки дори за диагностика и лечение, които не се предлагат в държавата-членка по осигуряване.

**ПРЕПОРЪКИ ЗА
КРИТЕРИИ ЗА КАЧЕСТВО
ЗА ЕКСПЕРТНИТЕ
ЦЕНТРОВЕ
ЗА РЕДКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ
В ДЪРЖАВИТЕ-ЧЛЕНКИ**



**РАБОТНА ГРУПА
КЪМ МЗ**



ПРОЕКТОНАРЕДБА ЗА ОБОЗНАЧАВАНЕ НА ЕКСПЕРТНИ ЦЕНТРОВЕ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И РЕДА ЗА СЪОБЩАВАНЕ, РЕГИСТРИРАНЕ, ПОТВЪРЖДАВАНЕ И ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ

- Експертни центрове по редки болести
- Списък с редки болести
- Съобщаване и проучване на редките болести
- Потвърждаване и регистриране на редките болести
- Обжалване на редките болести
- Регистрация и отчитане на редките болести

ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИ ТЕХНОЛОГИИ (ОЗТ) В БЪЛГАРИЯ


НАКРАТКО ЗА ОЗТ

Всеки процес на разглеждане и отчитане на свойствата на медицинските технологии, които се използват в здравеопазването – безопасност, ефикасност, приложение, индикации и указания за използване, ефективност на разходите, икономически, социални и етични последствия.

ЦЕЛ НА ОЗТ

Решенията на здравните власти за използването и заплащането на медицински технологии в здравеопазването се взимат информирани и обективно в рамките на прозрачен и отворен за обществото процес.

Въвеждането и прилагането на ОЗТ създава прозрачна и обективна среда за вземане на информирани и балансирани решения, но сама по себе си ОЗТ не взема решения!



ЗАЩО ОЗТ?

Проблеми пред общественото здравеопазване днес:

- Управление на разходите за здравеопазване
- Социален аспект (етични дилеми и обществени нагласи)
- Подкрепа за научно-технологичните иновации (Лисабонски протокол)

1971 Г. «Всички ЕФЕКТИВНИ терапии трябва да са достъпни за населението.» Проф. Арчибалд Кохрейн (шотландски епидемиолог)

Здравни реформи, насочени към свиване на разходите

2000 Г.

1990 Г. Здравни реформи, насочени към управление на качеството и риска

1997 Г. «Всички ЕФЕКТИВНИ И ИКОНОМИЧЕСКИ ИЗГОДНИ терапии трябва да са достъпни за населението.» Проф. Алън Уилимс (английски икономист)

ДИРЕКТИВА 2011/24/ЕС НА ЕВРОПЕЙСКИЯ ПАРЛАМЕНТ И НА СЪВЕТА от 9 март 2011 година за упражняване на правата на пациентите при трансгранично здравно обслужване

Член 15 Сътрудничество в областта на ОЗТ

1. Съюзът подкрепя и улеснява сътрудничеството и обмяна на научна информация между държавите-членки в рамките на мрежа, изградена на доброволна основа, съзряваща определените от държавите-членки национални органи или институции, отговорни за ОЗТ...
2. Целите на мрежата за оценка на здравните технологии са...
3. За изпълнението на целите по параграф 2 мрежата за ОЗТ може да получава помощ от страна на Съюза...
4. Комисията приема необходимите мерки за създаването, управлението и прозрачното функциониране на тази мрежа...

МЯСТОТО НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВАТА СИРАЦИ В КОНЦЕПЦИЯТА ЗА ОЗТ


Лекарствата сираци са лекарствени продукти, които:

- са предимно значим за диагностика, профилактика или лечение на редки болести;
- са свързани с високи разходи за НИРД и малък брой пациенти, съответно на практика са невъзращаема инвестиция при нормални пазарни условия;
- са често първата задоволителна терапевтична алтернатива за състояния, за които няма етиологично лечение към момента.

ОЗТ при лекарствата сираци е затруднена от:

- ограничени епидемиологични данни и клинични доказателства към момента на пускане на пазара;
- невъзможност лекарствата сираци да отговорят на конвенционалните критерии за разход-ефективност;
- общо непознаване и пренебрегване на социалната тежест на редките болести;
- етични дилеми.

ЗАТРУДНЕН КРАЕН ДОСТЪП ДО ИНОВАТИВНИТЕ ТЕРАПИИ



Challenges to orphan drugs access in Eastern Europe: The case of Bulgaria

Georgi Iskrov*, Tsonka Miteva-Katrandzhieva, Rumen Stefanov

Pharm and Therapeutical Journal for Asia, Taiwan, Hsinchu, Republic

ARTICLE INFO ABSTRACT

This article explores how an Eastern European country – conditional with orphan drug access, evaluates its policies with its own national settings. The conventional orphan drug study takes the total number of orphan drugs (OT) available on EU level for March 2011, and then compares them with the number of available and accessible OTs in each Balkan country.

ВЪЗМОЖНИ ПОДХОДИ ПРИ ОЗТ ЗА ЛЕКАРСТВАТА СИРАЦИ ПРОБЛЕМ: ЛИПСА НА ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ И КЛИНИЧНИ ДАННИ

- Регулаторните органи дават висока доказателствена тежест на клиничните данни.
- Регулаторното опасение в случая на лекарствата сираци е не толкова показателят разход-ефективност, колкото липсата на за дълбочени клинични доказателства.
- Отсъствието на епидемиологични данни за редките болести намира отражение и в процесите на планиране на здравните разходи на национално ниво.

РЕШЕНИЕ: ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ РЕГИСТРИ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ

**ВЪЗМОЖНИ ПОДХОДИ ПРИ ОЗТ ЗА
ЛЕКАРСТВАТА СИРАЦИ**

**ПРОБЛЕМ: ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НА
АНАЛИЗА РАЗХОД-ЕФЕКТИВНОСТ С
МЕДИЦИНСКИ КРИТЕРИИ**

• Ключови фактори: животозастрашаващ характер на редките болести, тежест на заболяването, възможни здравни ползи, солидарност, равенство, социална справедливост...

**РЕШЕНИЕ: ОЦЕНКА НА ДОБАВЕНАТА
КЛИНИЧНА СТОЙНОСТ НА ЛЕКАРСТВАТА
СИРАЦИ В КОМБИНАЦИЯ С
МЕДИЦИНСКИ И СОЦИАЛНИ КРИТЕРИИ**

**ВЪЗМОЖНИ ПОДХОДИ ПРИ ОЗТ ЗА
ЛЕКАРСТВАТА СИРАЦИ**

**ПРОБЛЕМ: ЛИПСА НА ПРОЗРАЧНОСТ И
ОТЧЕТНОСТ**

• Липсата на прозрачност създава усещане, че решенията за реимбурсиране са произволни и/или преднамерени.

**РЕШЕНИЕ: ПРИДЪРЖАНЕ КЪМ МЕЖДУНАРОДНО
ПРИЗНАТИТЕ СТАНДАРТИ НА МЕДИЦИНАТА,
ОСНОВАНА НА ДОКАЗАТЕЛСТВА;
РАЦИОНАЛЕН ИЗБОР НА КОМПАРАТОР ПРИ ОЦЕНКА
НА ДОБАВЕНАТА СТОЙНОСТ;
ИЗПОЛЗВАНЕ НА ТВЪРДИ ПОКАЗАТЕЛИ ЗА ОЦЕНКА**

**ВЪЗМОЖНИ ПОДХОДИ ПРИ ОЗТ ЗА
ЛЕКАРСТВАТА СИРАЦИ**

ПРАКТИЧЕСКИ СЪОБРАЖЕНИЯ

• Използването на ОЗТ у нас зависи също и от начина на цялостното функциониране на здравната система => ОЗТ не е панацея.

• При всяко решение винаги има и момент на политически фактор => в практиката не всичко е доказателства за ефективност на разходите.

• ОЗТ е само помощен инструмент при вземането на решения => в крайна сметка въпросът е дали ОЗТ е по-добра алтернатива на сега действащите механизми?

**СЪЗДАВАНЕ НА ЦЯЛОСТНА РАМКА ЗА
ОЗТ В БЪЛГАРИЯ**

• НЕЗАВИСИМОСТ


- Статут на независима обществена структура
- Финансова автономност
- Открити и прозрачни процедури за назначаване на ръководството
- Несъвместяване с други постове
- Изключване на конфликти на интереси

• НАУЧЕН ПОДХОД

- Решенията и препоръките се издават на базата на научни доказателства и изследвания
- Решенията и препоръките се основават на най-актуалните и надеждни научни данни
- Ясно дефинирана, стриктна и обективна методология на работа

• МУЛТИДИСЦИПЛИНАРНОСТ

- Широк спектър от научни инструменти и подходи



**«Не позволявайте преследването на
перфектното да Ви накара да
отхвърлите това, което е «само» много
добро».**

Проф. Алън Уилямс

Благодаря за вниманието!

Директивата за трансгранично здравеопазване в подкрепа на хората, засегнати от редки болести – надежда и тревога

Владимир Томов

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 НАХРЕ

2009г. КОНФЕДЕРАЦИЯ ЗАЩИТА НА ЗДРАВЕТО

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

НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

2010 ПОСЛЕДНА ЧАСТ ОТ ПОДГОТОВКАТА НА ДИРЕКТИВА ЗА ТРАНСГРАНИЧНО ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ

2007г. ДЕЛО ЗАВЕЛЕНО ОТ БЪЛГАРСКИ ГРАЖДАНИ ЗА ВЪЗСТАНОВЯВАНЕ РАЗХОДИТЕ ЗА ЛЕЧЕНИЕ

ВАС СЕ ОБРЪЩА КЪМ ЕВРОПЕЙСКИЯ СЪД ЗА РЕШАВАНЕ НА КАЗУСА

ИНИЦИИРАНЕТО НА ДИРЕКТИВАТА Е НА БАЗА РЕШЕНИЕТО НА ЕВРОПЕЙСКИЯ СЪД

 europa.eu



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ОСНОВНА ЦЕЛ НА ДИРЕКТИВАТА ЗА ТРАНСГРАНИЧНО ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ

Целта на настоящата директива е да се установят правила за улесняване на достъпа до безопасно и висококачествено трансгранично здравно обслужване в Съюза и да се гарантира мобилността на пациентите в съответствие с принципите, установени от Съда, както и да се насърчава сътрудничеството между държавите-членки в областта на здравното обслужване, при пълно зачитане на отговорностите на държавите-членки за определянето на социалноосигурителните обезщетения в областта на здравеопазването, както и на организацията и предоставянето на здравно и медицинско обслужване и на социалноосигурителни обезщетения, по-специално за болест.

НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ПРИНЦИП ПРИ ПРИЛАГАНЕ НА ДИРЕКТИВАТА

Двете системи следва да бъдат съгласувани; като се прилага или настоящата директива, или регламентите на Съюза за координация на системите за социална сигурност. Пациентите следва да не бъдат лишавани от по-благоприятните права, гарантирани от регламентите на Съюза за координация на системите за социална сигурност, когато има условия за това. Следователно на всеки пациент, който поиска разрешение за получаване на подходящо за състоянието му лечение в друга държава-членка, следва винаги да се дава такова разрешение съгласно условията, предвидени в регламентите на Съюза, когато възростното лечение е измежду обезщетенията, предоставени от законодателството на държавата-членка на пребиваване на пациента, и когато на пациента не може да бъде осигурено подобно лечение в рамките на оправдан от медицинска гледна точка срок, като се има предвид настоящото здравословно състояние на лицето и вероятното му развитие.

НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

РАЗШИРЯВАНЕ СПЕКТЪРА НА ПОКРИВАНЕ РАЗХОДИТЕ ЗА ЛЕЧЕНИЕ

Държавите-членки могат да възстановяват допълнителни разходи, като разходи за настаняване и път или допълнителни разходи, направени от лица с увреждания, дори когато тези разходи не се възстановяват при здравно обслужване, предоставяно на тяхна територия.

В настоящата директива следва да се предвиди правото за пациента да получава всеки лекарствен продукт, разрешен за търговия в държавата-членка по местолечение, дори той да не е разрешен за търговия в държавата-членка по осигуряване, тъй като това е неизменна част от получаването на ефективно лечение в друга държава-членка.

НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ВАЖЕН АКЦЕТ В ДИРЕКТИВАТА

Пациенти, получили отказ за предварително разрешение по причини, които впоследствие са обявени за неоснователни, (административно или съдебно преразглеждане на искането и засегнатото лице е получило лечение в друга държава-членка), имат право на това разходите за лечение, получено в друга държава-членка, да им бъдат изцяло възстановени в съответствие с разпоредбите на законодателството на държавата-членка по местолечение.

Настоящата директива не се прилага по отношение на: услуги за дългосрочни грижи, чиято цел е оказване на подкрепа на хора, които се нуждаят от съдействие при извършването на рутинни, ежедневни задачи; предоставянето на органи с цел трансплантация и достъпа до такива органи;

НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

КАКВО НИ СМУЦАВА

При упражняване правото си на трансгранично здравно обслужване задължително здравноосигурителните лица заплащат на лечебното заведение в държавата-членка по местолечение стойността на предоставените им здравни услуги.

Разходите за трансгранично здравно обслужване се възстановяват или заплащат директно от държавата-членка по осигуряване до размера на разходите, които биха били поети от държавата-членка по осигуряване, ако това здравно обслужване беше предоставено на нейна територия, без да се надвървят действителните разходи за предоставеното здравно обслужване.

ЗАПЛАЩАНЕТО И ПОСЛЕДВАЩО ВЪЗСТАНОВЯВАНЕ НА РАЗХОДИТЕ ДО НИВОТО НА ЗАПЛАЩАНЕ В СТРАНАТА НИ СЪЗДАВА НЕПРЕДОЛИМА ПРЕГРАДА ПРЕД ПАЦИЕНТИТЕ - В ПОВЕЧЕТО СЛУЧАИ СОЦИАЛНО СЛАБИ

4-ТА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ
1-ВА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ ЗА СТУДЕНТИ ПО МЕДИЦИНА


НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

КАКВО НИ СМУЩАВА


○

Разходите за трансгранично здравно обслужване се разчитовете или заплащат директно от държавата-членка по осигуряване до размера на разходите, които биха били поети от държавата-членка по осигуряване, ако това здравно обслужване беше предоставено на нейна територия, без да се надхвърлят действителните разходи за предоставеното здравно обслужване. Дори когато пътният размер за трансгранично здравно обслужване надвишава размера на разходите, които биха били поети, ако здравното обслужване е било предоставено на нейна територия, държавата-членка по осигуряване може да реши да възстанови пълния размер.

При упражняване правото си на трансгранично здравно обслужване задължително здравноосигурените лица заплащат на лечебното заведение в държавата-членка по местолечение стойността на предоставените им здравни услуги.

(2) Лицата по ал. 1 имат право да им бъдат възстановени разходите за предоставените им здравни услуги в държавата-членка по местолечението до размера на разходите, които НЗОК или Министерството на здравеопазването заплащат за съответните здравни услуги в България, но не повече от действително направените разходи за предоставените здравни услуги.

ЗАКОНПРОЕКТА Е СЪС СЪКРАЩЕНИЯ, КОИТО ПОЪЛНИТЕЛНО ОГРАНИЧАВАТ ДОСТЪПА ДО ЛЕЧЕНИЕ


НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

КАКВО НИ СМУЩАВА

○

СЪЩЕСТВУВАЩАТА КЪМ МОМЕНТА РЕГУЛАЦИЯ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ГРАЖДАНИТЕ ПОКАЗА ПОЛОЖИТЕЛНИ РЕЗУЛТАТИ ПРЕЗ ПОСЛЕДНИТЕ ГОДИНИ ОСОБЕНО ФОНДА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ДЕЦА КЪМ МЗ И КОМИСИЯТА ЗА ЛЕЧЕНИЕ В ЧУЖБИНА КЪМ НЗОК

КОМИСИЯТА ЗА ЛЕЧЕНИЕ В ЧУЖБИНА КЪМ МЗ ВСЕ ОЩЕ НЕ НИ УДОВЛЕТВОРЯВА СЪС СВОЯТА ДЕЙНОСТ, НО ОЧАКВАМЕ ПОЛОЖИТЕЛНИ ПРОМЕНИ

ПРИНЦИПА НА НАГРЯЖДАНЕ И ИЗБИРАНЕ НА НАЙ-ДОБРИЯ ЛЕЧЕБЕН ПРОЦЕС НЕ СЕ ЗАБЕЛЯВА В ЗАКОНПРОЕКТА НА МС

НАДЯВАМЕ СЕ КОМИСИИТЕ И ФОНДА ДА ПРОДЪЛЖАТ СВОЯТА РАБОТА И ПОЛОЖИТЕЛНО РАЗВИТИЕ


НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ПОДКРЕПА ЗА ПАЦИЕНТИТЕ В БЪЛГАРИЯ

○

ДИРЕКТИВАТА СЕ СТРЕМИ ДА НАГРЯЖДА ПРАВОТО НА ГРАЖДАНИТЕ НА ДОСТЪПНО И КАЧЕСТВЕНО ЗДРАВНО ОБСЛУЖВАНЕ ЗА УЛЕСНЕНИЕ СЕ ИЗГРАЖДА МРЕЖА ОТ ИНФОРМАЦИОННИ ТОЧКИ ЗА РАЗЯСНЯВАНЕ НА ПРАВАТА ПРИ ТРАНСГРАНИЧНО ЗДРАВНОПОАЗВАНЕ

ВЪПРЕКИ ЧЕ В ПРЕДВИДЕНАТА ИНФОРМАЦИОННА СИСТЕМА НЕ СЕ ВЕЖДА МЯСТОТО НА ПАЦИЕНТСКИТЕ ОРГАНИЗАЦИИ ИМА НАДЕЖДА НАРЕДБИТЕ ДА ОПРЕДЕЛЯТ ТОВА

ПРИЗНАВАНЕТО НА МЕДИЦИНСКИ ПРЕДПИСАНИЯ СЪСТАВЕНИ ОТ ДЪРЖАВАТА ПО МЕСТОЛЕЧЕНИЕ И ОСИГУРЯВАНЕТО НА ЛЕЧЕБНИ ПРОЦЕДУРИ В ДЪРЖАВАТА ПО ОСИГУРЯВАНЕ ДАВА ВЪЗМОЖНОСТ ЗА ИЗПОЛЗВАНЕ НА НЕРЕГИСТРИРАНИ ЛЕЧЕБНИ СРЕДСТВА


НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ПОЛОЖИТЕЛНИ ПРОМЕНИ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ХОРАТА ЗАСЕГНАТИ ОТ РЕДКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

○

ДИРЕКТИВАТА ДАДЕ ОСНОВАНИЕ ДА БЪДЕ РЕГУЛАТИРАН РЕГИСТЪР НА ПАЦИЕНТИТЕ С РЕДКИ БОЛЕСТИ, КОИТО Е В ОСНОВАТА НА ПЛАНОВО И ЕФЕКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ

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

ДВИЖЕНИЕТО НА ИНФОРМАЦИЯ И СПЕЦИАЛИСТИ ДО ГОЛЯМА СТЕПЕН ШЕ КОМПЕНСИРА ИКОНОМИЧЕСКИТЕ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ ДВИЖЕНИЕТО НА ПАЦИЕНТИ


НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

КАКВИ СА ОЧАКВАНИЯТА ПО ОТНОШЕНИЕ НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ

○

СЪЗДАВАНЕТО НА НОВА НОРМАТИВНА УРЕДА БИ МОГЛО ДА РАЗРЕШЕ ПРОБЛЕМИ СВЪРЗАНИ С:

ЛИПСА НА УТВЪРДЕНИ ПРАВИЛА ЗА ДОБРА МЕДИЦИНСКА ПРАКТИКА ПО ОТНОШЕНИЕ НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ

ЛИПСА НА КЛИНИЧНИ ПЪТЕКИ

ЕКСПЕРТИЗАТА ЗА ТРАЙНА НЕРАБОТОСПОСОБНОСТ – ТЕЛК

ЛИПСАТА НА СИСТЕМА ЗА РЕХАБИЛИТАЦИЯ НА ХОРАТА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ЛИПСАТА НА КОДОВЕ ПО МКБ 10

ПРОБЛЕМА С НЕРЕГИСТРИРАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ СРЕДСТВА ОБХВАЩАНЕ НА ЦЕЛНИЯ ЛЕЧЕБЕН ПРОЦЕС ОТ ПРОФИЛАКТИКА ДО СОЦИАЛНА АДАПТАЦИЯ

ПОВИШАВАНЕ РОЛЯТА НА ПАЦИЕНТСКИТЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ В ЗДРАВНАТА СИСТЕМА

Оценката на здравни технологии в Италия – опит и дейности на Националната агенция за регионално здравеопазване

Антонио Милиоре

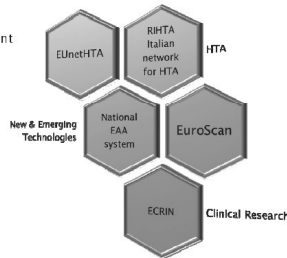
Summary

- › Introduction and numbers
- › The Italian healthcare system: quick overview
- › Agenas & HTA – Activities at dep. Innovation and development
- › Production, Networking and Collaboration activities

2

About myself...

- › Antonio Migliore, migliore@agenas.it
M.Sc. in Biomedical Engineering
Oct-2006, University of Pisa, Italy;
- › Researcher at Agenas, dept. Innovation and development (Jul-2007);
- › Main activities and research interests:
 - new technologies
 - clinical trials
 - regulation and approval
 - market access
 - systematic reviews



3

About Agenas...



- › National agency for regional healthcare

Mission: to promote innovation and quality in healthcare.

- Founded in 1993;
- National agency (based in Rome);
- Financed at 100% by public funds (Ministry of Health);
- About 100 units (less than 50% permanent positions).

4

Italy in numbers



- › Population: 60,813,326
- › Density: 201.8/km²
- › GDP (PPP)⁽²⁰¹²⁾
 - total: \$1.834 trillion
 - per capita: \$30,116
- › Life expectancy⁽²⁰⁰⁹⁾: 82 years
- › Health spending⁽²⁰¹⁰⁾
 - total: 9.3% of Gross Domestic Product (GDP)
 - per capita: \$ 2,964
- › Hospital beds: 2.8 per 1000 pop.
- › Physicians: 3.7 per 1000 pop.
- › Nurses: 6.3 per 1000 pop.

5

The Italian healthcare system

A quick overview



"The Servizio Sanitario Nazionale (SSN) is regionally based and provides universal coverage free of charge at the point of service."

›The National level sets general objectives and fundamental principles.

›Regional governments are responsible for assuring the delivering of services.

7

The Italian healthcare system – Structure

- › The national level:

- Sets a list of benefits (*LEA, essential assistance levels*) that must be provided uniformly in all the Regions.
- Sets a list of drugs: the *National Pharmaceutical Formulary*, outlining which medicines will be reimbursed by the SSN and which need to be paid for in full by patients, respectively.

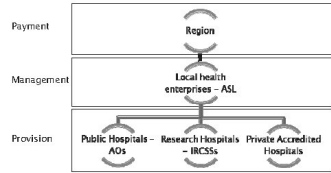
- › Regional governments:

The 20 Regions use a network of population-based health management organisations (ASLs) and public and private accredited hospitals as providers of services. Regions are free to provide extra-LEA services but must finance these with own source revenues.

8

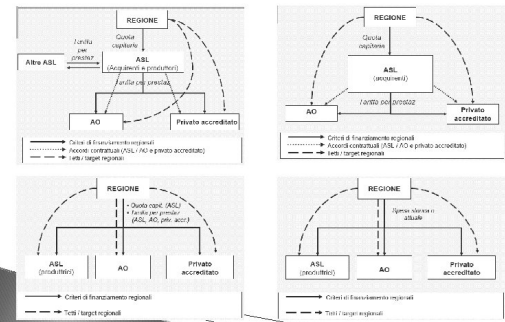
The Italian healthcare system – Financing (i)

- ▶ The main source of finance for the Italian SSN is a mix of taxes applied both at the Regional and National levels.
- ▶ The Regions receive funds according to population-based criteria (age, gender, mortality rates, epidemiologic indicators).
- ▶ Then the Regions are free to develop a model for the internal healthcare management.



The Italian healthcare system – Financing (ii)

High regional autonomy



The Italian healthcare system – Financing (iii)

In general:

- ▶ Regions must underwrite yearly 'Pacts for Health' to define healthcare planning and expenditure needs.
- ▶ Regions must have their expenditure books "on balance".
- ▶ When books are "out of balance" the administration of the Region is addressed to external commissioner nominated by the Regional government.
- ▶ Most northern Regions are on balance, while some central and southern Regions are not...

The Italian healthcare system – Financing (iv)

- ▶ Prospective payment system (fee-for-service financing)

Services from providers (i.e. hospitals) are paid by fees based on diagnosis-related groups (DRG) for inpatient activities and by various mechanisms for outpatient and other specific services (e.g. intensive care, transplants, chronic patient management).

DRG-linked fees cover all the services provided to the patient and are defined at National level. However, Regions are free to modify the fees on the basis of specific context analyses.

Agenas and HTA in Italy

Agenas and HTA

The Italian context (i)

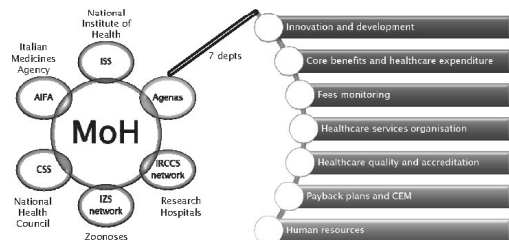
- ▶ Italy has a "low level" of institutionalisation of HTA.
- ▶ Before 2007:
 - National level → No HTA activities;
 - Regional level → Some Regions;
 - Local/Hospital level → Some hospitals (stated to do so);
- ▶ Need for central management/coordination of HTA activities:
 - Growing HTA culture across the Country;
 - Regions wanted to share experience and findings;
 - Industry wanted to "speak around a single table".

Agenas and HTA

Dept. for innovation and development – Iss (i)

- ▶ Since 2007 Agenas has been committed to support the MoH in the evaluation of biomedical technologies ("non-drugs").
 - ↳ The Iss department started to perform HTA activities at national level on the behalf of the MoH.
- ▶ Mission: to develop, test, and provide methods and decisional tools to all levels (central, regional, local) for the management of health technologies.

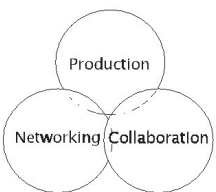
Agenas "in pills"



Agenas and HTA

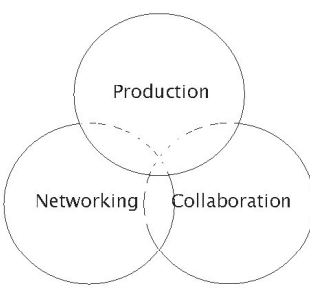
Dept. for innovation and development – Iss (ii)

- › Institution of an HTA team (10–12 units; 5 permanent):
 - 1 director
 - 1 scientific coordinator
 - 2 biomedical engineers
 - 3 health economists
 - 1 epidemiologist
 - 1 statistician
 - 1 social scientist
 - 2 administrative staff



› Lines of activity:

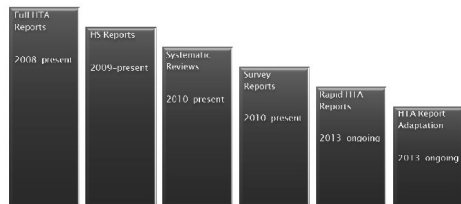
17



18

Agenas and HTA

Production



19

Production

Full HTA reports

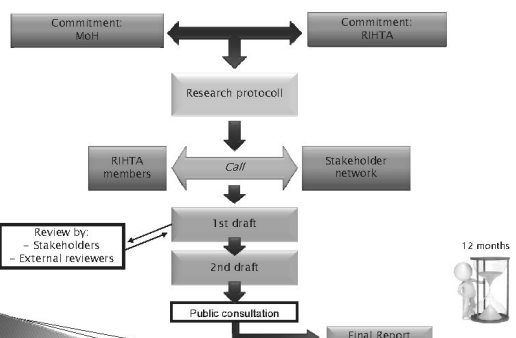
Title	Year
Prostheses for primary total hip replacement in Italy	2008
Rapid (bed-side) tests for influenza	2008
Wireless capsule endoscopy in the diagnosis of small bowel disease	2008
Prostheses for primary total knee replacement in Italy	2009
Technologies for the identification of osteoporosis	2009
HIFU for the treatment of prostate cancer	2010
Innovative devices for the management of diabetes	2012
PET-CT for cancer staging	2012
Selective internal radiation therapy (SIRT) for colorectal liver metastases	2013

<http://www.salute.gov.it/disposti/risultatiMenu.jsp?menu=health&lingua=english>

20

Workflow

Production Full HTA reports



21

Production

HS reports

Title	Year
HS-1: TransApical Transcatheter Aortic Valve Implantation	2009
HS-2: Tele-Home Care system based on Digital Video Broadcasting Terrestrial technology	2009
HS-3: Minimally invasive treatment for atrial fibrillation by high intensity ultrasound (HIFU) ablation	2009
HS-4: Diagnostic test for tyrosine kinase inhibitors treatment for non-small cells (NSC) lung cancer	2010
HS-5: OCT to evaluate the microstructure of vulnerable atherosclerotic plaques	2010
HS-6: Wireless coronary pressure wire for the measurement of fractional flow reserve	2010
HS-7: 7.0 Tesla magnetic resonance imaging in neurodegenerative diseases	2010
HS-8: Accommodating intraocular lenses for patients with cataract	2010
HS-9: Implantable device for patients with gastro-oesophageal reflux disease	2011
HS-10: Raman spectroscopy for early detection of skin cancer	2012
HS-11: Predictive test for the assessment of individual risk of non-familial breast cancer	2013
HS-12: Optical biopsy probe to diagnose bladder cancer	2013
HS-13: Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) for wound healing	2013

<http://www.salute.gov.it/disposti/risultatiMenu.jsp?menu=health&lingua=english>

22

Production

HS reports

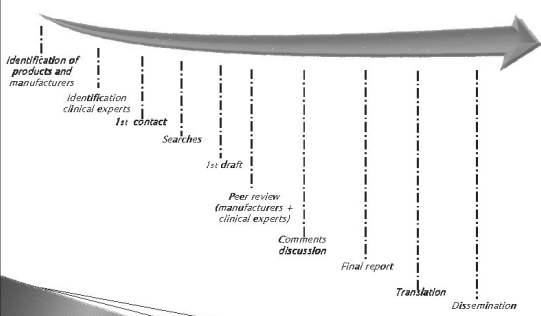
› What do we mean with “new and emerging technologies”?

- new: early adoption in the clinical practice, generally after the market access, or
- emerging: not yet in clinical practice (pre-marketing, within 6 months to the market launch, used in few centres), or
- representing a change in the indication/use of an existing technology, or
- elements of a new system in development phase.

23

Assessment phase

Production HS reports





24

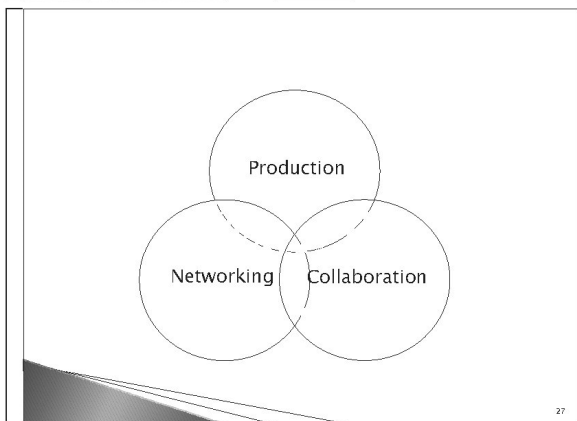
Production
Other products

Title	Year
National survey on tele-rehabilitation	2011
Systematic review of economic evaluations of the use of PET-CT for cancer staging	2011
Systematic review of the methodological instruments used in HTA	2011
Hadrontherapy for cancer treatment: overview of the evidence on safety and effectiveness	2011
Renal artery ablation in patients with treatment-resistant hypertension: a systematic review	2012
Sutures with antiseptic coated equivalents versus conventional sutures: a systematic review	2012
Implantable devices for the closure of patent foramen ovale (PFO) in adults: a rapid HTA report	2013
HTA Report Adaptation (1): A health technology assessment of prion filtration of red cell concentrates to reduce the risk of variant Creutzfeldt-Jakob disease transmission in Ireland (HQA, 26 January 2011)	2013
HTA Report Adaptation (2): Endovascular stents for abdominal aortic aneurysms: a systematic review and economic model, Chambers D, et al. Health Technol Assess 2009;13(48)	2013

All available in English:
<http://www.salute.gov.it/dispositivi/guida/tema.jsp?tema=health&lingua=english>


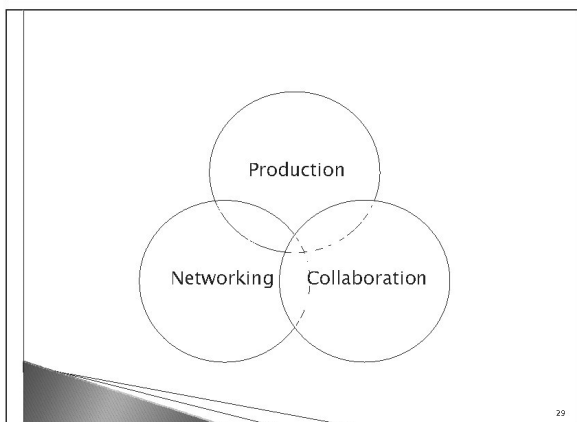
Production
Other products

- Systematic reviews
 - Methods based on Cochrane Coll. 
- HTA Report Adaptation:
 - Methods based on the EUnetHTA Adaptation Toolkit:  eunetha
- Rapid HTA report:
 - "a HTA document answering very specific research and policy questions [...] with a restricted number of domains (not more than 4). Choice of domains should be dictated by the questions being asked." – Agenas definition.




Agenas and HTA
Networking

- RIHTA, Italian network for HTA (2009)
 - Management of assessment activities of health technologies;
 - Capacity building activities: analysis of training needs, sharing of expertise;
 - Development of web-based resources to facilitate information exchange between Regions;
 - MIDDIR Project: Methods for Investment/Disinvestment and Distribution of health technologies in the Italian Regions.

Agenas and HTA
Collaborations (national level)


- Ministry of Health:
 - Spending review
 - Data collection on medical equipment
 - Certification of regional LEA (essential assistance levels)
 - Italian version of DRGs
- National Institute of Health
 - Ionizing radiations in interventional radiology
- National Centre for Disease Prevention and Control
 - Evidence-based prevention
- National Italian Transplant Centre
 - Guidelines on Ventricular Assisting Devices (VAD)




Agenas and HTA
Collaborations (international level)

-  **eunetha** European network for Health Technology Assessment (31 Countries; 39 Institutions)
 - Partner (nominated by the Italian MoH)
 - Leader of WP4 JA2 (collaborative production of HTA information)
-  **EuroScan** International Information Network on New and Emerging Health Technologies (21 agencies from Europe, Canada, and Australia)
 - Member since 2008
 - WHO Compendium of innovative health technologies for low-resource settings
-  **INAHTA** International Network of Agencies for HTA (46 agencies from 26 Countries)
 - Member since 2008

EUnetHTA




- "EUnetHTA is a network, established to create an effective and sustainable network for HTA across Europe that could develop and implement practical tools to provide reliable, timely, transparent and transferable information to contribute to HTAs in members states."
- "Main objective: to connect public national/regional HTA agencies, research institutions and health ministries, enabling an effective exchange of information and support to policy decisions by the Member States."
- "Joint Action 2 (2012–2015) will develop a general strategy, principles and an implementation proposal for a sustainable European HTA collaboration according to the requirements of Article 15 of the Directive for cross-border healthcare."

EUnetHTA JA 2 (2012–2015) 

Work Packages (WP)

1. Coordination
2. Dissemination of the project
3. Evaluation of the project
4. **Testing collaborative production of HTA information** for national adaptation and reporting
5. Applying the HTA Core Model for Rapid Assessment for national adaptation and reporting
6. Information Management Infrastructure and Services (IMIS)
7. Methodology development and evidence generation: Guidelines and pilots production
8. Maintenance of HTA Core Model infrastructure to support shared production and sharing of HTA information

33


EUnetHTA JA 2 (2012–2015) 


Work Packages 4 (WP4):
Testing collaborative production of HTA information
for national adaptation and reporting

WP4 Lead Partner: Agenas (Italy)
Associated partners: 19 institutions
Collaboration partners: 8 institutions

Main outputs: 3 Full Core HTAs

- 1st Core HTA → Draft production is ongoing
- 2nd Core HTA → Call for topics
- Methodological Guidance → Draft ongoing


National Center of
Public Health Protection


Medical University Sofia

34

Сесия 2

Експертни центрове и референтни мрежи по редки болести в България (I)

**Модератори: Проф. Георги Михайлов
Проф. Стефан Горанов**

- **Нашият опит в лечение на Таласемия майор по пътя към създаването на референтен център**
Г. Михайлов, С. Тошков, М. Рангелова, В. Хрисчев, С. Ахмед

- **Европейско ръководство за сертифициране на центрове по хемофилия**
В. Калева

- **Експертни центрове за диагностика и контрол на онкохематологичните заболявания**
М. Генова

- **По пътя към излекуването: съвременни диагностични и терапевтични възможности в клиничната хематология**
С. Горанов, В. Горанова-Маринова

Нашият опит в лечение на Таласемия майор по пътя към създаването на референтен център

Проф. Георги Михайлов,
д-р Мирела Рангелова

Началото

- Във връзка със заповед на МЗ, през 1999 год. 14 пациента с Таласемия майор са прехвърлени за лечение от таласемичния център на СБАЛДБ – ЕАД гр. София в НИХТ, поради това, че са на възраст над 18 години.
- Лечението на пациентите се осъществява в болнична стая в рамките на клиниката по хематология, където се лекуват голям брой пациенти с различни онко-хематологични заболявания.
- В статия не се провежда химиотерапия, но се осъществява хемотрансфузионна терапия и на много други пациенти с различни хематологични заболявания или вторични анемични синдроми.

Промяната

- ❖ Секторът по таласемии и патологични хемоглобини се обособява като самостоятелна единица през 2004 год., когато е построена новата сграда на НИХТ.
- ❖ Териториално е разположена извън клиниката по хематология, в която се лекуват пациентите с онко-хематологични заболявания.
- ❖ Днес, като структура на НСБАЛХЗ-ЕАД, **Направление таласемии и патологични хемоглобини** е част от Отделение по химио- и хемотерапия и наследствени заболявания на кръвта.

Днес

- ❖ Към днешна дата в Направление таласемии и патологични хемоглобини на НСБАЛХЗ-ЕАД се осъществява лечение и проследяване на **71 пациента** с Таласемия майор от гр. София и цялата страна.
- ❖ **Тенденцията е броят на пациентите ни непрекъснато да се увеличава** – навършване на 18 годишна възраст, преместване по други причини.

Нашият опит – мултидисциплинарен подход

- ❖ Основният обслужващ екип се състои от **2 лекари хематолози и 1 медицинска сестра**.
- ❖ Пациентите с Таласемия майор, които се лекуват в НСБАЛХЗ-ЕАД, се проследяват от **екип тесни специалисти** – кардиолог, гастроентеролог, ендокринолог, психолог, както и от специалисти по репродуктивна медицина.

Нашият опит – основни приоритети в грижата за пациентите ни с таласемия

- Осигуряване на **кръв и оптимално трансфузионно лечение**.
- Осигуряване на **оптимално хелатиращо лечение**.
- **Оценка и мониториране на желязното натрупване** и ефекта от хелатиращото лечение. MRI за оценка на желязно натрупване – *всички пациенти с Таласемия майор в България, които са над 18 годишна възраст, могат да бъдат изследвани в лаборатория по образна диагностика М-ТЕХ – Пирогов, на базата на сключен договор с НСБАЛХЗ-ЕАД. Възможност и за оценка на чернодробното желязно натрупване с FERRISCAN до края на 2013 год.!*

Нашият опит – основни приоритети в грижата за пациентите ни с таласемия

- **Ранно диагностициране и лечение на усложненията:**
 - сърдечни увреждания
 - хронични хепатити и болести на жлъчката и жлъчните пътища
 - ендокринни дисфункции
- **Контролирана репродукция, фертилитет и бременност** – работим по проект на ОТБ и фондация “Искам бебе”.
- **Грижа за психичното здраве.**

Нашият опит – основни функции

- Осигуряваме и координираме грижата за **пациентите** ни в болнични и извънболнични условия.
- Осъществяваме **регулярно обучение, контрол и помощ** при провеждане на хелатираща терапия, лечение на усложненията, а така също предоставяме други медицински грижи при необходимост.
- **Поддържаме регистър** с демографски и клинични данни – ролята на ИЦРБАС.
- **Обучение на студенти по медицина и специализанти по хематология**

<p align="center">Нашият опит като част от Работната група по таласемия</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Работна група по таласемия към Българското медицинско дружество по клинична и трансфузионна хематология – 26.09.2007 год. <ul style="list-style-type: none"> - Наръчник за клинично поведение при бета-таласемия - Международни и национални научни форуми и работни срещи на тема Таласемия - Международни, национални и регионални семинари за професионалисти и пациенти с таласемия - Национални и регионални срещи за медицински сестри, семейни лекари и студенти на тема Таласемия - Връзки и сътрудничество с експерти и експертни центрове по таласемия на европейско и международно ниво 	<p align="center">Нашият опит - сътрудничество с национални и международни пациентски организации</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Организация на таласемичите в България – 08.05.2007 год. <ul style="list-style-type: none"> ■ Международни, национални и регионални семинари за професионалисти и пациенти с таласемия ■ Национални и регионални срещи за медицински сестри, семейни лекари и студенти на тема Таласемия ■ Връзки и сътрудничество с други пациентски организации на национално, европейско и международно ниво ■ Превод на редица ръководства, брошури и други материали за пациенти! ■ Национален алианс за кръводаряване ■ Национален алианс на хората с редки болести ■ БОДК ■ TIF ■ FIODS ■ ENERCA
<p align="center">Референтен център по таласемия?</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Трябва ли да бъдат официално обозначени у нас референтни центрове по таласемия ? ДА! <ul style="list-style-type: none"> - Отговаряне на специфичните нужди на пациентите с таласемия и техните семейства - Отговаряне на изискванията на европейското законодателство - Възможности за по-добри здравни услуги - Възможности за по-добро медицинско обучение - Възможности за по-добри научни изследвания 	<p align="center">Референтен център по таласемия?</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Октомври 2011 год. Комитетът на експертите по редки болести към Европейската комисия (EUCERD) предложи критерии за обозначаване на експертни центрове за редки болести ❖ Конкретни критерии за обозначаване на референтен център по хемоглобинопатии/ таласемия все още НЯМА
<p align="center">Референтен център по таласемия</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ TIF's Comprehensive Questionnaire for Haemoglobinopathies' Reference Centres – юни 2013 год. <ul style="list-style-type: none"> - съставен на базата на критериите предложени от EUCERD, но включващ конкретни въпроси свързани със спецификата на лечение и проследяване при пациенти с хемоглобинопатии - ще бъде изпратен до всички центрове, в които се лекуват пациенти с хемоглобинопатии - не само в Европа, а в световен мащаб - на база на получените отговори TIF ще предложи конкретни критерии за обозначаване на референтен център по хемоглобинопатии/ таласемия 	<p align="center">Референтен център по таласемия</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ TIF's Comprehensive Questionnaire for Haemoglobinopathies' Reference Centres - Изпратили сме нашите отговори и очакваме конкретни препоръки свързани с подобряване на дейността ни, така че да отговорим на изискванията за обозначаване на референтен център по таласемия! <p><small>Dear Dr Miroslav, I am terribly sorry for the lateness of our response. Due to Dr Androulakis' frequent travels abroad, this matter had been postponed for longer than expected. Your centre, although not officially recognised as a reference centre, can easily be upgraded to one, according to the evaluation of the questionnaire that you have sent us. Thank you for the reminder. With kindest regards, Dimitris Lambiris, ALHO, Genetics & International Relations Officer Thalassemia International Federation PO Box 18691, 2008 Serravallo, Greece Tel: +30 210 319 1713 Fax: +30 210 319 1912 E-mail: info@tiffed.com WWW: www.thalassemia.org</small></p>
<p align="center">Референтен център по таласемия - гледната точка на нашите пациенти</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Какво одобряват нашите пациенти - ВСИЧКИ пациенти са много доволни от отношението и грижите, които получават от лекуващия екип 	<p align="center">Референтен център по таласемия - гледната точка на нашите пациенти</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Какво още биха искали нашите пациенти <ul style="list-style-type: none"> - Таласемичният център да работи и през един от почивните дни (болнични, училище и пр.) - Психолог на място - Да се увеличи броят на леглата (липса на достатъчно пространство)

**Повече персонализирани грижи =
= повече „самотни“ пациенти ?
Нов подход в ангажирането на
пациентите в лечението**

- Пациентите се нуждаят от **мултидисциплинарни грижи** при определени онкологични / хематологични заболявания
 - Експертни / референтни центрове
 - Достъпни при нужда и желание от страна на пациентите
- Повече **персонализирани грижи** може да означава повече комплексни грижи и повече „самотни“ в своето заболяване пациенти
 - Нужда от **информация** за пациенти и техните близки
 - Нужда от поддържане на **медицинска документация**
 - **Придържането към терапията** е проблем

Европейско ръководство за сертифициране на центрове по хемофилия

Доц. Валерия Калева

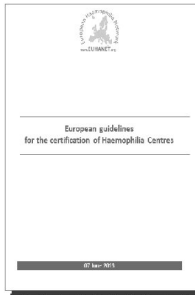
ЕВРОПЕЙСКО РЪКОВОДСТВО ЗА СЕРТИФИЦИРАНЕ НА ЦЕНТРОВЕ ПО ХЕМОФИЛИЯ



- Проект на Европейската комисия и EUNANET
- ЦЕЛ
Разработване на стандарти за качество на Центрове по хемофилия в Европа и критерии за тяхното обозначаване, които да представят стандартизиране на грижи при пациенти с хемофилия и други наследствени нарушения на кръвосъсирването и да гарантират равнопоставено лечение в рамките на Европейския континент.

European guidelines for the certification of Haemophilia Centres, 2013

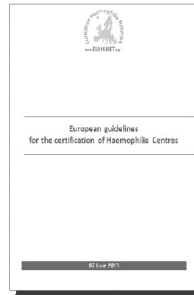
ЕВРОПЕЙСКО РЪКОВОДСТВО ЗА СЕРТИФИЦИРАНЕ НА ЦЕНТРОВЕ ПО ХЕМОФИЛИЯ



- След консултации
 - ✦ EAHAD
 - ✦ ЕНС
 - ✦ партньорски национални пациентски организации в Европа
- Финансиране
 - ✦ 60% – ЕАНС
 - ✦ 40% – фармацевтична индустрия

European guidelines for the certification of Haemophilia Centres, 2013

ЕВРОПЕЙСКО РЪКОВОДСТВО ЗА СЕРТИФИЦИРАНЕ НА ЦЕНТРОВЕ ПО ХЕМОФИЛИЯ

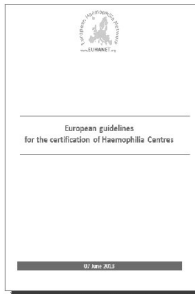


ЦЕЛЕВА ГРУПА ПАЦИЕНТИ (възрастни и деца)

- Наследствени нарушения на кръвосъсирването, включително хемофилия А и В (и носители от женски пол)
- Редки вродени дефицити на други коагулационни фактори (фибриноген и фактори II, V, VII, X, XI и XIII)
- Болест на *von Willebrand (VWD)*
- Наследствени тромбоцитни дефекти

European guidelines for the certification of Haemophilia Centres, 2013

ЕВРОПЕЙСКО РЪКОВОДСТВО ЗА СЕРТИФИЦИРАНЕ НА ЦЕНТРОВЕ ПО ХЕМОФИЛИЯ

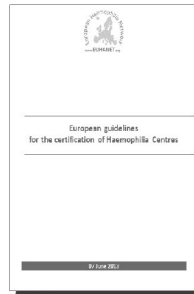


МЕТОДОЛОГИЯ Първа работна версия

- EUCERD Recommendations on rare disease European reference networks (RD ERNs) (31 Jan 2013)
- EUCERD Recommendations on Quality Criteria for Centres of Expertise for Rare Diseases in Member States (24 Oct 2011)
- EUCERD Recommendation to the European Commission and Member States on improving informed decisions based on the Clinical Added Value of Orphan Medicinal Products (COVAMP) (Sep 2012)
- European Principles of Haemophilia Care. *Haemophilia* 2008; 14, 361–374
- Информация за съществуващи системи за сертифициране, използвани в държави-членки в Европа

European guidelines for the certification of Haemophilia Centres, 2013

ЕВРОПЕЙСКО РЪКОВОДСТВО ЗА СЕРТИФИЦИРАНЕ НА ЦЕНТРОВЕ ПО ХЕМОФИЛИЯ

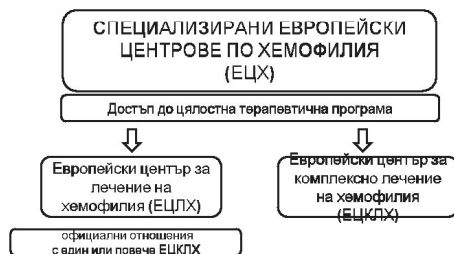


МЕТОДОЛОГИЯ Окончателна версия

- Конференция на ЕНС, Прага, октомври 2012
- VI Годишен конгрес на ЕАНAD, Варшава, февруари 2013

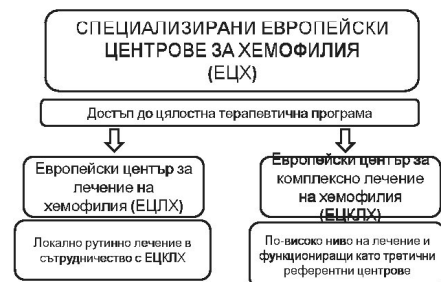
European guidelines for the certification of Haemophilia Centres, 2013

ЕВРОПЕЙСКИ ЦЕНТРОВЕ ПО ХЕМОФИЛИЯ



European guidelines for the certification of Haemophilia Centres, 2013

ЕВРОПЕЙСКИ ЦЕНТРОВЕ ПО ХЕМОФИЛИЯ



European guidelines for the certification of Haemophilia Centres, 2013

СЕРТИФИЦИРАНЕ НА ЕВРОПЕЙСКИ ЦЕНТРОВЕ ПО ХЕМОФИЛИЯ

- 1 Минимален брой пациенти с тежка хемофилия
- 2 Предоставяне на медицинско обслужване в случай на спешност или в случай на лечение извън нормално работно време
- 3 Обем на коагулационни изследвания и време за изпълнение от вътрешни или външни лаборатории
- 4 Интегриран мултидисциплинарен подход

European guidelines for the certification of Haemophilia Centres, 2013

СЕРТИФИЦИРАНЕ НА ЕВРОПЕЙСКИ ЦЕНТРОВЕ ПО ХЕМОФИЛИЯ

- 1 Минимален брой пациенти с тежка хемофилия

ЕЦЛХ

Най-малко 10 пациенти с тежка хемофилия А или В, или бопест на *Willebrand* (vWD) тип 3

ЕЦКЛХ

Най-малко 40 пациенти с тежка хемофилия

European guidelines for the certification of Haemophilia Centres, 2013

СЕРТИФИЦИРАНЕ НА ЕВРОПЕЙСКИ ЦЕНТРОВЕ ПО ХЕМОФИЛИЯ

- 2 Предоставяне на медицински грижи при спешност или за лечение извън нормално работно време

ЕЦЛХ

Функции и дейности

- Предоставя спешна помощ 24 часа в денонощие

ЕЦКЛХ

Допълнителни функции и дейности

- Предоставя 24 часа в денонощие консултативна помощ на пациенти и техни семейства, болнични лекари, ОПЛ и здравни професионалисти от партньорски ЕЦЛХ
- Предоставя 24 часа в денонощие изследвания на коагулационни фактори и скрининг за инхибитори

European guidelines for the certification of Haemophilia Centres, 2013

СЕРТИФИЦИРАНЕ НА ЕВРОПЕЙСКИ ЦЕНТРОВЕ ПО ХЕМОФИЛИЯ

- 3 Обем на коагулационни изследвания и време за изпълнение от вътрешни или външни лаборатории

ЕЦЛХ

Функции и дейности

- Предоставя базови диагностични и проследяващи лабораторни изследвания в нормално работно време за по-честите наследствени нарушения на хемостаза
- Предлага специфично лечение за пациенти с инхибитори и имуен толеранс в партньорство с ЕЦКЛХ.

ЕЦКЛХ

Допълнителни функции и дейности

- Предоставя специализирано лечение за 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

European guidelines for the certification of Haemophilia Centres, 2013

СЕРТИФИЦИРАНЕ НА ЕВРОПЕЙСКИ ЦЕНТРОВЕ ПО ХЕМОФИЛИЯ

- 3 Обем на коагулационни изследвания и време за изпълнение от вътрешни или външни лаборатории

ЕЦЛХ

Тест	ЕЦЛХ	
	П да	П не
PT, APTT, TT и коагулационни изследвания	П да	П не
Фактор VIII и IX	П да	П не
Скрининг за инхибитори	П да	П не
Фибриноген, Ф-У, Ф-III, Ф-III и XII	П да	П не
Тромб. агрегация	-	-
VWF мултимери	-	-

BMP: време за извършване на пробата

ЕЦКЛХ

Допълнителни функции и дейности

- Предоставя специализирано лечение за 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

European guidelines for the certification of Haemophilia Centres, 2013

СЕРТИФИЦИРАНЕ НА ЕВРОПЕЙСКИ ЦЕНТРОВЕ ПО ХЕМОФИЛИЯ

- 3 Обем на коагулационни изследвания и време за изпълнение от вътрешни или външни лаборатории

ЕЦЛХ

Функции и дейности

- Предоставя базови диагностични и проследяващи лабораторни изследвания в нормално работно време за по-честите наследствени нарушения на хемостаза
- Предлага специфично лечение за пациенти с инхибитори и имуен толеранс в партньорство с ЕЦКЛХ

ЕЦКЛХ

Допълнителни функции и дейности

- Предоставя специализирано лечение за 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.

European guidelines for the certification of Haemophilia Centres, 2013

СЕРТИФИЦИРАНЕ НА ЕВРОПЕЙСКИ ЦЕНТРОВЕ ПО ХЕМОФИЛИЯ

- 3 Обем на коагулационни изследвания и време за изпълнение от вътрешни или външни лаборатории

ЕЦЛХ

Функции и дейности

- Предоставя базови диагностични и проследяващи лабораторни изследвания в нормално работно време за по-честите наследствени нарушения на хемостаза
- Предлага специфично лечение за пациенти с инхибитори и имуен толеранс в партньорство с ЕЦКЛХ

ЕЦКЛХ

Допълнителни функции и дейности

- Предоставя специализирано лечение за 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

European guidelines for the certification of Haemophilia Centres, 2013

СЕРТИФИЦИРАНЕ НА ЕВРОПЕЙСКИ ЦЕНТРОВЕ ПО ХЕМОФИЛИЯ

- 3 Провеждане на коагулационни тестове и време за изпълнение от вътрешни или външни лаборатории

ЕЦЛХ

Тест	ЕЦЛХ	
	П да	П не
PT, APTT, TT и коагулационни изследвания	П да	П не
Фактор VIII и IX	П да	П не
Скрининг за инхибитори	П да	П не
Фибриноген, Ф-У, Ф-III, Ф-III и XII	П да	П не
Тромб. агрегация	-	-
VWF мултимери	-	-

BMP: време за извършване на пробата

ЕЦКЛХ

Тест	ЕЦКЛХ			
	П да	П не	24 ч. обсл.	П да
PT, APTT, TT и коагулационни изследвания	П да	П не	ВИП: 3 ч.	П да
Фактор VIII и IX	П да	П не	ВИП: 6 ч.	П да
Скрининг за инхибитори	П да	П не	ВИП: 12 ч.	П да
Фибриноген, Ф-У, Ф-III, Ф-III и XII	П да	П не	ВИП: 12 ч.	П да
Тромб. агрегация	П да	П не		П да
VWF мултимери	П да	П не		П да

BMP: време за извършване на пробата

European guidelines for the certification of Haemophilia Centres, 2013

СЕРТИФИЦИРАНЕ НА ЕВРОПЕЙСКИ ЦЕНТРОВЕ ПО ХЕМОФИЛИЯ

Крайтъгълен камък

КОМПЛЕКСНО ЛЕЧЕНИЕ ОТ МУЛТИДИСЦИПЛИНАРЕН ЕКИП

- медицински екип – рутинно и спешно лечение и проследяващи клинични прегледи
- екип от медицински сестри – координира по-голяма част от ежедневно лечение и доставката на коагулационни фактори
- лабораторен екип – диагностични услуги и проследяване на фактор-заместително лечение

European guidelines for the certification of Haemophilia Centres, 2013

СЕРТИФИЦИРАНЕ НА ЕВРОПЕЙСКИ ЦЕНТРОВЕ ПО ХЕМОФИЛИЯ

ЕЦЛХ

Функции и дейности

- Достъп до мултидисциплинарен екип на местно ниво или в партньорство с ЕЦКЛХ – физиотерапия, ортопедия, хирургия, стоматологична помощ, хематология, инфекционни болести, акушерство и гинекология, възможност за медицинско обслужване на деца (ако се лекуват в център), генетика, клинична психология и социален работник

ЕЦКЛХ

Допълнителни функции и дейности

Достъп до:

- ортопедични или ревматологични услуги, вкл. хирургични интервенции
- физиотерапевтични услуги
- специализирани АГ-услуги за жени, носители на ген за хемофилия, VWD и др. нарушения на кръвосъсирване
- медицинско обслужване (ако се лекуват деца)
- генетична диагностика с услуги за откриване на носители и пренатална диагноза
- стоматологични услуги
- хематологични и специалист по инфекционни болести за пациенти с вирусен хепатит или СПИН

European guidelines for the certification of Haemophilia Centres, 2013

• Обслужва най-малко 10 пациенти с тежка хемофилия А или В или болест на *Willebrand* тип 3.

- Предоставя комплексно лечение за пациенти, вкл. диагностика, лечение, проследяване и рехабилитация
- Предоставя на пациентите безопасни и ефективни лечебни продукти
- Представя спешна помощ 24 часа в денонощие
- Предоставя базови диагностични и проследяващи лабораторни услуги в нормално работно време за по-честите наследствени нарушения на хемостаза

- Има достъп до мултидисциплинарен екип на местно ниво или в партньорство с ЕЦКЛХ
- Предлага специфично лечение за пациенти с инхибитори и имунен толеранс в партньорство с ЕЦКЛХ
- Дава консултации, вкл. генетични, на пациенти и здравни професионалисти
- Промотира информация и образователни програми, свързани с наследствени нарушения на кръвосъсирване сред пациенти и здравни професионалисти

European guidelines for the certification of Haemophilia Centres, 2013

- Обслужва най-малко 40 пациенти с тежка хемофилия
- Координира предоставяне на услуги, свързани с хемофилия, в болнични и извънболнични условия, вкл. поддържа връзки с партньорски ЕЦЛХ
- Представя 24 часа в денонощие консултации на пациенти и техни семейства, болнични лекари, СПИ 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 диагностика, диране и проследяване на наследствени нарушения на хемостаза
- Представя 24 часа в денонощие 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 специализираните хирургично-генетични услуги за контрол на носители на ген за 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 хематолог и специалист по инфекционни болести за пациенти с HIV и/или вирусен хепатит
- Предлага професионална психологична помощ
- Има достъп до социални работници и консултации 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

СТАНДАРТНИ ИЗИСКВАНИЯ ЗА ЕВРОПЕЙСКИ ЦЕНТЪР ПО ХЕМОФИЛИЯ

- Общи изисквания
- Грижа за пациентите
- Консултативна помощ
- Мрежа от клинични и специализирани услуги в сътрудничество с екипа за хемофилия

European guidelines for the certification of Haemophilia Centres, 2013

СТАНДАРТНИ ИЗИСКВАНИЯ ЗА ЕВРОПЕЙСКИ ЦЕНТЪР ПО ХЕМОФИЛИЯ

- Общи изисквания (с фокус към организационни въпроси)
 - Съоразения (паркоместа и съоразения за инвалиди; удобни и тихи помещения за клинична работа и поверителни разговори; секретариат)
 - Основна политика и цели (програма за дейност на центъра, включваща мисия, основни цели и план за подобряване на качеството)
 - Информация за центъра (информация за пациенти за достъп до центъра и за предлагани услуги; информация за персонала и за сътрудничащи консултанти и болници)
 - Организация и персонал (назначаване на мултидисциплинарен екип; организационна схема за работа на ключов персонал, разпределение на роли и отговорности; редовни срещи на мултидисциплинарен екип; мениджър на данни)
 - Политики и процедури (свързани с управление и дейност на центъра: организация, оборудване, оценка и лечение на пациенти, оценка и обучение на персонала, оценка и подобряване на качеството, управление на документи и др.)
 - Архив и събиране на данни (пациентски регистър; медицинска документация за всеки пациент; информация, свързана с контрол на качеството и обучението на персонала и др.)

European guidelines for the certification of Haemophilia Centres, 2013

СТАНДАРТНИ ИЗИСКВАНИЯ ЗА ЕВРОПЕЙСКИ ЦЕНТЪР ПО ХЕМОФИЛИЯ

- Оценка на персонала и продължаващото обучение (ЕЦХ определя необходимите умения и професионална квалификация за персонала, и въвежда програма, гарантираща адекватно обучение преди започване на работа; идентифицира необходимост от обучение и планира обучение; въвежда системи за периодична оценка на уменията на персонала)
- Доставка и управление на терапевтични продукти, реактиви и медицински изделия (въвежда процедури за доставка и управление на медикаменти, лабораторни реактиви и медицински изделия)
- Планиране, оценка и подобряване на качество (системно мониториране на качеството на работа в центъра, докладване на нежелани реакции, проучване на мнението на пациентите, периодични анализи и цялостна проценка на качеството на обслужване в центъра по данни на директора)
- Участие в регистри, свързани с наследствени и придобити нарушения на кръвосъсирване
- Участие в клинични изпитвания

European guidelines for the certification of Haemophilia Centres, 2013

СТАНДАРТНИ ИЗИСКВАНИЯ ЗА ЕВРОПЕЙСКИ ЦЕНТЪР ПО ХЕМОФИЛИЯ

- Грижа за пациентите
 - Информираност и обучение на пациенти и техни семейства (събития за образование и обучение на пациенти и техни семейства за въстество на болестта, лечение и възможни усложнения; провеждане на домашно лечение; права и задължения на пациента и информация за пациентски организации)
 - Диагностициране на хемофилия и други нарушения, свързани с кръвосъсирване и придобита хемофилия (изследвания при подозрение за нарушение в кръвосъсирването; диагностициране; регистриране на пациента в центъра, респ. в регионален/национален регистър; издаване на картон за оказване на спешна медицинска помощ)
 - Лечение на хемофилия и други нарушения, свързани с кръвосъсирване и придобита хемофилия (индивидуална програма за лечение и профилактика за всеки пациент и план за домашно лечение; да разполага 24 часа в денонощие до адекватна наличност от всички лечебни продукти; да предоставя 24 часа в денонощие спешна медицинска помощ; да осигурява планови операции, лечение на пациенти с инхибитори, лечение на хронични вирусни инфекции и на придобита хемофилия и придобити VWD)

European guidelines for the certification of Haemophilia Centres, 2013

СТАНДАРТНИ ИЗИСКВАНИЯ ЗА ЕВРОПЕЙСКИ
ЦЕНТЪР ПО ХЕМОФИЛИЯ

- 2.4. Периодични клинични и интердисциплинарни прегледи**
(гарантира планови мултидисциплинарни прегледи на всички регистрирани в центъра пациенти и мултидисциплинарно проследяване на пациенти с усложнения; изготвя индивидуален протокол за мултидисциплинарна оценка; след всеки проследяващ преглед изпраща писмо с информация за актуален здравословен статус до ОПЛ и до самия пациент)
- 2.5. Генетични услуги** (идентифициране на мутация или други базисни генетични аномалии при пациент и в рамките на семейство, засегнато от хемофилия; създаване на официални отношения с генетична лаборатория и достъп до генетично консултиране на семейства и лица; съхраняване на генетично досие за всяко семейство)
- 2.6. Показатели за краен резултат** (минимум информация: единици коагуляционен фактор, използван от всеки пациент за година; брой епизоди на кръвене; нежелани събития, вероятно свързани с лечение; смърт и причини за смърт)

European guidelines for the certification of Haemophilia Centres, 2013

СТАНДАРТНИ ИЗИСКВАНИЯ ЗА ЕВРОПЕЙСКИ
ЦЕНТЪР ПО ХЕМОФИЛИЯ

3. Консултации

- Денонощни консултации за спешни случаи от ЕЦКЛХ
- Консултации на пациенти и техни семейства, както и на други професионалисти и придружители в рамките на нормално работно време от ЕЦЛХ и ЕЦКЛХ

European guidelines for the certification of Haemophilia Centres, 2013

СТАНДАРТНИ ИЗИСКВАНИЯ ЗА ЕВРОПЕЙСКИ
ЦЕНТЪР ПО ХЕМОФИЛИЯ

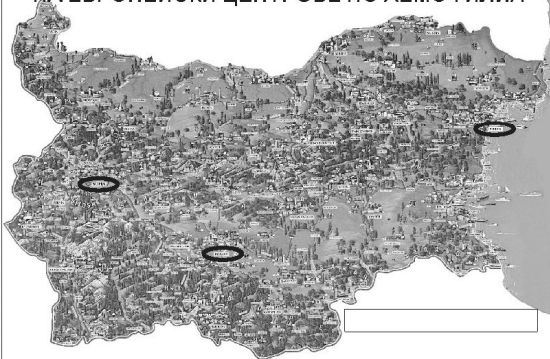
- 4. Мрежа от клинични и специализирани услуги в сътрудничество с екип по хемофилия**
- Официална връзка на ЕЦЛХ с един или повече ЕЦКЛХ
 - Интегриран мултидисциплинарен подход за цялостна грижа с включване на персонал с минимум следните специалности: физиотерапия и ортопедия, хирургия, дентална грижа, педиатрия, хепатология и инфекциозни болести, акушерство и гинекология, генетика, психосоциална помощ (предоставяне на социални помощи, професионално ориентиране и консултации)
 - Достъп до лаборатория (вътрешна или външна) за специфични коагуляционни изследвания
 - Периодични обучения с цел оптимизиране на диагностични методи и терапевтични режими

European guidelines for the certification of Haemophilia Centres, 2013

СЕРТИФИЦИРАНЕ
НА ЕВРОПЕЙСКИ ЦЕНТРОВЕ ПО ХЕМОФИЛИЯ



СЕРТИФИЦИРАНЕ
НА ЕВРОПЕЙСКИ ЦЕНТРОВЕ ПО ХЕМОФИЛИЯ



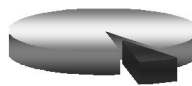
Експертни центрове за диагностика и контрол на онкохематологичните заболявания

Проф. Маргарита Генова

Онко-хематология

"Модел за злокачествените заболявания":

Злокачествените заболявания на кръвта и кръвотворните органи представляват 7% от всички неоплазии



- Остри лимфобластни левкемии
- Остри миелоидни левкемии
- Хронични миелопролиферативни заболявания
- Миелодисплазии
- Лимфоми (В-, Т-, НК-клетъчни)
- Ходжкинов лимфом

Заболеваемост - 1410 нови случая годишно
Болезнестност - 168,4 / 100 000 население
Засягат всички възрасти

Клиничен случай

- Жена на 62 години.
- Насочена към болницата с оплаквания от болка в ляво подребрие
- От 3 месеца оплаквания от отпадналост, дискомфорт след хранване, липса на апетит, загуба на тегло, увеличаване на общата обиколка на корема, което е забелязала през последния месец
- Не съобщава за минали заболявания

Клиничен случай

Параметър	Стойност	Референтни стойности
Хемоглобин	128 g/L	
Тромбоцити	373 x 10 ⁹ /L	
Левкоцити	11 x 10 ⁹ /L	3,5 – 10 x 10 ⁹ /L
Неутрофили: 8.36 x 10 ⁹ /L; Лимфоцити: 1.32 x 10 ⁹ /L		
SVE	70 mm, 1 h	Westergren < 15mm, 1h
Общ билирубин	129 µmol/L	3,4 – 21 µmol/L
Директен билирубин	95 µmol/L	0,8 – 8,5 µmol/L
ASAT	158 U/L	<35 U/L
ALAT	213 U/L	<40 U/L
Алкална фосфатаза	1717 U/L	<280 U/L
GGT	1579 U/L	<35 U/L
Общ белтък	63 g/L	58-80 g/l

Клиничен случай

Трансабдоминална ехография:

- Хепатомегалия с дифузна характеристика.
- Умерено уголемен жлъчен мехур със задебелена стена и множество конcrementи. Не се намира разширяване на интра и екстрахепаталните жлъчни пътища.
- Спленомегалия 125/54 mm.
- Множество уголемени лимфни възли – паракавални, ad portam hepatis.

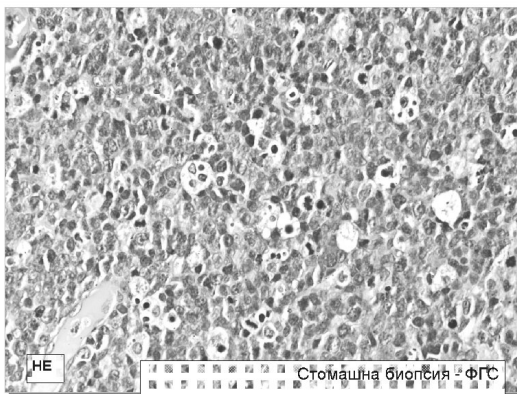
Клиничен случай

Фиброгастроскопия

- Полипoidна Tu-формация субкардиално по малка кривина, постепено преминаваща дистално до средата на корпуса на стомаха (взети 9 биопсии)

Гастробиопсия - Хистология:

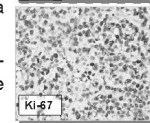
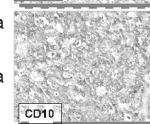
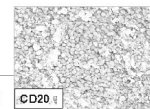
- Дифузна епителна инфилтрация от средни по размер клетки с известна кохезивност, окръглени или леко въгнати ядра, фино диспергиран хроматин, множество нуклеоли. Висока митотична активност и начесто апоптотични телца. Макрофаги тип "звездно небе" (фагирали ядрено debris).



Клиничен случай

Имунохистохимия (гастробиопсия):

- Отрицателно имуномаркиране за Cytokeratin AE1/AE3, EMA
- Положително имуномаркиране за CD45, CD20, CD10, CD79a
- Отрицателно имуномаркиране за CD34, bcl-2, T-клетъчни маркери
- Висок пролиферативен индекс, Ki-67 ~100% от неопластичните клетки

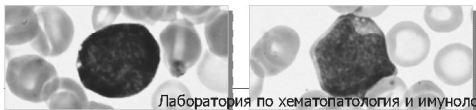


Лаборатория по хематопатология и имунология, НСБАЛХЗ

Клиничен случай

В хода на диагностичния процес - ново ДКК:

- Неутрофили: 76%
- Лимфоцити: 5%
- Моноцити: 7%
- Бласти с неправилен ядрен контур, фино диспергиран хроматин, базофилна цитоплазма, част от клетките с вакуолки: 12%



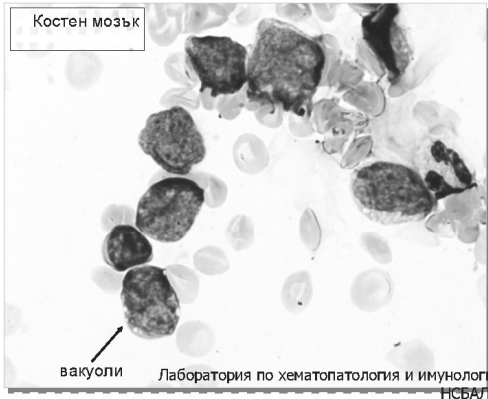
Клиничен случай

Цитологично изследване на костномозъчен аспират (миелограма):

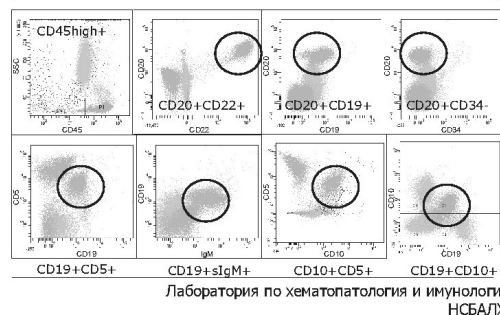
- Нормоцелуларен костен мозък.
- Бласти с неправилен ядрен контур, фино диспергиран хроматин, базофилна цитоплазма, част от клетките с вакуолки: 47%
- Гранулоцитна редица 39%
- Лимфоцити 10%; Плазмощити 1%
- Еритроидна редица 2%
- Моноцитна редица 1%
- Намалени мегакариоцити.

Цитохимично изследване:

- Миелопероксидаза и Неспецифична естераза – отрицателни реакции в бластните клетки



Имунофенотипизация
Костен мозък



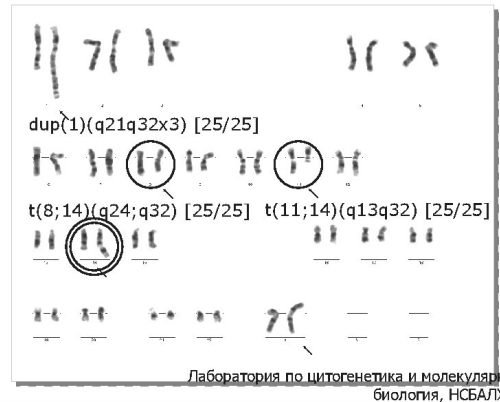
Клиничен случай

Цитогенетично изследване:

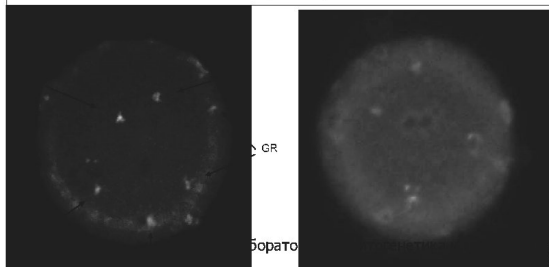
Кариотипизацията на 25 метафази показва:

- 46,XX,dup(1)(q21q32x3),t(8;14)(q24;q32),t(11;14)(q13q32) [1]
- 46,X,i(X)(q10),dup(1)(q21q32x3),t(8;14)(q24;q32),t(11;14)(q13q32) [24]

Лаборатория по цитогенетика и молекулярна биология, НСБАЛХЗ

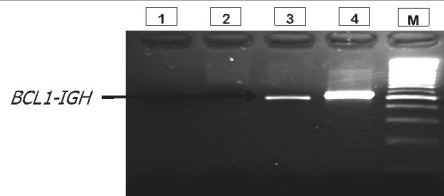


FISH - IgH/Myc/CEP-8 probe
с-MYC/IGH pos



- (A) 102G2F2A – 1 червен сигнал = с-MYC oncogene върху интактна chr 8; 2 зелени сигнала = IGH gene; 2 фузионни сигнала (червен + зелен) = IGH/c-MYC и с-MYC/IGH в резултат на t(8;14)(q24;q32), – 2 сини сигнала = центромери върху две chr 8.
- (B) Интерфазно ядро без IGH/MYC пренареждане: 202G2A

Молекулярно-генетично изследване на BCL-1/IGH пренареждане чрез PCR



- (1) Отрицателна контрола (H2O);
- (2) Отрицателна реакция за BCL1-IGH при друг пациент;
- (3) Положителна реакция за BCL1-IGH в настоящия пациент;
- (4) Положителна контрола – BCL1-IGH(+);
- (M) Molecular weight marker

Лаборатория по цитогенетика и молекулярна биология, НСБАЛХЗ

Какъв е този лимфом?



Клиничен случай

Диагноза

- Мантелноклетъчен лимфом, бластоиден вариант, с вторично пренареждане на *c-MYC* гена

Диференциална диагноза:

- Дифузен В-едроклетъчен лимфом
- Бъркитов лимфом
- Едроклетъчна прогресия на предхождащ недиагностициран маргинално-зонов лимфом



КАКВА Е ВЕРОЯТНОСТТА ЗА НАШАТА ДИАГНОЗА?



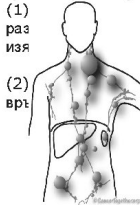
КАКВА Е ВЕРОЯТНОСТТА ЗА НАШАТА ДИАГНОЗА?

- Първичните лимфоидни неоплазии са много редки в гастро-интестиналния тракт.
 - Около 1-7% от туморите в ГИТ
 - 0.7 - 0.8 / 100 000
- Ullrich et al., Incidence of gastric B-cell lymphomas, Ann Oncol, 2002

Трудностите произтичат от...

Злокачествените заболявания на кръвта и кръвотворните органи

- (1) сложна и разнородна група от заболявания, раз своята етиология, механизми и клинична изия
- (2) тъкани със сложна структура и функционални н мозък, лимфни органи...)



Трудностите произтичат от...

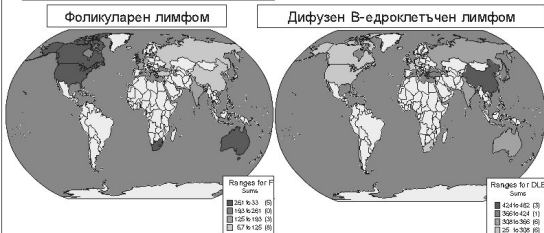
Разнообразието на патогенетични механизми, които обуславят развитието на злокачествените хемато-логични заболявания, без да се изключват един друг:

- I. Генетични аномалии, в резултат на което е нарушена регулацията на ключови гени (тумор-супресор гени, онкогени, сигнални пътища)
- II. Различни инфекциозни агенти.
- III. Антигенна стимулация
- IV. Имуносупресия – вирусна, след трансплантации и др.

HTLV-1	Human T-cell Lymphotropic Virus 1	Активация на вирусни онкогени
HHV-8	Human Herpes Virus 8	Активация на вирусни онкогени
EBV	Epstein Barr Virus	Активация на вирусни онкогени
HIV	Human Immunodeficiency Virus	Имуносупресия
HCV	Hepatitis C Virus	Имуносупресия ?
HP	Helicobacter pylori	Антигенна активация

Трудностите произтичат от...

Епидемиологията на онкохематологичните заболявания варира в отделните страни и е сложно зависима от редица популационни, генетични, инфекциозни и други фактори.

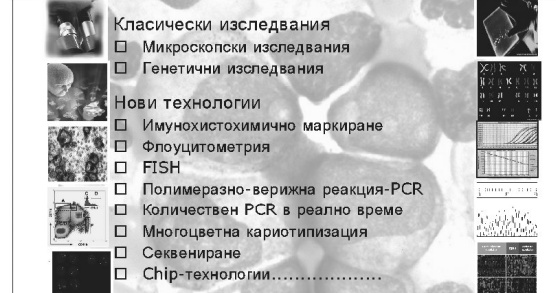


Distribution of major lymphoma subtypes (diagnosed on the basis of biopsy evaluation other than bone marrow) in different geographic locations, in %
 Number of evaluated cases [n=1198]

Major entities	Omaha	Capetown	Hong Kong	Wurzburg	London	Locarno	South-East Turkey	Greece	Bulgaria 2005/2007
B-cell small Ly lymphoma	7	8	3	11	8	5	8.2	8.5	8.1
Follicular lymphoma	32	33	8	18	28	11	6.1	9.7	10.3
MZBL of MALT-type	6	4	10	9	3	9	4.3	10.5	12.2
DLBL	28	28	35	30	27	36	41	47.3	35.3

Guenova, LIFE Path, Barcelona 2007

Трудностите произтичат от... Експлозия на високотехнологични методи!



Класически изследвания

- Микроскопски изследвания
- Генетични изследвания

Нови технологии

- Имунохистохимично маркиране
- Флуоцитометрия
- FISH
- Полимеразно-верижна реакция-PCR
- Количествен PCR в реално време
- Многоцветна кариотипизация
- Секвениране
- Chip-технологии.....

НЕОБХОДИМОСТ ОТ ИНТЕГРИРАНЕТО ИМ



Класификация на Световна Здравна Организация 4^{та} ревизия, 2008

Комплексна оценка на

- Класически микроскопски методи
- Имунологични маркери
- Генетични изследвания
- Молекулярни изследвания

Дефиниране на

- Биологично хомогенни
- Клинично значими
- Нозологични единици

ПРОМЯНА В ОЧАКВАНИЯТА НА БОЛНИЯ И ЛЕКУВАЩИЯ ЛЕКАР

от диагностичните структури:

- ◆ "Интернет" пациента
- ◆ И болният, и неговият лекуващ лекар, имат нужда от увереност в точността на поставената диагноза, от прилагането на "най-новото" лечение
- ◆ Вече не е достатъчно само мнението на "експерт"
- ◆ Съвременните диагностични стратегии са насочени към съпоставка и потвърждаване на резултатите чрез различни подходи за максимална надеждност на окончателната диагноза.

НАРАСТВАЩИ ИЗИСКВАНИЯ НА ОБЩЕСТВОТО И ЗДРАВНАТА СИСТЕМА

от надеждността на диагностиката

- ◆ Гаранции за навременност, достъпност и високо качество на здравните услуги;
- ◆ Надеждност на диагностиката и регистрацията на заболяването, което е основна предпоставка за:
- ◆ Национална здравна политика
- ◆ Планиране и обезпечаване с медикаменти (определяне на специфичните нужди от различни категории медикаменти, вкл. таргетни; orphan drugs; скъпоструващи медикаменти и т.н.)

НАРАСТВАЩИ ИЗИСКВАНИЯ КЪМ ХЕМАТОЛОГИЧНАТА ДИАГНОСТИКА

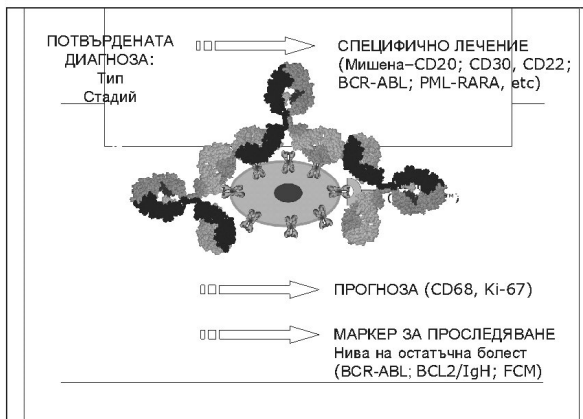
I. Проучвания от здравни системи в Европа и Америка показват значимо висока честота на диагностични грешки и забавяне на диагнозата в онкохематологията:

- √ напр. с 2,8-7,8 мес. при лимфомите в UK, <http://www.nice.gov.uk>
- √ в България –НЯМА ДАННИ

II. Точната диагноза става все по-важна в условията на таргетна терапия и клинични проучвания

- √ XML – t(9;22)/BCR-ABL - Imatinib
- √ CD20 - Rituximab

III. Нарастващи изисквания към точно характеризиране на неопластичната популация към диагнозата с оглед проследяване на нивото на резидуална болест в хода на лечението



Реалността

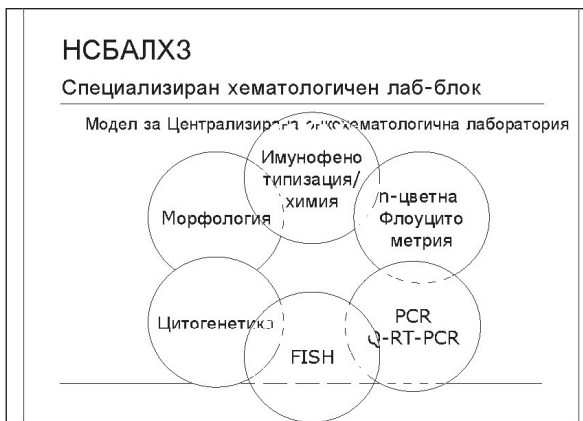


VLADSTUDIO

РЕАЛНОСТТА НИВА НА ОНКОХЕМАТОЛОГИЧНА ДИАГНОСТИКА

- Ниво-1: Липса на достъп до специализирани услуги
- Ниво-2: Достъп до различни лаборатории без координация между тях (обобщението – дело на ОПЛ, лекуващ лекар? а понякога на самия пациент)
- Ниво-3: Интегриран резултат от няколко лабораторни изследвания
- Ниво-4: Напълно интегрирана лабораторна практика

National Institute for Clinical Excellence. Improving outcomes in haematological cancers: the manual. <http://www.nice.gov.uk>



НСБАЛХЗ

Специализиран хематологичен лаб-блок

Брой изследвания морфологични, имунологични, генетични

	Брой преминали болни		Брой изследвани показатели	
	2010 год.	2012 год.	2010 год.	2012 год.
Клиника	4300	7671	26577	38805
От други болници	3002	4424	12893	21832
ОБЩО	7302	12095	41662	60637

Възможност за прецизна диагноза

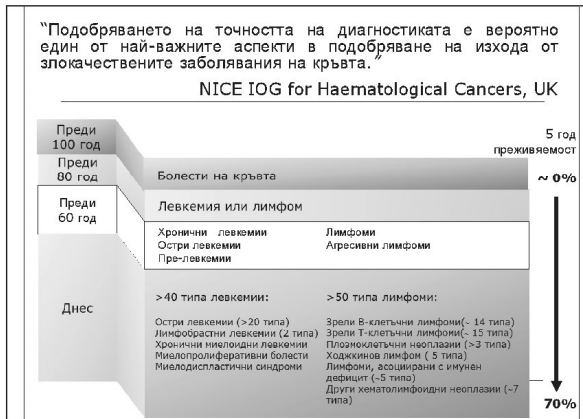
MZL-MALT	Мантлено клетъчен	Дифузен В-едроклетъчен	Burkitt
0,41/105	*0,45/10 ⁵	~0,42/10 ⁵	*0,22/10 ⁵

Ullrich et al., Incidence of gastric B-cell lymphomas, Ann Oncol, 2002
Santi et al., Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtypeq Blood, 2010
Capelle et al., Gastric MALT lymphoma: epidemiology, Eur J Cancer, 2008

СТОМАШНИ ЛИМФОМИ

ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОСЛЕДСТВИЯ

MZL-MALT	Мантлено клетъчен	Дифузен В-едроклетъчен	Burkitt
anti-H.pylori R ± CT R ± RT	СТ Bendamustin Bortezomib Авто-ТХСК	R-CHOP ± резекция ± anti-H.pylori	HyperCVAD Високо-дозова СТ
10-год. 95 %	10-год. <10 %	5-год. 50-70 %	10-год. 40-70 %
Nakamura et al, Gut, 2012	Amaro et al. Am J Gastroent, 2000	Chang et al. Gung Med J, 2008	Colovic et al. Srp Arh Celok Lek 2011



**По пътя към излекуването:
 съвременни диагностични и
 терапевтични възможности в
 клиничната хематология**

**Проф. Стефан Горанов,
 д-р Веселина Горанова-Маринова**

**Как разгаданата
 патогенеза се превърна в
 терапевтична мишена....**

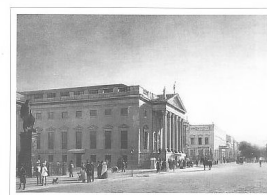
Малко история...



1845 Единбург...

Джон Бенет : "Случай на хипертрофия на слезката и черния дроб, при който смъртта настъпва от супурация (нагнояване) на кръвта"

Берлин - само
 няколко седмици
 по-късно...



Немският лекар и общественик **Рудолф Вирхов**, "бащата на съвременната патология" описва подобен случай.



→ Джон Бенет: касае се за **инфекция**

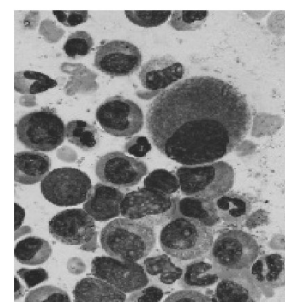


→ **Рудолф Вирхов:** неопластичен процес, който по-късно нарича **левкемия** (белокръвие)

Двамата описват едни от първите случаи на заболяването, наречено по-късно **хронична миелоидна левкемия (ХМЛ)**

**В следващите
 десетилетия...**

... левкемичните
 клетки произхождат
 от **КОСТНИЯ МОЗЪК**...



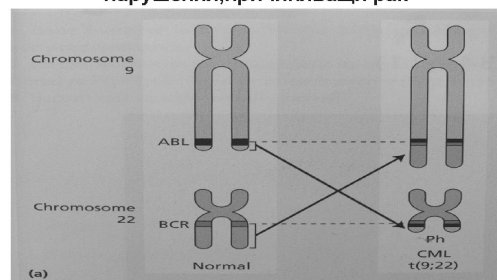
**Епохалното
 откритие...
 1960 г**

... атипична къса
 хромозома в
 злокачествените
 клетки при пациенти
 с ХМЛ = "Philadelphia
 chromosome"



Питър Хоуел & Дейвид Хангърфорд

**Филадельфийската хромозома-първото
 доказателство за генетични
 нарушения, причиняващи рак**



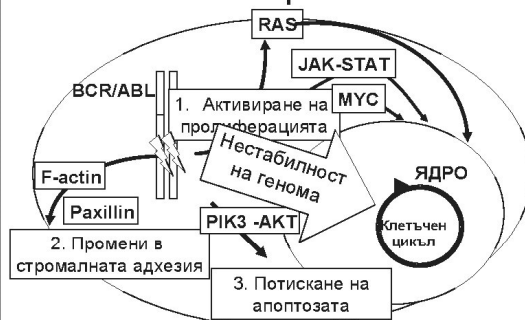
1986 Бен-Нерия: идентифицира протеина BCR-ABL = 210 kD тирозинкиназа

➤ ≥ 90% от пациентите с ХМЛ са носители на Филаделфийска хромозома (Ph+)²

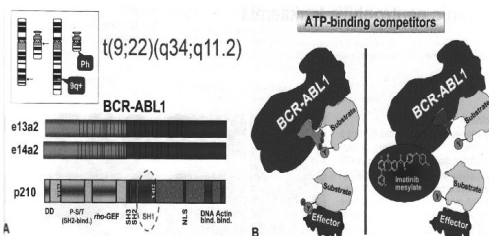


1. Ben-Neriah Y, et al. Science 1986;233:1512-1514. 2. Faderl S, et al. Ann Intern Med 1989;111:207-219. 3. Deininger M, et al. Blood 2005;105(7):2940-2953.

Ph (+) клетки - абсолютно биологично превъзходство и практическо безсмъртие...



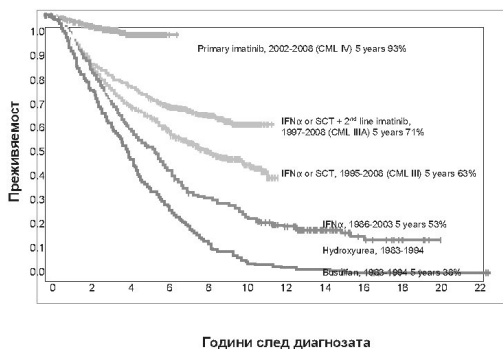
1994 - 1996 Б.Дрюкер: "един селективен инхибитор на ABL тирозин-киназата потиска пролиферацията на BCR-ABL позитивните клетки in vitro/vivo"



2001 "Магическите куршуми"...



Еволюция на общата преживяемост при CML
Историческият прелом ...

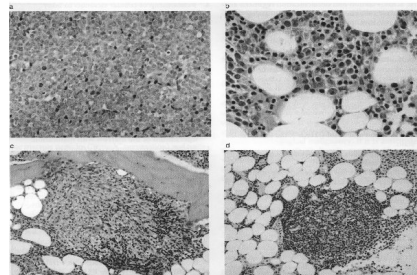


Съвременни диагностични техники при малигнените заболявания на кръвта в молекулярната ера
Интегративният подход

Минимум – 5 диагностични техники са необходими за прецизната диагноза ?!

- Цитоморфология
- Цитохимичен анализ
- Имунохистохимия
- Фенотипизиране чрез флоуцитометрия
- Цитогенетика
- Молекулярно-генетичен анализ
- Методи за доказване на М-компонент
- Съвременна образна диагностика

Цитоморфология -цялостен периферен и костномозъчен статус:



Цитоморфология

Диференциална кръвна картина:

- Количествена оценка на еритроцитния, левкоцитния, тромбоцитния и абнормната клетъчни редици
- Пълна качествена характеристика на кръвните редици и абнормните клетки по възприети цитоморфологични критерии (т.нар пара- или бластни белези на абнормната редица)

Цитоморфология

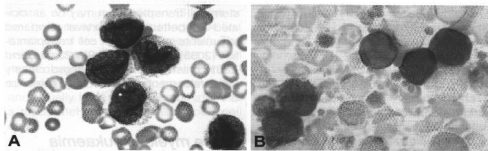
Миелограма/трепанобиопсия

- клетъчния целуларитет
- морфологичните отклонения и нарушенията в пролиферацията и матурацията на клетъчните линии
- наличието на абнормна популация, степен на инфилтрация в количествен и качествен аспект включвания
- еднотипността на абнормната популация в периферната кръв и костния мозък
- клиничния стадий и левкемизация при лимфомите
- костната структура и фибротични промени
- предполагаема цитоморфологична диагноза
- терапевтичното повлияване на абнормната популация
- постцитостатичното и посттрансплантационното възстановяване на хемопоезата

Цитохимичен анализ- зрелостта и принадлежността на клетките

определянето на клетъчни ензими:
 алкална фосфатаза (AP), миелопероксидаза (MPO), неспецифичните естерази (NE) - алфа-нафтилацетатестераза (α-N-AE), нафтол -AS - ацетат(N-AS-AE), нафтол-ASD-ацетатестераза(N-ASD-AE), нафтол-ASD-хлор-ацетатестераза (N-ASD-CLAE), кисела фосфатаза

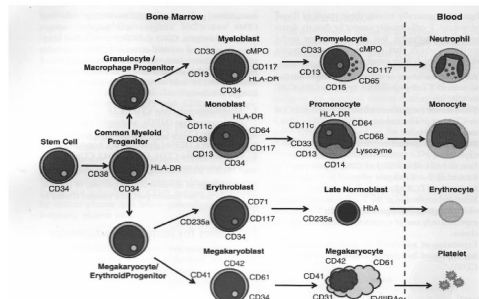
определяне на клетъчни субстрати:
 гликоген чрез PAS- реакция, липиди, катионни протеини, дезоксирибонуклеотиди, рибонуклеотиди и др



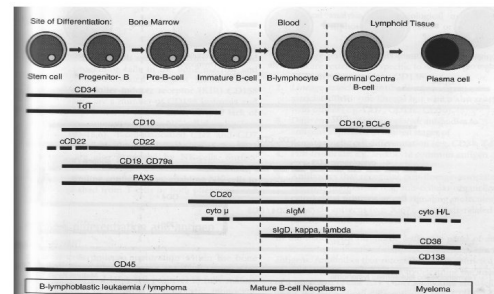
Имунологични методи

- **Моноклонално –антителната революция на 70те години на миналия век...**
- **Защо Köhler и Milstein получават Нобелова награда?**
- **Хибридомната техника**

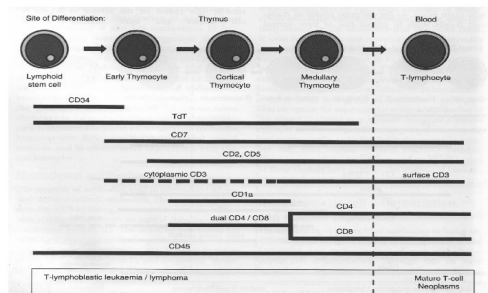
Хемопоетична клетъчна диференциация и антигенна експресия : миелоидна диференциация



Хемопоетична клетъчна диференциация и антигенна експресия : В-лимфоцитна диференциация



Хемопоетична клетъчна диференциация и антигенна експресия : Т-лимфоцитна диференциация



Имунохистохимия

Подобно на нормалните клетъчни линии, мутиралите клетки запазват до голяма степен същите рецептори, с което не само стават разпознаваеми по принадлежност, но се добива представа за мястото и фазата на клетъчната трансформация.

Имунохистохимия

визуализация – с флуоресцентни бои и чрез ензими

- ↘ точна диагноза, класификация и стадий на заболяването
- ↘ идентифициране на малък брой клетки
- ↘ локализация на антигена – по мембраната, ядрото, нуклеолите,
- ↘ множество антигени в една клетка
- ↘ комбинация с **FISH**, т.е. едновременен фенотипен и генотипен анализ - **FICTION**
- ↘ фенотипна асоциация с генетични отклонения, напр **Cyclin D1 с t(11;14)**
- ↘ потенциален терапевтичен **CD- таргет** (лечение с МКА)
- ↘ установява маркери прогностично неблагоприятно значение
- ↘ мониториране на минималната резидуална болест (**MRD**)

Минимален панел за диагноза и субкласификация на лимфоми

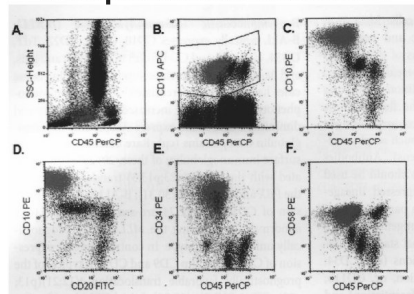
- | | |
|------------------------------|-----------------------------------|
| ↘ CD20, CD79a | ↘ Пан-В антигени |
| ↘ CD5, CD10, CD23 | ↘ Маркери за В-клетъчни неоплазии |
| ↘ k&l леки вериги | ↘ Клоналност на В-клетки |
| ↘ Bcl-2 | ↘ За диагноза на лимфоми |
| ↘ Cyclin D1 | ↘ Маркер за MCL |
| ↘ CD3, CD45RO, CD4, CD8, CD7 | ↘ Т-клетъчни маркери |
| ↘ CD56, CD57 | ↘ NK-клетъчни маркери |
| ↘ CD15, CD30 | ↘ Маркери за Ходжкинов лимфом |
| ↘ Ki-67 | ↘ Висок пролиферативен индекс |
| ↘ CD34 | ↘ Хемопоетични стволови клетки |

Флоуцитометрия

Индикации:

- Лимфоцитоза
- Цитопении
- Левкоцитоза
- Плазмоцитоза
- Абнормни клетки

Флоуцитометричен анализ на малигненни клетки при остра лимфобластна левкемия



Флоуцитометрия

- ↘ принадлежност към клетъчна линия и ниво на диференциация
- ↘ потенциални терапевтични таргети
- ↘ мониториране на терапевтичния отговор и MRD
- ↘ идентифициране на клетъчната смърт -МКА Apo2.7
- експресията на клетъчни рецептори от апоптоичното семейство на TNF (Fas, TNFF1,2, TRAIL R1-R4)
- определени онкогени и тумор-супресорни гени

Генетични изследвания в клиничната хематология

...патогенезата на всички злокачествени заболявания, независимо от тяхната тъканна принадлежност, е свързана с разнообразни нарушения в броя или структурата на хромозомите, протичащи незабележимо за дълъг период от време.

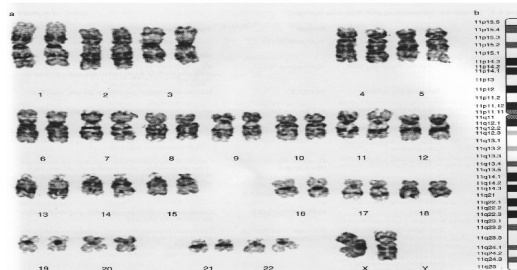
Генетични методи - класификация

(SH Education Book January 1, 2003 vol. 2003 no. 1 279-293):

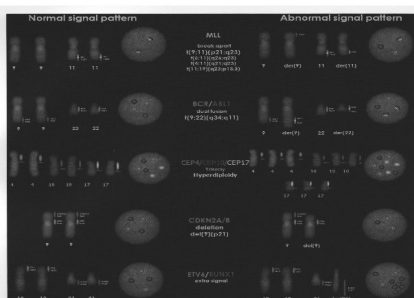
1. Изследвания за хромозомни аномалии (Genome-Wide Screening)
 - ↘ Spectral karyotyping (multicolor fluorescence in situ hybridization)
 - ↘ Comparative genomic hybridization (GGH)
2. Изследвания за специфични хромозомни аномалии
 - ↘ Fluorescence in situ hybridization (FISH)
 - ↘ PCR (polymerase chain reaction analysis of DNA)
 - ↘ RT-PCR (reverse transcriptase PCR analysis of RNA)
 - ↘ Real-time PCR (automated PCR)
 - ↘ Genotyping for single nucleotide polymorphisms (PCR-SSP)
3. Изследвания на гения експресен профил (Gene Expression Profiling)
 - ↘ Global microarrays
 - ↘ Focused microarrays
 - ↘ Microarray of amplified RNA from microdissection
4. Изследвания за минимална резидуална болест (MRD)
 - ↘ Nested PCR
 - ↘ Quantitative real-time PCR (Q-RT-PCR)

Класическата цитогенетика – златния стандарт

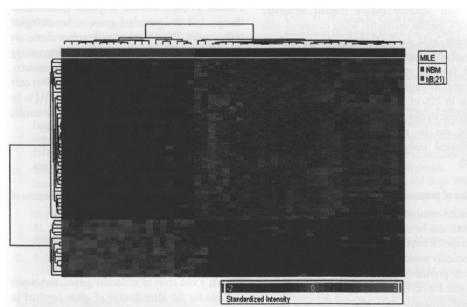
Кариотипен анализ при ОЛЛ t(12;21)(p13;q22)



**Молекулярно-генетични методи:
FISH и базираните на нея технологии с
висока резолюция**

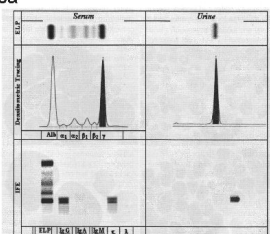


**Генна експресия, базирана на
Microarray анализ**



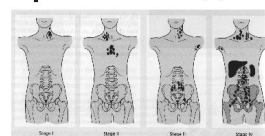
**Методи за определяне на
M-градиент в серум и/или урина**

- Идентификация**
- Електрофореза
 - Капилярна електрофореза
 - Имунофиксация
 - Имуносубтракция
 - Изоелектричен фокус
- Количествено измерване:**
- Имуннефелометрия
 - Имунотурбодиметрия



Съвременни образни методи

- Конвенционални:**
- Ултрасонография
 - Класическа Rb-графия
 - Бипедална лимфография
 - КАТ, HRCT спираловиден КТ
 - Ядрено магнитен резонанс MRI
 - DEXA денситометрия
- Нуклеарна техника**
- Костна, к.м. и лимфна скитинграфия
 - Кинетика на кръвните редици
 - PET, PET/CT
 - SPECT/CT



**Клиничната хематология навлезе
в молекулярната ера...**

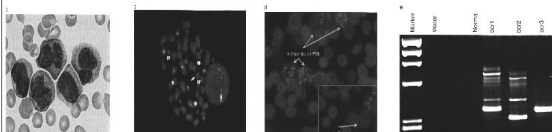
Съвременната комплексна диагностика е безалтернативна по прецизност и богатство на информация за цялостната биология и еволюция на малигненото заболяване.

**Клиничната хематология навлезе
в молекулярната ера...**

- Набазата на диагностичните техники малигнените хемопатии се регистрират в научно издържани общоприети критерии и номенклатура, като се стратифицират в нови класификационни схеми, основани на биологията на мутиралите клетъчни линии
- поставената диагноза е с доказана принадлежност на мутиралата клетка към определена клетъчна линия, с уточненото ниво на онкогенното събитие в еволюцията на последната, с генетичните аномалии и характерен повърхностен рецепторен набор, отговарящи на определена нозологична единица и диференциращи цитоморфологично сходните форми

Остра промиелоцитна левкемия

Левкемията има разпознаваема **морфология** на промиелоцитите (MPOX, липиди, PAS, NASDA) и **фенотип** (CD33, CD13, CD117, CD11a/b, CD15). **Транслокацията t(15;17)** води до експресията на PML (promyelocytic leukemia) –RARA (retinoic acid receptor alpha locus) фузионни гени, доказуеми чрез **класическа цитогенетика и молекулярно-генетичен анализ (RT-PCR)** (PML генът кодира подтискащ растежа транскрипционен фактор, докато RARA регулира миелоидната диференциация)



**Диагностични критерии за
В-ОЛЛ**

- **Флуоцитометрия:** CD45±, CD19±, CD22±, CD79+, HLADR+, CD34±, CD33±
Pro -B: CD19+, CD79a+, CD22+, CD10-
Common-B: CD10+, cIg-, mlg-
Pre-B: cIgm, slg-
Mature B: slg+
- **Цитогенетика:** различни бройни и структурни аномалии
- **Молекулярен анализ:**
FISH аномалии в 11q23/MLL
RT-PCR: BCR-ABL, AF4-MLL, PBX1-E2a, TEL-AML1

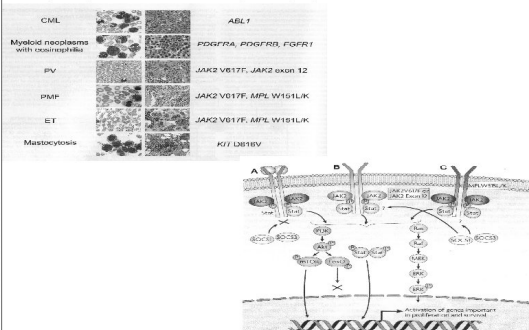
Диагностични критерии за ХЛЛ

- **Имунохистохимия** (при лимфоцитния лимфом и липса на левкемизация): CD19+, CD5+, CD23+, CD 20+, CD22+
- **Флуоцитометрия**: CD19+, CD5+, CD23+, CD20+, CD22+, sIgM+ CD38±, ZAP70±
- **Цитогенетика**: +12, 13-q, 11-q, 6-p 17p-FISH : 13q-, ATM p53
- **Молекулярен анализ**: PCR: IgH пренареждания

Диагностични критерии за ММ

- **Миелограма**: плазмоцитна инфилтрация
- **Рентген на плоски кости**: характерни остеолитични огнища тип "проядено от молец"
- **Имуоелектрофореза**: М-градиент от парапротеини
- **Имунохистохимия**: CD138+, CD79a, CD56+, CD38+, CD45+, MUM1+
- **Флуоцитометрия**: sIg, CD19±, CD20±, CD138+, CD38+, CD56+
- **Цитогенетика**: t(11;14)(q13;q32)/ CCND1-IgH t(4;14)(p16.3;q32)/ FgFR3-IgH t(14;16)(q32.3q23)/C-MAF-IgH t(6 ;14)(p21 ;q32)/CCND3 -IgH
- **Молекулярен анализ**: PCR - пренареждания IgH RT-PCR: PAX-5,FGFR3-IgH

Цитоморфологични данни и мутации/реаранжименти в тирозин-киназните гени при хронични миелопролиферативни заболявания



Съвремените технологии не само диагностичен метод... Прогностично значение

- идентификацията на генетичните отклонения и генния експресен профил оформят рисковия статус на пациента в момента на диагнозата с прогностично отношение към терапевтичния отговор и преживяемостта

Международен прогностичен индекс (IPSS)

Показател	0	0.5	1.0	1.5	2.0
Плътта в костния мозък					
Кървенец	Ниска	Интерм	Висок	-	-
Брчки тромбоцити	0-1	2-3	-	-	-

Съвремените технологии не само диагностичен метод... Рисков профил в момента на диагностицирането на процеса

Рисковият профил на пациента е в основата на т.нар „риск-адаптирана“ за конкретния пациент терапия, т.е. избор на подходящия химиотерапевтичен режим или ранна ориентация към трансплантационна програма.

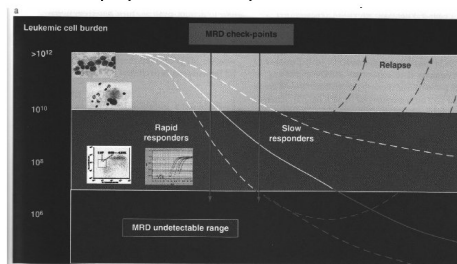
Съвремените технологии не само диагностичен метод... Строга оценка на терапевтичния отговор

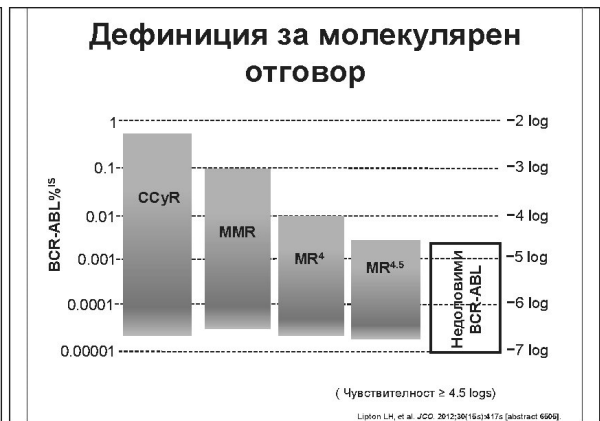
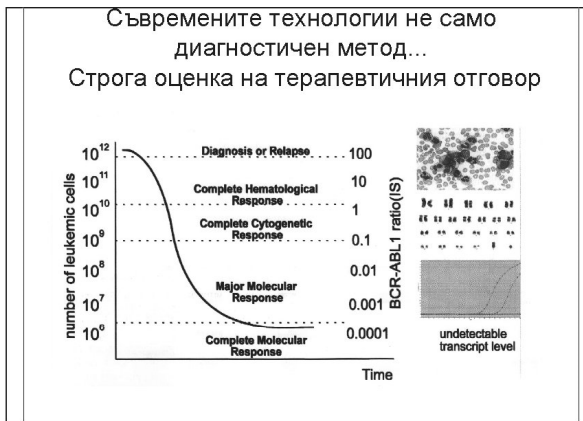
Хематологичен	CHR	Левкоцити < 10 x 10 ⁹ /L
		Базофили < 5%
		Без миелоцити, промиелоцити, миелобласти в ДКК
		Тромбоцити < 450 x 10 ⁹ /L
Цитогенетичен	CCgR	Отсъствие на Ph+ метафази
	PCgR	1-35% Ph+ метафази
	mCgR	36-65% Ph+ метафази
	minCgR	66-95% Ph+ метафази
	noCgR	>95% Ph+ метафази
Молекулярен	CMoIR	Неоткриваеми BCR-ABL mRNA транскрипти с real-time количествена и/или nested PCR в две последователни кръвни проби с необходимото качество (сензитивност > 10 ⁴)
	MMoIR	Съотношение на BCR-ABL към ABL ≤ 0.1% по международната скала

Дефиниции на отговора

	ОПТИМАЛЕН	СУБОПТИМАЛЕН	ТЕР. НЕУСПЕХ	ПОВИШЕНО ВНИМАНИЕ
ИЗХОДНО	NA	NA	NA	- Висок риск - CCA/Ph+
На 3-ти мес	CHR mCgR	- CgR	- < CHR	NA
На 6-ти мес	Поне PCgR	- < PCgR	- Липса на CgR	NA
На 12-ти мес	CCgR	PCgR	< PCgR	< MMoIR
На 18-ти мес	MMoIR	< MMoIR	< CCgR	NA
След 18-ти мес	Стабилен или подобряващ се MMoIR	Загуба MMoIR Мутации*	Загуба CHR Загуба CCgR Мутации** - CCA/Ph+	Нарастване на транскриптите CCA/Ph-

Съвремените технологии не само диагностичен метод... Мониторирание на терапевтичния отговор

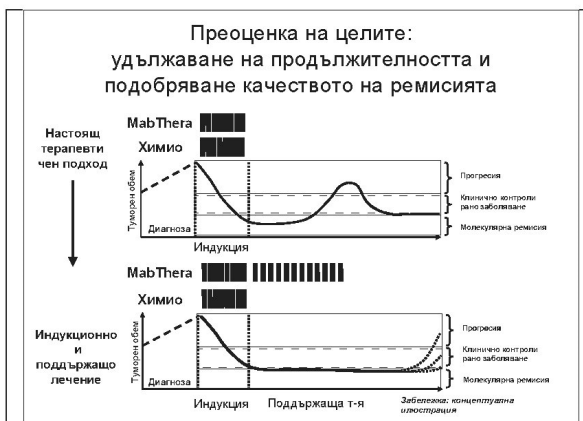
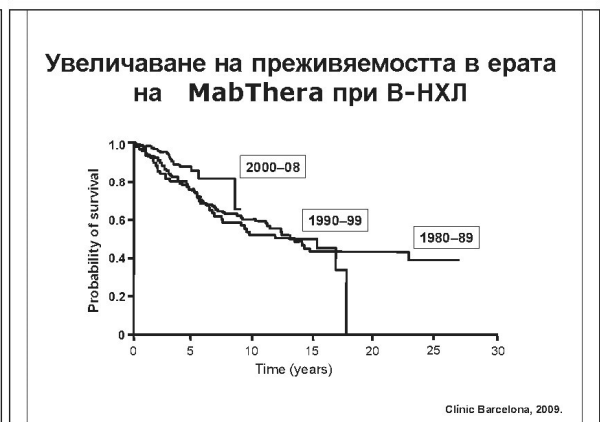




- Съвремените технологии не само
диагностичен метод...
- Уточнените патогенетични механизми се превръщат в терапевтичен таргет
 - Идентифицирането на потенциален терапевтичен таргет
 - Предизвикателство пред фармацевтичната промишленост
 - Ерата на таргетната терапия



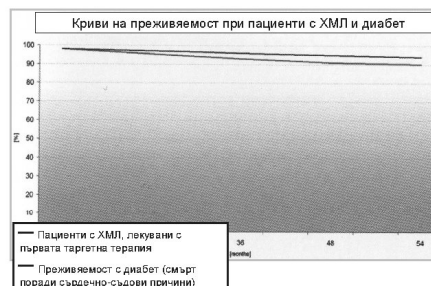
- Радиоимунотерапията при
лечението на НХЛ
- Лимфомните клетки са чувствителни на лечение
 - Zevalin® разрушава и несвързаните туморни клетки чрез 'cross-fire' ефект
 - Ефективен при големите или слабо васкуляризираните тумори
 - Всички засегнати органи се третират едновременно
 - Ограничена лъчева експозиция на здравите тъкани
- Чисто антитяло
- Zevalin®
-



По пътя на излекуването...

- Пълна промяна в концепцията за повлияване на пациентите с малигнени хемопатии
- Понастоящем е напълно възможно постигането на пълна ремисия, най-строго дефинирана на генетично и/или молекулярно ниво
- На преден план излиза нейното консолидиране чрез т.нар клетъчна терапия, т.е. чрез автоложна или алогенна стволовоклетъчна трансплантация
- Трансплантационната програма вече не е терапия на отчаянието, а предварително планиран, съординиран с таргетната терапия терапевтичен метод.

Ph(+) CML – хронично контролируемо заболяване !



По пътя на излекуването със завидно качество на живот...



Сесия 3

Експертни центрове и референтни мрежи по редки болести в България (II)

**Модератори: Проф. Ивайло Търнев
Проф. Людмила Матева**

- **Експертен център по редки неврологични заболявания. Клиника по нервни болести при УМБАЛ „Александровска” – 91-годишна история – настояще и бъдещи перспективи**
И. Търнев
- **Експертни центрове по редки заболявания в областта на гастроентерологията. Центърът по порфирии – част от европейската мрежа**
Л. Матева, А. Иванова
- **Трансфонтанелна ехография при диагнозата на редки болести**
И. Иванов
- **Болест на Caroli**
Р. Маджов
- **Физикално лечение при тиреотоксикоза с тиреоид-асоциирана офталмопатия и злокачествен екзофталм**
Т. Троев, Х. Миланова, Г. Тодоров
- **Физикално и рехабилитационно лечение при смесена съединителнотъканна болест. Случай от клиничната практика**
Т. Троев, Х. Миланова, М. Георгиева
- **Първично-хронична форма на полимиозит – повлияване с физикални фактори. Клиничен случай от практиката**
Т. Троев, Х. Миланова, Х. Макелова, М. Георгиева

**Експертен център по редки
неврологични заболявания.
Клиника по нервни болести при
УМБАЛ „Александровска“ –
91-годишна история – настояще и
бъдещи перспективи**

Проф. Ивайло Търнев

**ОСНОВАТЕЛ НА КЛИНИКАТА ПО НЕРВНИ
БОЛЕСТИ**

**Алексей Ерастович
Янишевски (1873 – 1936)**

На 01.07.1922 е назначен с
договор за Директор на
клиниката по нервни болести.

Професор по нервни болести и
психиатрия към Университета в
Одеса

Избран за професор към МФ,
София на 7.06.1920



**ПЪРВАТА СГРАДА НА КЛИНИКАТА ПО
НЕВРОЛОГИЯ**



ПЪРВАТА НЕВРОЛОГИЧНА АМБУЛАТОРИЯ



**РЪКОВОДИТЕЛИ НА КЛИНИКАТА ПО НЕРВНИ
БОЛЕСТИ (1922 – 2013)**

- Проф. Алексей Янишевски, 1922-1936
- Доц. Никола Боев, 1936-1940
- Доц. Ангел Пенчев, 1940-1944
- Акад. Георги Узунов, 1944-1956
- Проф. Сашо Божинов, 1956-1980
- Проф. Борислав Йорданов, 1980-1986
- Проф. Никола Узунов, 1986-1990
- Проф. Михаил Кючуков, 1990-2000
- Проф. Пенко Шотеков, 2000-2010
- Проф. Ивайло Търнев, 2010-настоящем



**НЕВРО-ПСИХИАТРИЧЕН БЛОК, ПОСТРОЕН
1936-1940 г.**



ЛАБОРАТОРИЯ ПО ЛИКВОРОЛОГИЯ

Лабораторията по ликворология е създадена с помощта на проф. Узунов и проф. Георгиев малко преди Катедрата по нервни и душевни болести да се раздели на две самостоятелни катедри, като първата работеща в нея е клиничната лаборантка Агопова, завършила във Франция. След нея работи клиничната лаборантка Аздерян, и лаборантката Мария Рашкова. Проф. Елена Цветанова започва работа в Лабораторията на 01.01.1961 г. и развива огромна дейност в нея.

Проф. Елена Цветанова проучва серумните и мускулните ензими и изоензими при невромускулни заболявания, внедрява съвременни методи на изследване на ликвора, издава „Ликворология“.



ЛАБОРАТОРИЯ ПО НЕВРОПСИХОЛОГИЯ

Лабораторията по невропсихология към Клиниката по нервни болести на Александровска болница е създадена през 1969 г. като единна лаборатория на Медицинска Академия и Института за изследване на мозъка към БАН.

Нейн ръководител става научният сътрудник I ст. Людмил Мавлов. Проф. Мавлов специализира в Москва при един от най-видните невропсихолози за всички времена, акад. Лурия и в Салпетриерата в Париж при проф. Екан.

Той изследва модалноспецифичната и надмодалната перцептивна преобработка. Особено оригинални са неговите изследвания върху ритмовия гнозис и ритмовата агнозия, цитирани многократно в научната литература.



НЕВРОФИЗИОЛОГИЯ

Първата ЕЕГ лаборатория у нас е основана от проф. Ацев през 1960.

ЕМГ лаборатория – проф. Килимов, проф. Н. Узунов

Неврофизиология – 2 отдела:

- Експериментален отдел – изследвания на животни и хора

Д. Чавдаров, Д. Димов, Х. Хараланов, Х. Колчев, А. Шмаров

- Клиничен отдел – изследване на пациенти, включително кортикографии съвместно с Неврохирургична клиника- Акад.Г. Узунов, С. Аврамов, Д. Чавдаров



НЕВРОФИЗИОЛОГИЯ

Секция по клинична неврофизиология е създадена през 1971 г. и е ръководена от проф. Д. Чавдаров.

Включва кабинети по:

- ЕЕГ (доц. А. Алексиев, д-р Славчев)

- ЕМГ (проф. Килимов, д-р Трайкова) и

- Лаборатория за изследване на съня (доц. А. Алексиев)

- Предизвикани потенциали – разкрит през 1984 г в отговор на навлизането на методиката в диагностиката на МС (д-р Радинова, д-р А. Шмаров). През 1989 се въвежда изследване на МЕР (д-р Радинова)



ИЗТЪКНАТИ УЧЕНИ С ПРИНОСИ КЪМ БЪЛГАРСКАТА НЕВРОЛОГИЯ

Проф. Иван Георгиев проучва дегенеративните заболявания на нервната система – ЛАС и хепатолентикуларната дегенерация.

Проф. Янков защитава дисертационен труд върху миотоничната дистрофия.

Проф. Борислав Йорданов поставя началото на радиоизотопните и електрофоретичните ликворни изследвания у нас; изследва кръвно-мозъчната бариера при туберкулозен менингит и други заболявания, издава монографиите „Мозъчна бариерна система“, „Мозъчен оток“ и „Множествена склероза“

Проф. Никола Узунов проучва мигрената и различни форми на главоболие.



ИЗТЪКНАТИ УЧЕНИ С ПРИНОСИ КЪМ БЪЛГАРСКАТА НЕВРОЛОГИЯ

Проф. Хараланов и проф. Шотеков изследват патологията на магистралните мозъчни съдове

Проф. Хараланов става и инициатор на създаването на отоневрологичния кабинет в Клиниката през 1977 г., като в него започва работа д-р Невена Попова. Тя разработва дисертационен труд на тема: „Изследване на слуховата система в условията на мозъчна патология“, като изследва главно пациенти с множествена склероза и тумори. Внедрява 5 методи, 3 от които за първи път в България.

Доц. Никоевски защитава дисертационен труд върху херeditарните атаксии и работи по проблемите на перифернонервните заболявания.



ИЗТЪКНАТИ УЧЕНИ С ПРИНОСИ КЪМ БЪЛГАРСКАТА НЕВРОЛОГИЯ

Доц. Григорова провежда проучвания върху невроимунните заболявания.

Доц. Мълчанова развива направието по мануална терапия и неврорехабилитация.

Проф. Шотеков въвежда доплеровата сонография у нас и проучва промените на екстра и интракраниалните мозъчни съдове

Проблемите на епилепсията се разработват в различни аспекти, електрофизиологични и експериментални, се разработват от проф. Георги Узунов, проф. Емил Ацев, проф. Димитър Чавдаров и доц Алексиев.



ИЗТЪКНАТИ УЧЕНИ С ПРИНОСИ КЪМ БЪЛГАРСКАТА НЕВРОЛОГИЯ

Доц. Алексиев въвежда изследването на съня.

В Клиниката по нервни болести 14 години работи и проф. Марин Даскалов, като през 1980 защитава дисертационния си труд на тема „Мозъчна бариерна система при исхемичен мозъчен инсулт“.



СТРУКТУРА НА КЛИНИКАТА ПО НЕРВНИ БОЛЕСТИ

Отделение „А“ – за диагностика и лечение на дегенеративни и имуновъзпалителни заболявания на централната нервна система с Направление за лечение на невроинфекции.

Това отделение е специализирано за диагностика и лечение на деменции, Паркинсонова болест и атипични паркинсонови синдроми. Състои се от седем болнични стаи и има 25 легла. Отделението се ръководи от доц. Олга Григорова и в него работят 9 лекари.



СТРУКТУРА НА КЛИНИКАТА ПО НЕРВНИ БОЛЕСТИ

Отделение „Б“ – за диагностика и лечение на невродегенеративни и имуновъзпалителни заболявания на периферната нервна система и епилепсията, с Направление по детска неврология.

Това отделение е специализирано за диагностика и лечение на различни перифернонервни, невромускулни заболявания и епилепсия. В Направлението по детска неврология се приемат деца на възраст от 3 до 18 годишна възраст. Състои се от осем болнични стаи и има 25 легла. Отделението се ръководи от доц. Велина Гергелчева и в него работят 9 лекари.



<p>СТРУКТУРА НА КЛИНИКАТА ПО НЕРВНИ БОЛЕСТИ</p> <p>Отделение “В” – за диагностика и лечение на остри мозъчни инсулти и вестибуларни нарушения с Направление неврорехабилитация.</p> <p>Това отделение е специализирано за диагностика и лечение на различни съдови и вестибуларни заболявания. Състои се от четири болнични стаи и има 10 легла. Отделението се ръководи от доц. Юлия Петрова и в него работят 5 лекари.</p> 	<p>СПЕЦИАЛИЗИРАНИ КАБИНЕТИ</p> <p>Към Клиниката функционират и следните специализирани диагностични кабинети и лаборатории:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Кабинет по електроенцефалография • Кабинет по полисомнография • Кабинет по електромиография • Кабинет по предизвикани потенциали • Кабинет по ултразвукова диагностика на нервната система с доплерова сонография и вегетология • Кабинет по невроофтальмология • Кабинет по невроотология 
<p>СПЕЦИАЛИЗИРАНИ КАБИНЕТИ</p> <p>Към Клиниката функционират и следните специализирани диагностични кабинети и лаборатории:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Кабинет по невроотология • Кабинет по невропсихология и дементология • Кабинет за лечение на паркинсонизма • Кабинет за диагностика и лечение на множествената склероза • Лаборатория по клинична ликворология и невробиохимия • Кабинет по физиотерапия • Кабинет по мануална терапия • Кабинет за инфузионно лечение на редките болести 	<p>ОБНОВЯВАНЕ И АКРЕДИТАЦИЯ</p> <p>През периода 2007-2008 г. с финансиране от Световната банка и Министерство на здравеопазването е осъществена реконструкцията на сградата на Клиниката по нервни болести, която я превърна в модерна европейска клиника, отговаряща на всички стандарти.</p> <p>През 2012 г. Клиниката е акредитирана за III ниво компетентност с отлична оценка за петгодишен период.</p> 
<p>ДЕЙНОСТИ, ОСЪЩЕСТВЯВАНИ В КЛИНИКАТА</p> <ul style="list-style-type: none"> • Диагностично-лечебна. Активно лечение на пациенти с остри и обострени хронични неврологични заболявания • Диагностика и консултации, поискани от лекари от други клиники на УМБАЛ “Александровска” и други лечебни заведения, вкл. и диагностично и терапевтично проблемни случаи; • Амбулаторно проследяване на болни, които са били диспансеризирани и продължават да се водят на диспансерен учет, както и на нови случаи, насочени от други лечебни заведения или обърнали се по собствено желание към извънболничната служба; 	<p>ДЕЙНОСТИ, ОСЪЩЕСТВЯВАНИ В КЛИНИКАТА</p> <ul style="list-style-type: none"> • Спешни хоспитализации на болни с остри неврологични заболявания, изискващи спешна медицинска помощ; • Профилактична дейност • Рехабилитационна дейност • Консултативна дейност; • Учебно-преподавателска; • Научно-изследователска дейност. 
<p>ЧОВЕШКИ РЕСУРСИ</p> <p>В Клиниката по нервни болести работят общо 72 души:</p> <ul style="list-style-type: none"> • От тях 28 са лекари, от които 3 професори и 4 доценти по неврология; 13 асистенти и 8 ординатори • Двама клинични психолози, от които единият е доцент по клинична психология • една старша медицинска сестра и 23 медицински сестри, • 4 лаборанти, • 4 рехабилитатори, • 9 санитарни • 2 технически секретари <p>В Клиниката работят и 11 специализиращи лекари.</p> 	<p>ЧОВЕШКИ РЕСУРСИ</p> <p>24 от 28-имата лекари имат призната специалност по нервни болести, клиничните психолози имат призната специалност по клинична психология, физиотерапевтът – по физиотерапия. Един от професорите в Клиниката има две специалности – по нервни и очни болести, един от доцентите също има две специалности – по нервни болести и детска неврология, и един от ординаторите е с две специалности – по нервни болести и клинична лаборатория.</p> <p>В Клиниката три хабилитирани лица са с научната степен “Доктор на медицинските науки” и 13 лекари са с научната и образователна степен “Доктор”.</p> 

ЧОВЕШКИ РЕСУРСИ

Трима лекари са лицензирани за провеждане на електроенцефалографски изследвания, 4 – за електромиографски изследвания, 3 – за доплерографски изследвания; 3 – за изследване на предизвикани потенциали, 5 – за невропсихологични изследвания; 1 – за невроофтальмологични изследвания, 1 – за отоневрологични изследвания и 1 – за изследване на автономната нервна система.

ДИАГНОСТИЧНО-ЛЕЧЕБНА ДЕЙНОСТ

В Клиниката по нервни болести при УМБАЛ „Александровска“ работим по двадесет различни пътеки.

- 2009 – 2440 болни
- 2010 – 2930
- 2011 – 3020
- 2012 - 3200

ИЗПОЛЗВАЕМОСТ НА ЛЕГЛАТА

Използваемостта на леглата е много висока, по този показател Клиниката по нервни болести надвишава Европейските стандарти.

- 2009 – 96.88 %
- 2010 – 95.87 %
- 2011 – 97.58 %
- 2012 – 100 %
- 2013 – 100 %

Средният престой в Клиниката по нервни болести е 6.64
Оборотът на леглата е 54.10

Учебно-преподавателска дейност на Клиниката по нервни болести

Клиниката по нервни болести към МБАЛ „Александровска“ и отделенията разкрити към нея, разполага с всички условия за провеждане на обучителна дейност по неврология.

УЧЕБНО-ПРЕПОДАВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ НА КЛИНИКАТА ПО НЕРВНИ БОЛЕСТИ

- Клиниката по нервни болести при УМБАЛ „Александровска“ отговаря на държавните изисквания за придобиване на висше образование по медицински специалности, както и на изискванията за следдипломно обучение по ЗЛЗ;

- Клиниката е база за обучение на студенти от Медицинския университет, което е удостоверено чрез:

- Наличие на договореност за обучение на студенти по медицина, специализанти и докторанти, студенти ерготерапевти по неврология
- Наличие на договореност за обучение на студенти по дентална медицина;
- Наличие на договореност за обучение на специалисти невролози по високоспециализирани дейности – ЕЕГ, ЕМГ, доплерова сонотрафия
- Наличие на договореност за обучение на студенти от медицинските колежи и специализанти от медицинските колежи;
- Планиране на броя на ежегодния брой студенти и/или специализанти, които може да приеме за клинично обучение;

УЧЕБНО-ПРЕПОДАВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ НА КЛИНИКАТА ПО НЕРВНИ БОЛЕСТИ

Клиниката разполага с учебни програми за провеждане на практическо обучение на студенти и специализанти; програма за студенти - медицински четвърти курс по специалността нервни болести; програма за студенти – дентална медицина, четвърти курс, ерготерапевти, лекари специализанти по нервни болести и общопрактикуващи лекари.

УЧЕБНО-ПРЕПОДАВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ НА КЛИНИКАТА ПО НЕРВНИ БОЛЕСТИ

Клиниката по нервни болести осъществява следните програми за специализанти:

- Програма за лекари, специализиращи специалност «нервни болести»;
- Програма за общопрактикуващи лекари по специалност «нервни болести»,
- Краткотрайни тематични курсове по СДО в рамките на “продължаващото обучение”.

УЧЕБНО-ПРЕПОДАВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ НА КЛИНИКАТА ПО НЕРВНИ БОЛЕСТИ

Ежегодно се провеждат и основни курсове по обща и специална неврология за специализиращи лекари, като преподаватели от Клиниката изнасят 70 часа лекции и провеждат 20 семинари в рамките на двата курса.

В Клиниката по нервни болести на УМБАЛ „Александровска“ се провеждат и разнообразни СДО курсове по различни теми.

<p>УЧЕБНО-ПРЕПОДАВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ НА КЛИНИКАТА ПО НЕРВНИ БОЛЕСТИ</p> <p>През периода 2009 - 2012 през Клиниката са преминали 15 специализанти по неврология – 11 докторанти и 5 клинични ординатори. През същия период в Клиниката са обучавани 14 докторанти.</p> <p>През периода 2009 - 2012 г. 259 специалисти по нервни болести (92 – през 2009 г., 90 – през 2010 и 77 – през 2011) са провели индивидуално обучение по високоспециализирани дейности – ЕЕГ, доплерова сонография, ЕМГ, предизвикани потенциали.</p> <p>През същия период е проведено обучение по нервни болести на шестнадесет групи от общопрактикуващи лекари.</p> 	<p>РЕСУРСНО ОСИГУРЯВАНЕ НА УЧЕБНИЯ ПРОЦЕС</p> <p>А. Преподавателски състав</p> <p>Клиниката по нервни болести разполага с необходимите специалисти за провеждане на обучението на заявения брой студенти и специализанти. Преподавателският състав към настоящия момент се състои от осем хабилитирани лица- трима професори и петима доценти, и 13 асистенти; От 21 преподаватели в Клиниката, трима са с научната степен “Доктор на медицинските науки”, а 13 – с научната и образователната степен “Доктор”.</p> 
<p>РЕСУРСНО ОСИГУРЯВАНЕ НА УЧЕБНИЯ ПРОЦЕС</p> <p>Б. Състояние на материалната база, свързана с учебния процес</p> <p>Клиниката по нервни болести разполага с аудитория, две семинарни зали с аудио визуална апаратура и условия за практическо обучение на студентите и специализантите.</p> 	<p>НАУЧНО-ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ</p> <p>В Клиниката по нервни болести на УМБАЛ “Александровска” се развиват различни научни направления:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Клинична невропсихология и дементология •Клинична неврогенетика •Невроофтальмология и невроофтальмогенетика •Епилептология <p>Като цяло Клиниката по нервни болести на УМБАЛ “Александровска” има висока научна активност, която може да се сравни с такава на цял научен институт. През последните 10 години екипът на Клиниката има над 500 публикации, 160 от които във високоимпакт фактори международни списания. В Клиниката са реализирани над 90 изследователски проекти, 30 от които международни.</p> 
<p>КЛИНИЧНА НЕВРОПСИХОЛОГИЯ И ДЕМЕНТОЛОГИЯ</p> <p>След пенсионирането на проф. Мавлов, клиничната невропсихология продължава да се развива успешно от екип под ръководството на проф. д-р Лъчезар Трайков</p> <p>Проф. Трайков е в състава на Клиниката по нервни болести на Александровска болница от 2001 г. и разгръща разностранна дейност за развитие на новото за България направление „дементология“.</p> <p>В годините се формира екип, в който се включват неговите сътрудници и докторанти – доц. Райчева, доц. Велизарова, д-р Мехрабиан, д-р Петрова, д-р Желев, д-р Павлова, д-р Скелина, д-р Кочев. През последната година към екипа се включи и още един опитен невропсихолог със специализация по афизиология – К. Стоянова, доктор по невропсихология.</p> 	<p>КЛИНИЧНА НЕВРОПСИХОЛОГИЯ И ДЕМЕНТОЛОГИЯ</p> <p>Екипът центрира клиничната, научно-изследователската и преподавателската си дейност в областта на ранната диагностика и терапия на когнитивните нарушения и дементните състояния при неврологични заболявания. С активната намеса на проф. Трайков и неговия екип през последните 12 години тази проблематика е в центъра на интереса и на българското неврологично общество.</p> <p>Кабинет по Невропсихология и дементология към Клиниката по нервни болести на «Александровска болница» се превърна във водещия център по когнитивни нарушения в страната, който консултира пациенти и в който се обучават лекари (невролози, специализанти и докторанти) и клинични психолози от цялата страна. От 2008 г. е единствената база за развитие и обучение по ВСД «Клинична невропсихология».</p> 
<p>КЛИНИЧНА НЕВРОПСИХОЛОГИЯ И ДЕМЕНТОЛОГИЯ</p> <p>От месец октомври 2007 г. екипът на проф. Трайков е член на European Alzheimer’s Disease Consortium (EADC) и е признат за един от европейските Excellence центрове.</p> <p>Центърът е оборудван с всички утвърдени съвременни невропсихологични методи за диагностика на нарушенията във всички когнитивни сфери. Тук са разработени нови и са адаптирани за България много методични набори и скали за невропсихологична диагностика. Това е методично-консултативен, диагностичен и терапевтичен център за работа с пациенти с когнитивни нарушения и деменция.</p> <p>През последните години екипът консултира 2500-3000 пациента годишно с неврологични и други заболявания, засягащи ЦНС, които протичат с когнитивни нарушения и деменция.</p> 	<p>КЛИНИЧНА НЕВРОПСИХОЛОГИЯ И ДЕМЕНТОЛОГИЯ</p> <p>През 2003 г. с водещото участие на екипа е изработен Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер (БА) и съдовата деменция. Последната ревизия на консенсуса от 2007 г. включва и други субтипове деменции.</p> <p>Под ръководството на проф. Трайков е осъществено първото епидемиологично проучване в областта на деменциите и болестта на Алцхаймер в България. Открити са първите моногенни редки форми на заболяването с установени мутации, които представляват нови форми на заболяването в световен мащаб. За първи път са направени молекулярно-генетични изследвания в сътрудничество с други европейски центрове при невродегенеративни заболявания протичащи с деменция.</p> 

КЛИНИЧНА НЕВРОПСИХОЛОГИЯ И ДЕМЕНТОЛОГИЯ

Екипът разработва програми за ранна диагностика на когнитивни нарушения и деменция при различни неврологични заболявания. Разработена е методика за ранна диагноза и изследване на пациенти с екстрапирамиден синдром и когнитивни нарушения, в това число и пациенти с болестта на Паркинсон.

Определени са невропсихологични методи и предиктори, подпомагачи от диференцирането на рисковите пациенти с Паркинсонова болест за развитие на когнитивен спад.

Разработен е невропсихологичен комплекс при пациенти с епилепсия за оценка въздействието на вида и честотата на припадъците, продължителността на заболяването, локализацията на епилептогенния фокус и на някои АЕМ върху когницията.



КЛИНИЧНА НЕВРОПСИХОЛОГИЯ И ДЕМЕНТОЛОГИЯ

Екипът е разработил и осъществява програми за когнитивна стимулация и рехабилитация при пациенти с деменция, афазия и други когнитивни нарушения. В центъра по дементология и невропсихология се осъществяват ежедневни психо-социални консултации за семействата на пациентите с когнитивни дефицити.

Клиничната и научноизследователската дейност на екипа се осъществява и с помощта на над 30 спечелени проекти, финансирани от МУ-София, МОМН и Европейски фондове довели до 248 публикации, 60 от които в международни списания с импакт фактор. Проф. Трайков и членовете на неговия екип са автори и съавтори в многобройни български и чужди монографии и учебници.



Клинична неврогенетика



ЕКИП ПО КЛИНИЧНА НЕВРОГЕНЕТИКА



КЛИНИЧНА НЕВРОГЕНЕТИКА

Интердисциплинарен екип от изследователи (основно от Отделение "Б" на Клиниката"), ръководен от проф. д-р Ивайло Търнев вече 20 години развива направлението клинична неврогенетика.

Екипът по неврогенетика включва доц. Велина Гергелчева, проф. Силвия Чернинкова, доц. Мелания Радионова, д-р Стайко Сарафов, д-р Албена Андреева, и редовните докторанти д-р Виолета Михайлова, д-р Сашка Желязкова, д-р Пламен Антимов, д-р Теодора Чамова, д-р Ана Шопова, д-р Весела Бориславова и д-р Петя Ганова



КЛИНИЧНА НЕВРОГЕНЕТИКА

Екипът има висок изследователски потенциал и утвърден международен авторитет. Успешно са реализирани над 50 изследователски проекти, 15 от които международни. Описани са десет нови нозологични единици. Членове на екипа са получили седем награди на Медицинския университет и Медицинския факултет - София за изключителни постижения в научноизследователската дейност, вкл. и три награди за млад учен, както и една награда на МОН за най-успешен научноизследователски проект.



КЛИНИЧНА НЕВРОГЕНЕТИКА

През последните години екипът има над 80 импактфакторни публикации в международни списания.

Спечелил е изследователски проекти на стойност 1 073 000 лв., финансирани от Националния фонд за научни изследвания при МОН, Медицинския университет – София, Националния научен фонд на Австралия.



КЛИНИЧНА НЕВРОГЕНЕТИКА

Екипът осъществява научни партньорства с редица авторитетни международни институции:

- Европейския невромускулен център, Наарден, Холандия
- Европейския консорциум по ШМТ и Лаборатория по неврогенетика на Антверпенския университет, Белгия
- Координиращия център на европейската мрежа TREAT-NMD, Нюкасъл, Великобритания
- Център по генетика на човека, Западно-Австралийски университет, Пърт, Австралия



КЛИНИЧНА НЕВРОГЕНЕТИКА

Екипът осъществява научни партньорства с редица авторитетни международни институции:

- Институт по миология „Бабински“, Париж, Франция
- Института „Фридрих-Бауер“ на Университета на Мюнхен „Лудвиг-Максимилиан“, Мюнхен, Германия
- Университетската болница „Шарите“, Берлин, Германия



КЛИНИЧНА НЕВРОГЕНЕТИКА

Един от основните проекти на екипа е на тема: „Съвременен подход за диагностика и проучване на невромускулните заболявания в България – прилагане на научните знания в полза на пациента“, финансиран от Националния фонд за научни изследвания по Програма „Стимулиране на научните изследвания във висшите държавни училища“. Основни цели на проекта са:

а/ прецизно фенотипизиране и генетично верифициране на пациенти с наследствени невро-мускулни заболявания (НМЗ) с оглед профилактика, подходящо и своевременно лечение и подготовка за бъдеща гена и функционална терапия;

б/ Клинико-генетично и епидемиологично проучване на новооткрити невромускулни заболявания в България.



КЛИНИЧНА НЕВРОГЕНЕТИКА

Екипът е член на Европейската мрежа TREAT-NMD и подготвя регистри за редица невромускулни заболявания. Това създава условия за включване на български пациенти в клинични проучвания за различни видове гена терапия.

Участието в клинични проучвания по тези редки и трудно лечими заболявания отговаря на очакванията на пациентите и техните роднини, но така също приобщава българската неврология към постиженията в това ново и обещаващо направление в световен мащаб.



КЛИНИЧНА НЕВРОГЕНЕТИКА

Благодарение на добрата ни колаборация с Европейски партньори като TREAT-NMD, екипът ни беше избран за партньор по 3 годишен проект (2010-2013 год.) на ЕК – CARE-NMD (www.care-nmd.eu).

CARE-NMD (Разпространение и приложение на стандартите за грижи при прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен в Европа), който се финансира от Изпълнителната агенция за здраве и протребители и е избран от 257 кандидати.



КЛИНИЧНА НЕВРОГЕНЕТИКА

Проектът е разпространен в Европа чрез организационни партньори и пациентски организации в България, Дания, Германия, Великобритания, Полша, Унгария, Чехия, Хърватска, Франция, Ирландия, Македония, Холандия, Беларус, Румъния, Русия, Сърбия, Словакия, Швеция и Украйна.

Този проект е от изключително значение за страната ни по отношение на съществуващите грижи при ДМД и преценка на начините за подобряване на грижите с оглед на международните консенсусни стандарти. България е единствената членка – партньор от Източна Европа



КЛИНИЧНА НЕВРОГЕНЕТИКА

Изработен от екипа и одобрен на Национална конференция е Националният консенсус за диагностика, лечение и профилактика на невромускулни заболявания, май, 2012.

Едно от най-значимите постижения на проекта е изграждането на силен специализиран екип в областта на невромускулните заболявания в страната ни с традиции и възможности за привличане на млади последователи. Българският екип е с международно признание в нашата област.



КЛИНИЧНА НЕВРОГЕНЕТИКА

Вторият високо значим изследователски проект на екипа на тема: „Клинично и генетично характеризирани на наследствена парциална епилепсия при големи ромски фамилии“ е международен и е финансиран от Националния научен фонд на Австралия, с участието на австралийски, английски и български изследователи и е на обща стойност 617 000 австралийски долара. Целта на проекта е клиничното фенотипизиране и проучване генетичните основи на наследствената епилепсия сред ромската популация. Продължение на досегашната дейност на екипа е спечелването в края на 2009 г. на изследователския проект „Съвременни подходи за разкриване генетичните основи на епилепсията“ със срок на изпълнение 2010-2013, на обща стойност 600 000 лв.



КЛИНИЧНА НЕВРОГЕНЕТИКА

По този проект са идентифицирани, изследвани и описани нови форми на наследствена епилепсия, GEFS+ синдром и темпорална епилепсия. Резултатите от проведените изследвания са публикувани в пет научни статии в авторитетните международни списания:

- Epilepsy, 2009, 50, 1679-88;
- Epileptic Disorder, 2010, 12, 117-24;
- Epilepsy Research, 2011, 96, 101-8;
- Epilepsy research, 2011, 97, 198-297;
- Epilepsia, 2012, 18, 184-9.



КЛИНИЧНА НЕВРОГЕНЕТИКА

Друго научно направление на екипа е генетиката на латералната амиотрофична склероза и фамилната амилоидна невропатия, развивано от д-р Стайко Сарафов, постигнал значими научни резултати. Д-р Сарафов описва и генетично верифицира няколко наследствени форми на ЛАС.

Идентифицира и 44 семейства с над 70 засегнати болни с транстиретинова ФАП, дължащи се на четири различни мутации и проучва генотип/фенотип корелациите при това заболяване.



КЛИНИЧНА НЕВРОГЕНЕТИКА

Върхови постижения на екипа по клинична неврогенетика:

- Наследствена моторно-сетивна невропатия тип Лом (НМСНЛ, OMIM 601455). Публикации в Nature Genetics и Brain, 1996 и 1999
- Конгенитална катаракта лицев дизморфизъм невропатия синдром (ККЛДН, OMIM 604168). Annals of Neurology and Nature Genetics, 1999 и 2003
- Наследствена моторно-сетивна невропатия тип Русе, дължаща се на мутация в хексокиназа 1 гена (НМСНР, OMIM 605285). Annals of Neurology American Journal of Human Genetics, 2000 и 2001
- Доминантна междинна форма на болестта на Шарко-Мари-Тут тип С, дължаща се на тирозил-тРНК синтетаза (ДМ ШМТС, OMIM 608323) American Journal of Human Genetics, 2003



КЛИНИЧНА НЕВРОГЕНЕТИКА

Върхови постижения на екипа по клинична неврогенетика:

- Дистална наследствена моторна невропатия тип II (дНМН тип II, OMIM #158590). Nature Genetics, 2004
- Наследствена аксонална моторна и сетивна невропатия с оптична атрофия, дължаща се на мутации в митофузин 2 гена. Публикация в Annals of Neurology and Brain, 2006
- Наследствена парциална епилепсия, картирана върху 5q31.3-q32. Публикация в Epilepsia, 2009.
- Дистална миопатия с гласова и фарингеална слабост (OMIM606070). American Journal of Human Genetics, 2009
- Конгенитална глаукома, дължаща се на мутация в LTBP2 гена. Публикация в American Journal of Human Genetics, 2009



КЛИНИЧНА НЕВРОГЕНЕТИКА

Върхови постижения на екипа по клинична неврогенетика:

- Дистална миопатия с предилекционно засягане на горни крайници причинена от филамин С халонедостатъчност. Публикация в Neurology, 2011
- Нов локус за автозомнодоминантна Cone-rod дистрофия, картирана върху 10q. Публикация в European Journal of Human Genetics, 2012
- Аксонална невропатия с невромиотония, дължаща се на мутация в HINT1 гена (OMIM 601314). Публикация в Nature Genetics, 2012
- Конгенитална атаксия, дължаща се на мутация в метаболитния глутаматен рецептор 1 (OMIM 604473). American Journal of Human Genetics, 2012
- Автозомнодоминантна спинална мускулна атрофия, American Journal of Human Genetics, 2013



Използвани източници за идентификация на фамилии с наследствени неврологични заболявания:

1. Основен източник на епидемиологична информация са теренните проучвания.

Проведено е неврологично изследване за наследствени невромускулни заболявания в 2500 населени места в цялата страна. Населените места, в които са идентифицирани родословия с наследствени заболявания, са посещавани от 2 до 10 пъти с оглед събиране на родословна информация, събиране на кръвни проби за генетично изследване и прецизиране на неврологичния статус на пациентите.



Използвани източници за идентификация на фамилии с наследствени неврологични заболявания:

2. Регистрите на областните и много общински неврологични отделения и регионални ТЕЛК.
3. Регистрите на областните педиатрични отделения.
4. Регистрите на медико-генетичните кабинети в Бургас, Плевен, Варна и Стара Загора.
5. Регистри на неврофизиологични кабинети в страната
6. Регистрите на университетските неврологични клиники и Националната генетична лаборатория.



Използвани източници за идентификация на фамилии с наследствени неврологични заболявания:

7. Регистрите на домове за деца и възрастни със соматични недъзи в различни региони на страната.
8. Важен източник на епидемиологична информация са данните на пациентите и техните семейства за други засегнати индивиди в други населени места. Някои от пендогамните групи провеждат годишни срещи на определени празници и имат възможност за обмяна на информация помежду си и съхраняване на родовата си памет.



РЕГИСТРИ

ПРОГРЕСИВНА МУСКУЛНА ДИСТРОФИЯ ТИП ДЮШЕН/БЕКЕР – ДИСТРОФИНОПАТИИ


В регистъра на Клиниката са 131 пациенти с дистрофинопатия. От тях 93 са с ПМД тип Дюшен, 2 симптомни жени със заболяването, 34 пациенти с ПМД тип Бекер. При 23 пациенти с ПМД тип Дюшен провеждаме кортикостероидно лечение; 11 пациенти се лекуват за кардиомиопатия. Трима са на неинвазивна вентилация.



РЕГИСТРИ

СПИНАЛНА МУСКУЛНА АТРОФИЯ


В регистъра на Клиниката са 60 пациенти със спинална мускулна атрофия, повечето от които със СМА тип III, Кугелберг-Веландер.



РЕГИСТРИ

ПОЯС-КРАЙНИК ПРОГРЕСИВНИ МУСКУЛНИ ДИСТРОФИИ


- В Клиниката са диагностицирани и 92 случая с пояс-крайник ПМД:
- 52 случая са с гама саркогликанопатия /ПК-ПМД тип 2С/, дължаща се на С283У мутация в гама-саркогликановия ген
- 22 случая са с калпеинопатия / ПК-ПМД тип 2А/
- 15 случая на телетониопатия
- 2 случая са с дисферлинопатия / ПК-ПМД тип 2В/
- 1 случай е с бета-саркогликанопатия / ПК-ПМД тип 2Е/



РЕГИСТРИ

ФАЦИОСКАПУЛОХУМЕРАЛНА ДИСТРОФИЯ


124 пациенти са диагностицирани и системно се проследяват с това заболяване, генетично верифицирани в Центъра по генетика на човека в Лайден с различни по големина генетични дефекти в 4q хромозома.



РЕГИСТРИ

Миотонична дистрофия


70 случаи от 36 фамилии с Миотонична дистрофия тип 1 /тип Щайнерт/ са диагностицирани и се проследяват в Клиниката с това заболяване. 12 пациенти с МД тип 2 /ПРОМ/ са диагностицирани и се проследяват; също 15 пациенти с конгенитална миотония тип Томпсън.



РЕГИСТРИ

Дистални миопатии:


- Дистална миопатия тип Нонака – 50 души
- Дистална миопатия с гласова и фарингиална слабост – 8 души
- Дистална миопатия – Филадельфия – 10 души
- Дистална миопатия – Титинопатия – 2 души
- Окулофарингеална дистална миопатия – 12 души



РЕГИСТРИ

Емери Драйфус мускулна дистрофия, ламинопатия


- 15 случаи от две фамилии с ПМД тип Емери Драйфус с аутозомно-доминантен тип на унаследяване /ламинопатия/ са диагностицирани и се проследяват.



РЕГИСТРИ

Конгенитален миастенен синдром тип Ia


- 102 случая от 67 фамилии с вродена миастения тип Ia /фамилна инфантилна миастения/ са клинично фенотипизирани, генетично верифицирани и проследявани в Клиниката



РЕГИСТРИ

ШАРКО-МАРИ-ТУТ СИНДРОМИ

- От 1308 пациенти с клинична диагноза болест на Шарко-Мари-Тут 801 са генетично верифицирани.
- 157 пациенти са с мутации в RMP 22 гена
- - 111 – с дупликация на RMP 22 гена – ХМСН 1А
- - 37 – с делеция на RMP 22 гена – ХНПН
- - 10 – с точкови мутации в RMP 22 гена – ХМСН 1А
- 51 пациенти с мутации в конексин 32 – Х-свързана ХМСН
- 45 пациенти с мутации в P 0 гена – ХМСН 1В
- 54 пациенти с мутация в YARS гена, водеща до нова ШМТ форма с междинни скорости
- 13 пациенти с мутации в митофузиновия ген – ХМСН 2А



РЕГИСТРИ

ШАРКО-МАРИ-ТУТ СИНДРОМИ

- 117 пациенти с мутации в NDRG1 гена – ХМСН тип Лом
- 81 пациенти с мутации в CTRP1 гена – ККЛДН синдром
- 26 пациенти с генетичен дефект в локус 10 q22 – ХМСН тип Русе
- 25 пациенти с мутации в GARS гена – дистална ХМН
- 3 пациенти с мутации в HSP22 гена - ХМН



РЕГИСТРИ

Херeditарни спастични параплегии – 277 случаи от 140 фамилии

- АД ХСП със спастинови мутации – 37 пациенти от 22 семейства
- АД ХСП с атластинови мутации – 11 пациенти от 2 семейства
- ХСП с параплегинови мутации – 20 пациенти с хомозиготна мутация и 53 - с хетерезиготна мутация
- АР ХСП със спатаксинова мутация – две болни от едно семейство



РЕГИСТРИ

Наследствени форми на епилепсия

- Наследствена темпорална епилепсия
- ГЕФС+ синдром
- Митохондриална
- Идиопатична генерализирана епилепсия



РЕГИСТРИ

Метаболитни заболявания

- Болест на Уилсън – 130 пациенти се проследяват неврологично
- Болест на Нийман-Пик – 23 пациенти, 20 с болест на Нийман Пик тип В и 3 – с болест на Нийман-Пик тип С
- Болест на Помпе – 3 пациенти
- Фамилна амилоидна полиневропатия – ТНАОС Регистър
71 пациенти са диагностицирани и генетично верифицирани в Клиниката. В момента се проследяват 23 от тях. Останалите са починали-. При 10 е започнало лечение с тафамидис.



РЕГИСТРИ

Наследствени церебеларни атаксии

До момента са изследвани 76 случая от 52 фамилии. Генетично верифицирани са :

- АД НЦА тип 1
- АД НЦА тип 2
- АД НЦА тип 7
- АР атаксия с мутация в ANO10 гена
- АР конгенитарна атаксия с мутация в глутаматния рецепторен ген 1



РЕГИСТРИ

Латерална амиотрофична склероза

До момента в Клиниката са диагностицирани 503 пациенти с латерална амиотрофична склероза. Болните се проследяват и периодично хоспитализират за контролни изследвания от д-р Сарафов



ГЕНЕТИЧНА ПРОФИЛАКТИКА НА ТЕЖКИ НЕВРОМУСКУЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ СРЕД ВИСОКО РИСКОВИ ГРУПИ

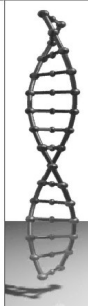
1. Информирание на медицинския персонал по места
2. Запознаване на рисковите групи с целите на програмата
3. Обхващане със здравна просвета всички млади хора, а именно: даване на подробни разяснения *какво представлява болестта, защо се появява, как може да се унаследи, какво представлява генетичното изследване, какво следва от това изследване, какъв избор имат двойките от двама носители, какво представлява изследването на бременността.*
4. Обучение на здравни медиатори, принадлежащи на засегнатите общности.
5. Вземане на кръв за ДНК анализ от всички желаещи да се изследват след даване на писмено съгласие.




ГЕНЕТИЧНА ПРОФИЛАКТИКА НА ТЕЖКИ НЕВРОМУСКУЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ СРЕД ВИСОКО РИСКОВИ ГРУПИ

6. Изследване на събрания генетичен материал, откриване на носителите.
7. Медико-генетично консултиране
 - На откритите носители подробно и внимателно им се обясняват условията, които пораждаат риск за раждане на болно потомство, както и възможностите за избягване на този риск.
 - Всички изследвани се консултират лично, резултатите им са съобщавани устно и писмено и подробно им се разяснява значението на тези резултати.
 - На роднините на откритите носители / братя, сестри, братовчеди/ се предложи активно и те да се изследват при проявено желание за това от тяхна страна.
8. Предлагање на възможности за пренатална диагностика на съпругески двойки от носители.







Невроофтальмология и невроофтальмогенетика




НЕВРООФТАЛМОЛОГИЯ И НЕВРООФТАЛМОГЕНЕТИКА




В Клиниката работи и водещият невроофтальмолог – проф. д-р Силвия Чернинкова. Тя има редица научни разработки върху невроофтальмологичните прояви при множествена склероза, диагностиката на интракраниални и орбитални неоплазми, вътрешна хидроцефалия; описание на казуистични случаи, публикувани в редица международни списания. През последните години тя е водещ изследовател на екип, изпълняващ проект на тема „Геномика на пигментната дегенерация на ретината и вродената глаукома“.




НЕВРООФТАЛМОЛОГИЯ И НЕВРООФТАЛМОГЕНЕТИКА



Проектът е финансиран от Програма “Геномика” на МОН и е на обща стойност 90 000 лв. В хода на изпълнението на проекта бяха поставени основите на съвременната молекулярна офталмогенетика у нас и бяха постигнати значими научни резултати, съвместно с водещи офталмогенетици от Великобритания, Австралия, Индия, и в тясна колаборация с екипа на Центъра по молекулярна медицина. Резултатите са публикувани във високоимпактфакторни научни списания - Am. J. Hum. Genet., 2009, Eur. J. Hum. Genet., 2011, 19, 326-33 и Eur. J. Hum. Genet., 2012, 158.




НЕВРООФТАЛМОЛОГИЯ И НЕВРООФТАЛМОГЕНЕТИКА




Тя е научен ръководител на трима докторанти:


- 1/ Д-р Александър Оскар – тема: “Анализ на компютърно-периметричната находка при лезии на зрителните сензорни пътища с различна локализация и етиология”, защитил успешно през 2009 г.
- 2/ Д-р Весела Бориславова – тема: “ Невроофтальмологична симптоматика при невро-мускулни заболявания” – текуща
- 3/ Д-р Звезделина Владимировна – тема: “ Оптично-кохерентна томография при болни с множествена склероза” - текуща




ПРИНОСИ НА ДОЦ. Д-Р РЕАНА ВЕЛИЗАРОВА В ЕПИЛЕПТОЛОГИЯТА



От 2005 до 2010 г. провежда три специализации в рамките на 2 г. 6 мес. във Франция, публикува общо 60 статии в български и чуждестранни научни списания, участва с 58 съобщения на престижни научни форуми.




ПРИНОСИ НА ДОЦ. Д-Р РЕАНА ВЕЛИЗАРОВА В ЕПИЛЕПТОЛОГИЯТА




Приноси в научната дейност:

- Утвърждаване на нова форма на епилепсия- **Идиопатичната генерализирана епилепсия с абсансни статуси** (Rev Neurol (Paris). 2009 Oct;165(10):839-41).
- Разкриване на **нов рисков фактор за SUDEP-икталната сърдечната асистолия при епилепсия на темпоралния лоб** (Seizure. 2011 Mar;20(2):181-3).
- Описание на еволюцията и късния изход на **Техката миоклонусна инфантилна епилепсия** (Epilepsia. 2011 Apr;52 Suppl 2:44-9).




ПРИНОСИ НА ДОЦ. Д-Р РЕАНА ВЕЛИЗАРОВА В ЕПИЛЕПТОЛОГИЯТА




Приноси в научната дейност:

- Описание на **нов тип епилепсия** при българска фамилия с микроделция на целия SCN1A ген в 4 поколения (Neurology. 2010 Jul 6;75(1):72-6).
- Разкриване на **два нови ЕЕГ патерна**:
 - темпоралната интермитентна делта активност при ювенилната абсансна епилепсия (Seizure. 2011 Jan;20(1):38-41)
 - продължителната унилатерална пароксизмална активност при идиопатичната генерализирана епилепсия с абсансни статуси (Epileptic Disord. 2010 Dec;12(4):316-20).




НАГРАДИ



НАГРАДАТА „ПАНАЦЕЯ“ НА МУ-София

За особени приноси при реализацията на преподаването, научноизследователската и експертната дейност

- Проф. д-р Лъчезар Трайков
- Проф. д-р Ивайло Търнев



НАГРАДИ

НАГРАДА „ПРОФ. Д-Р КОНСТАНТИН ЧИЛОВ“ НА МФ – СОФИЯ

За високи постижения в научно-изследователската и преподавателската дейност

- Проф. д-р Ивайло Търнев – двукратно, 2001 и 2006
- Проф. д-р Лъчезар Трайков
- Проф. д-р Силвия Чернинкова



НАГРАДИ

НАГРАДАТА “Signum Laudis pro Scientiae Meritis” за най-добър научен проект в професионално направление МЕДИЦИНА, МУ-София, България

- проф. д-р Лъчезар Трайков

I награда за утвърдени изследователи
на Фондация “France Alzheimer”, Париж
за научна работа и проект за бъдеща научна дейност

- Проф. д-р Лъчезар Трайков



НАГРАДИ

МЕДИК НА ГОДИНАТА, 1998

За откриването на нови наследствени заболявания сред
ромите и за внедряване на нова програма за генетична
профилактика

- Д-р Ивайло Търнев

ПЪРВА НАГРАДА НА МОМН, 2001

За най-успешен научно-изследователски проект

- Проф. д-р Ивайло Търнев



НАГРАДИ

НАГРАДА ЗА ГРАЖДАНСКА ДОБЛЕСТ „ПАНИЦА“, 2008

За значителен принос за развитието на демокрацията и
гражданското общество



НАГРАДИ

НАГРАДАТА ЗА МЛАД УЧЕН „АКАД. АСЕН ХАДЖИЛОВ“ НА МФ

- Д-р Велина Гергелчева, с научен ръководител проф. Търнев
- Д-р Борян Бужов, с научен ръководител проф. Търнев
- Д-р Виолета Михайлова, с научен ръководител проф. Търнев
- Д-р Шима Махребиян, с научен ръководител проф. Трайков



МЛАДИТЕ НАДЕЖДИ НА КЛИНИКАТА ПО НЕРВНИ БОЛЕСТИ



БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО



Експертни центрове по редки заболявания в областта на гастроентерологията.
Център по порфирии – част от европейската мрежа

Проф. Людмила Матева,
доц. Анета Иванова

Редки болести в областта на гастроентерологията	
ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ	ХЕПАТОЛОГИЯ
<ul style="list-style-type: none"> Болест на Крон Тумори <ul style="list-style-type: none"> ГИСТ Ендокринни Други Други редки болести, невключени в списъка на РБ в България 	<ul style="list-style-type: none"> Болест на Уилсън Порфирии Други редки (вродени) болести на черния дроб Други редки болести, невключени в списъка на РБ в България
Муковисцидоза	

Експертни центрове по редки заболявания в областта на гастроентерологията	
<ul style="list-style-type: none"> Университетска клиника/и по гастроентерология Трето ниво на компетентност Експертен център на функционален принцип 	<ul style="list-style-type: none"> Отделение/клиника по гастроентерология Второ и трето ниво на компетентност Други редки болести, невключени в списъка на РБ в България



Експертни центрове по редки заболявания в областта на гастроентерологията	
<ul style="list-style-type: none"> Диагноза Диференциална диагноза Проследяване Лечение Болнична помощ Амбулаторни прегледи 	<ul style="list-style-type: none"> Принципите на добрата клинична практика Препоръки (консенсуси) за диагноза, проследяване и лечение на БДГЕГИЕАЕ <ul style="list-style-type: none"> Специфични и неспецифични Базиран на препоръките на Европейските/международни консенсусни препоръки Актуализирани в годините 2005..., 2010, 2012, 2013

Пример: Болест на Уилсън	
ДОКАЗВАНЕ НА ЧЕРНОДРОБНО ЗАБОЛЯВАНЕ И ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ТЕЖЕСТТА МУ, ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА	СПЕЦИФИЧНА ДИАГНОЗА
<ul style="list-style-type: none"> Чернодробно заболяване <ul style="list-style-type: none"> всяка форма - от бессимптомно заболяване - до декомпенсирана ЧЦ с усложнения При всяко чернодробно заболяване Оценка на тежест и усложнения Остри епизоди на Coombs (-) хемолитична анемия, свързани с ОЧН ± ОБН Клинични, кръвни изследвания, имунологични, вирусни маркери, други Инструментални - абдоминална ехография с Доплерово изследване ФГС – за варици на иранопровода и стомаха Чернодробна биопсия Други инвазивни и неинвазивни изследвания 	<ul style="list-style-type: none"> Мед <ul style="list-style-type: none"> Серум, свободна мед Урина – базална и провокирана кугурия (тест с D-penicillamine) Церулоплазмин Пръстен на Kayser–Fleischer Невро-психични нарушения МРТ/КТ на мозък Други по-редки клинични изяви Генетичен анализ Мутации в ATR7B гена в хромозома 13

Пример: Болест на Уилсън	
ЛЕЧЕНИЕ	ПРОСЛЕДЯВАНЕ
<ul style="list-style-type: none"> D-penicillamine Друго специфично лечение <ul style="list-style-type: none"> Trientine, цинк Лечение на чернодробното заболяване и усложненията му - симптоматично Лечение при бременни и кърмачки 	<ul style="list-style-type: none"> Еволюция на заболяването <ul style="list-style-type: none"> Подобряване, стационариране, протресиране, усложнения Проследяване на ефекта от проведено лечение и безопасността му

Пример: Болест на Уилсън	
БОЛНИЧНА ПОМОЩ	АМБУЛАТОРНО
<ul style="list-style-type: none"> Целия обем диагностична и терапевтична дейност <ul style="list-style-type: none"> КП за хронични чернодробни заболявания КП декомпенсирана чернодробна цирроза КП за високоспециализирани манипулации, напр. Ендоскопско лигиране на варици – профилактика на кървене от горния ГИТ КП за остър кръвоизлив от ГИТ Рембурсиране за ЗОЛ Не се включва генетичен анализ 	<ul style="list-style-type: none"> Клинични прегледи <ul style="list-style-type: none"> Регулярни и допълнителни Издаване на протоколи за лечение с D-penicillamine (НЗОК) <ul style="list-style-type: none"> Извършване на прегледи лабораторни и инструментални изследвания според протокола, други – при необходимост

Пример: Болест на Уилсън	
<p>Затруднения / допълнителен труд и средства (на добра воля)</p> <ul style="list-style-type: none"> Междуболнични консултации Генетичен анализ (не е включен в цената на КП) Подготвяне на протоколи за лечение с D-penicillamine (НЗОК) Допълнителни консултации Липсва заплащане на изследванията по протокола в извънболнична помощ Лечение на здравно неосигурени лица 	

<p align="center">Какво можем да предложим за болните над 18 г. с муковисцидоза?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Диагноза, проследяване и лечение на гастроентерологичните проблеми в клиниките по гастроентерология в страната <ul style="list-style-type: none"> ▪ Трето ниво на компетентност ▪ Съвремена диагноза на всяко заболяване на ГИТ, вкл. на панкреаса, жлъчните пътища, екзокринна панкреасна недостатъчност <ul style="list-style-type: none"> ▪ Според препоръките на БДГЕ /съответно Европейските и международни критерии (клинични, лабораторни, инструментални и други изследвания) ▪ Реимбурсиране - само за болнична помощ по КП по гастроентерология – лечение на заболяванията на горния или долен ГИТ, високоспециализирани процедури, болести на жлъчните пътища и панкреаса, черния дроб ▪ Включване на кода на заболяването към тях, но и без това болнично лечение е възможно с ГИ изява – панкреатит, панкреасна недостатъчност, холангит, билиарна цироза и други 	<p align="center">Какво можем да предложим за болните над 18 г. с муковисцидоза?</p> <p><i>Нерешени въпроси</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Заплащане на КП (изследванията) в допълнителна помощ или за едномесечен престой ▪ Реимбурсиране на нови неинвазивни маркери за диагноза на ЕПН или заместително лечение с панкреасни ензими – еластаза 1 в изпражнения, дихателен тест ▪ Реимбурсиране на заместителна терапия с панкреасни ензими /УДХК, други
<p align="center">ПОРФИРИЯ Центърът по порфирии – част от европейската мрежа</p> <p align="center"></p> <p align="center"><i>Анета Иванова, УМБАЛ "Св.Иван Рилски" София</i></p>	<p align="center">I.EPNET се фокусира върху:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Предоставяне на информация на пациента (на собствения език) • външна оценка на качеството за разработване на стандарти за качество за диагностика и клинична консултации;
<p align="center">II.EPNET се фокусира върху:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Уеб-базиран регистър за събиране на данни за порфирия да информира клинична практика - Разпространяване на информация за безопасността на лекарства. 	<p align="center">Центрове</p> 

Трансфонтанелна ехография при диагнозата на редки болести

Проф. Иван Иванов

Пътят към редките болести (и в ЕЦ)

- Анамнеза
- Статус
- **Базисни изследвания за състоянието**
- Изключва честа патология
- Преоценка на анамнеза, статус и параклиника
- Рядка патология – план за изследванията:
 - по достъпност и сложност
 - по честота на патологията
- Генетична диагноза



ТФЕ - просто изследване за сложни болести?!

- Стар метод
- Ориентировъчен
- Low-tech
- Без значимо развитие в последните 10 години,
- Достъпен (сравн. евтин)
- Лесен за обучение
- Безвреден
- Извършва се от клинициста – ръката с трансдюсера е продължение на мисълта
- Високо информативен – изградане на хипотеза, която само се потвърждава с други методи

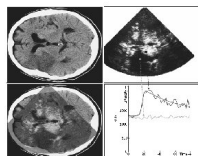
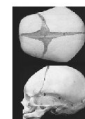


Image 1 Review 7 AIR 2013

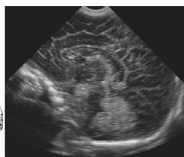
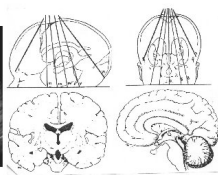
Единствените 2 условия за трансфонтанелна (образна) ехография

1. Акустичен прозорец
2. Апарат



Срезове

- През предната фонтанела
- Стандартни
- Симетрия при коронарни срезове
- Възможни са всякакви други достъпи, които изясняват структурно зоната на интерес

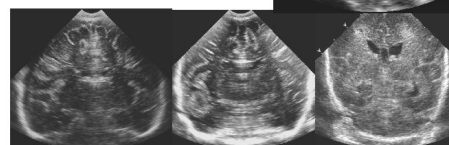
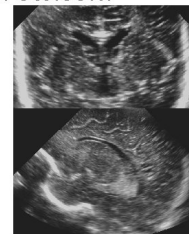


Роля на ТФЕ при редки болести

Първа задача:

Изключване на чести болести:

- Пери-интравентрикуларни кръвоизливи
- Хипоксично-исхемична енцефалопатия
- Перивентрикуларна левкомаляция
- Массивни периферни хеморагии и хигроми



Роля на ТФЕ при редки болести

Втора задача:

Диагноза на редки болести:

- Вродени малформации
- Вродени метаболитни заболявания
- Някои съдови лезии

ТФЕ е нечувствителна при:

- начални невроинфекции
- честите метаболитни нарушения без енцефалопатия



Класификация на вродените мозъчни малформации

1. Дисрафични синдроми
2. Фациотеленцефалопатии
3. Невронални миграционни нарушения и нарушения в гириобразуването
4. Кластични лезии (след завършено мозъчно развитие)
5. Черепни малформации



по Божинова В, 2007

Честота на вродените аномалии на ЦНС

• По данни на неонатологично отделение в Белград, Сърбия.

Congenital CNS anomalies	2005	2006	2007	2008	Σ	Incidence
ACC	1			1	2	0.07:1000
Arachnoid cysts			1		1	0.03:1000
CSD	3	3	8	11	25	< 0.9:1000
DWM			1	1	2	0.07:1000
Encephaloceles		1			1	0.03:1000
Spinal lipoma			1		1	0.03:1000
Holoprosencephaly	2		1		3	0.1:1000
Hydrocephalus	9	2	1	4	15	0.5:1000
MCM				1	1	0.03:1000
Myelomeningocele	4	1	5	2	12	0.4:1000
Microcephaly	1	1		1	3	0.1:1000
Schizencephaly				1	1	0.03:1000
VGA		1			1	0.03:1000
Ventriculomegaly	12	5	7	15	40	1.3:1000
Births	7091	7070	7015	7012	28818	3.6:1000

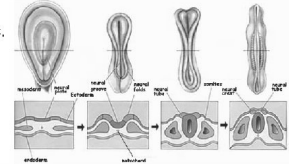
Table 1. The frequency of different CNS congenital anomalies (ACC- Agenesis of the corpus callosum; CSD- Closed spinal dysraphism; DWM- Dandy-Walker malformation; MCM- Mega cistern magna; VGA-Vein of Galen aneurysm).

Vasiljevic B et al., 2012

Дефекти на невралната тръба (Дисрафични синдроми)

1. spina bifida,
2. cranium bifidum,
3. s-ма Arnold-Chiari
4. диастематомиелия
5. дипломиелия
6. фиксиран гръбначен мозък (tethered cord)

Възникват в 3-4-г.с.



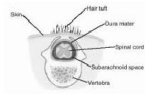
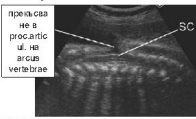
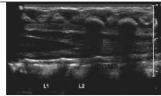
Spin bifida occulta

- Новородено или кърмаче
- мускулна слабост на долни кр. асиметрия
- изоставане в моторното развитие

Клиника:

- долна вяла парализа с/без тазорезервоарни нарушения
- кожни аномалии- хлътване, пигментация, косъм
- други аномалии (VACTER)
- Липса пудитина над гръбначния стълб!

NB! Фалшиво положителна Ro диагноза на spina bifida



http://www.jaypeejournal.com

Други ехографски находки

- Нормален образ
- Spina bifida cystica
- Фиксиран гр. мозък



Fitzgerald K, 2011. AJUMVasiljevic B et al., 2012

Други ехографски находки

- Дермален синус
- Спинален липом
- Диастематомиелия
- Синингомиелия



Fitzgerald K, 2011. AJUMVasiljevic B et al., 2012

Фациотеленцефалопатии

= дефекти в разделяне, диференциация и сегментиране – 5г.с.

- холопрозенцефалия
- септо-оптична дисплазия
- Klippel-Feil s-me.

Холопрозенцефалия

- = нарушено разделяне на двете голямомозъчни хемисфери.
- Честота – 0,6 – 1,9/1000 новородени
 - но 4/1000 ембриона
 - 50% - тризомия 13

• Видове (степени):

- - албарна
- - семилбарна
- - лобарна
- - агенезия на septum pellucidum

• Съчетани лицеве аномалии (до циклопия) с/без полималформативен с-м

• Клиника – неспецифична, зависи от тежестта



Vasiljevic B et al., 2012

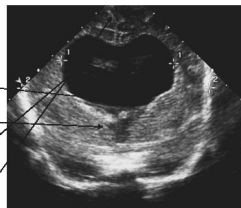
Албарна холопрозенцефалия

- Общ голям вентрикул
- Липса на интрехемисферна фисура
- Слети таламуси
- Липса на трети вентрикул
- Нормална ЗЧЯ



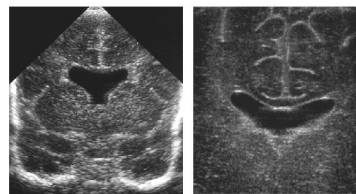
Семилобарна холопрозенцефалия

- Общ фронтален рог, но с по-лека дилатация
- Частично разделяне на таламусите
- Липса на corpus callosum
- Наличие на непълна интерхемисферна фисура



Agenesis septi pellucidi

- Минимална проява на неразделяне на теленцефалона
- Без специфична клинична картина



Agenesis corporis callosi

ТФЕ- специфичен образ:

- радиерни бразди
- висок III вендр.
- "викингски шлем"
- успоредни и капковидни лат. вендр.
- колпоцефалия

Честота 0,7 – 2% от населението.
Клиника – от асимптоматична до тежка неспецифична
Често с други мозъчни аномалии определят прогнозата
Етиол. – генетична, вр- инф-ии...

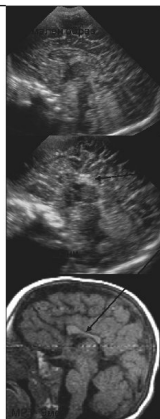


o-леки лезии на corpus callosum

- частична агенезия – по-често за задните части (тяло и splenium),
- дисгенезия или хипоплазия (тънък СС или липса на предни елементи)

Имат по-голямо клинично значение от агенезията:

- вторични на други лезии - перивентр. левкомаляция, хидроцефалия
- неврометаболично заболяване с антенатална проява – митохондриална или пероксидомна болест
- антенатални лезии – вродена инф-я, гест. диабет, фетален алкохол с-м...



Невронални миграционни нарушения (7-16г.с.) и нарушения в гирообразуването (26-28г.с.)

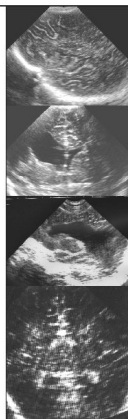
1. Поренцефалия
2. Лисенцефалия, хетеротопии, фокални кортикални дисплазии, полимикротрия
3. Шизенцефалия
4. Хемимегаленцефалия
5. Агенезия на corpus callosum
6. Церебеларни малформации – агенезия на вермиса, на малкомоз. хемисферия, Dandy-Walker s-те
7. Арахноидни кисти
8. Агенезия на стволни ядра

по Бажинова В, 2007



Дг роля на ТФЕ при миграционни и гирационни наршуния

- Слаба чувствителност към лезии на мозъчна кора (с изкл. на инсулата)
- Дг на кортикални миграционни нарушения чрез съчетани атрофични лезии
- Добра Дг на по-срединно разположени лезии – (поренцефалия, шизенцефалия, арахноидни кисти) или на дифузни лезии (хемимегаленцефалия)
- Добра Дг и на централни фокални кластични лезии (след исхемичен или хеморагичен инфаркт)



Casus

- Дете на 10мес. от I бременност с артериална хипертония в последния месец.
- Раждане 37г.с., Тр 2450г, без асфиксия
- От 4мес.в. - малкен обем активни движения с лявата ръка
- 10мес.в. - консултация – лека лява хемипареза

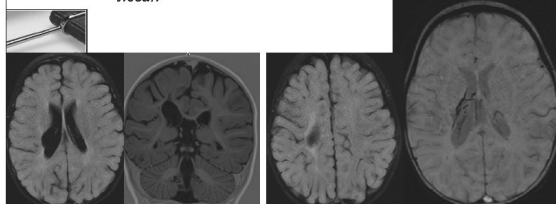
ТФЕ – асиметрична дилатация на тялото на десния латерален вентрикул.



Дг антенатален инфаркт (венозен?)

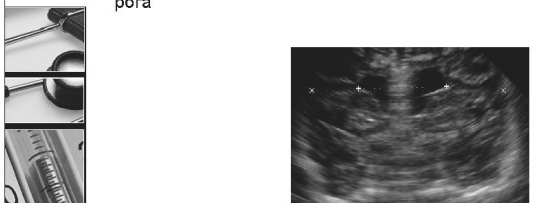
- МРТ 10мес.в.
- ограничена дилатация на десния лат. вендр.
- околна глиоза
- увеличена венозен кръвоток перивентрикуларно в областта на лезията и в хориоидния плексус

Роля на ТФЕ – насочва към фокална енцефалокластична лезия



Вентрикулна дилатация

- Добра визуализация на почти всички елементи на вентрикулната система
- Фронтални рога – подробности за форма и размери
- Начална дилатация – окръгляне на фронталните рога



Форма на фронталните рога при дилатация

- Нормална (криле на чайка)
- Неспецифична – изчезване на "талията"
- "Постисхемична" – дистална дилатация
- Хидроцефална- "Mickie Mouse sign"



Съчетания на ВД и ДСАП

- Най-често атрофична патогенеза
- Вентрикулен индекс (в случая $33,33 : 72,46 = 0,460$)



Хидроцефалия

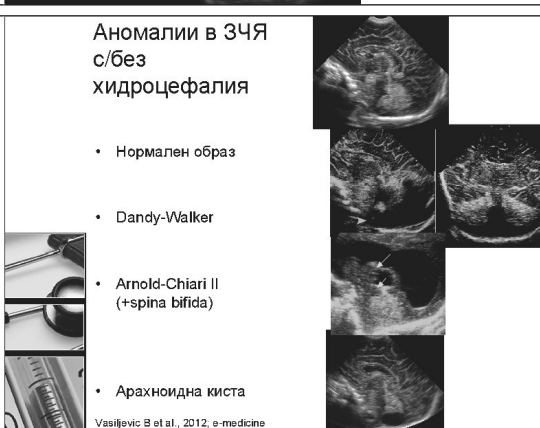
- Дилатация над стенозата
- Mono-, би- три-, четивентрикулярна
- Трансепендинна резорбция – с-м на увел. вътречерепен натиск
- Външна х. – дилатация на субарахноидните пространства, но винаги с ВД



Аномалии в ЗЧЯ с/без хидроцефалия

- Нормален образ
- Dandy-Walker
- Arnold-Chiari II (+spina bifida)
- Арахноидна киста

Vasiljevic B et al., 2012, e-medicine



Микроцефалия

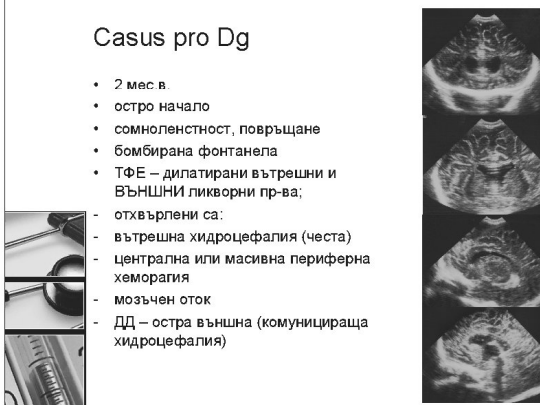
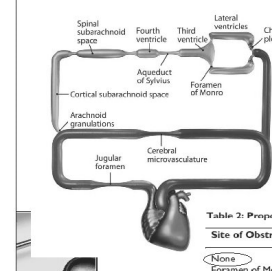
- Първична – вкл. краниосиностоза – с увел. ВЧН и тесни САП
- Вторична – вкл. микроенцефалия – с мозъчно-атрофични лезии и широки САП

ТФЕ през затворена фонтанела



Casus pro Dg

- 2 мес. в.
- остро начало
- сомноленост, повръщане
- бомбирана фонтанела
- ТФЕ – дилатирани вътрешни и ВъНШНИ ликворни пр-ва;
- отхвърлени са:
- вътрешна хидроцефалия (честа)
- централна или масивна периферна хеморагия
- мозъчен оток
- ДД – остра външна (комунираща хидроцефалия)


Site of Obstruction	Pathology
None	Choroid plexus papilloma
Foramen of Monro	Tumor, congenital anomaly, postshunt ventricular asymmetry
Aqueduct of Sylvius	Congenital lesion, tumor secondary to extraventricular obstruction
Outlets of fourth ventricle	Chronic meningitis, Chiari II malformation
Basal cisterns	Meningitis, post subarachnoid hemorrhage
Arachnoid granulations	Hemorrhage or infection in infancy
Various outflow	Skull base anomalies, congenital heart disease

Hekate H., 2008, 2011

MPT - 13.ден :

- разширена ликворна система
- разширена v. jugularis int., sinus sigmoideus и sinus transversus вдясно
- съмнение за тромб в sinus confluens

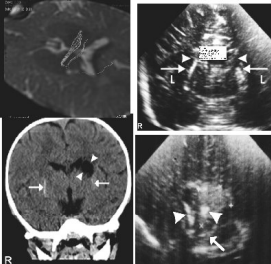
Панел изсл. за тромбофилия – антифосфолипиден с-м ?



Ишемичен инфаркт в областта на лентикулостриарните съдове след минимална ЧМТ травма – рядка, но значима патология

- Описани 10 деца
- Предимно в кърмаческа и ранна д.в.

лентикулостриарна васкулопатия
+
Лека ЧМТ
+
исхем.инсулт



Ivanov IS, Zlatareva D, Pacheva I, Panova M. Does lenticulostriate vasculopathy predispose to ischemic brain infarct? A case report. J Child Neurol. 2012;27(10):1202-10

ТФЕ при вродени метаболитни болести

Неспецифичен образ на мозъчен оток

- хиперехогенни бразди
- периваскуларна хиперехогенност ("трамвайни релси")
- перивентрикуларна или дифузна хиперехогенност
- цепковидни вентрикули (нормални до 2мес.в.)
- всп. системни циркулаторни нарушения (шок, хипоксия, хиперкапния)
- всп. първично нарушен клетъчен метаболизъм

20 дн. в.
ПДХ дефицит
pH 7,04, BE -20



Остра некротизираща енцефалопатия (ANE)

Лезии в таламуси и мезенцефалона

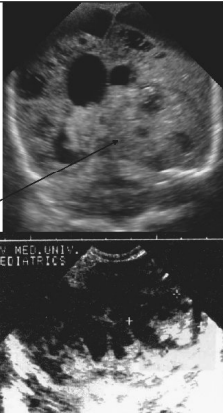
- хиподенсни на КТ
- хиперинтенсни на T2 и FLAIR
- с увеличена или намалена дифузия (ADC) на DWI; ламеларен патерн

ТФЕ – добър метод за начална диагноза и проследяване



Пространство-заемащи процеси

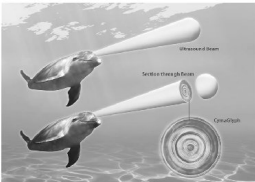
- Редки
- Разнообразни:
- Абсцеси
- Хематоми
- Тумори



Заклучение

ТФЕ като диагностичен метод:

- Комплементарна с клиниката – сондата е продължение на ръката и мисълта!
- Има място и при редките болести!
- При спешност – веднага при хоспитализацията

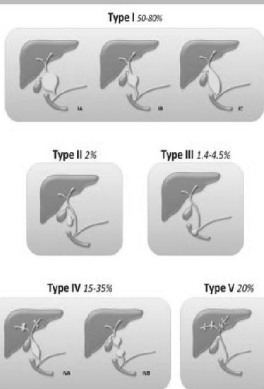


Болест на Caroli

Проф. Росен Маджов

Въведение

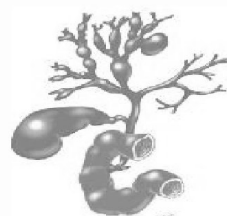
- През 1958 Jacques Caroli описва комунициращи кавернозни екстازи на биларния тракт, като причина за хронично и животозастрашаващо хепатобилиарно заболяване.
- Заболяването понастоящем е известно като болест на Кароли.
- Характеризира се с торбести или вретеновидни разширения на интрахепаталните жлъчни пътища.
- Заболяването е много рядко и най-често се проявява в детска възраст.
- Счита се, че е вродено и вероятно с автозомно рецесивно наследяване



Схематично представяне на класификацията на Alonso-Lej модификация на Todani:

- IA - изразена кистична дилатация на всички екстрахепатални ЖП;
- IB - сегментна дилатация, най-често дистално от вливането на d. cysticus;
- IC - гладка фузиформна дилатация на ЕЖП;
- II - дискретен дивертикул на ЕЖП;
- III - дилатация на дисталния ОЖП (choledochocoele);
- IVA - множествени дилатации на екстра- и интрахепаталните ЖП;
- IVB - множествени дилатации на ЕЖП;
- V - множествени дилатации само на интрахепаталните ЖП = Caroli disease

Схематично представяне на множествените сегментарни разширения на интрахепаталните ЖП. Тези торбовидни дилатации могат да засегнат и само десния лоб, както е в този случай.



Въведение

- В същност първото съобщение в литературата принадлежи на Todd (1818, Dublin) – описва случай с екстензивна дилатация на интрахепаталните жлъчни пътища.
- Mayo-Robson (1904) приковава вниманието към спесимен в Hunterian Museum типичен за болестта на Кароли.
- Vachell & Stevens (1906) описват заболяването в Brit Med Journal
- Първото детайлно описание на синдрома и лечението му е направено от LeNaour (1941), но Caroli, Sourault et al. (1958) са тези които дефинират екзактно заболяването и описват различните типове на клинично проявление.

Въведение

- Следват няколко публикации от водещи автори и клиници
 - Mayo Clinic – D. Nagorney
 - Lahey Clinic – Braasch, Deziel et al.
- В България има няколко съобщения за това рядко заболяване – Ст. Баев, П. Червешков, Р. Гайдарски, Д. Дамянов, Р. Маджов

Клинични случаи

- Пет пациента с болест на Кароли
- 2 жени и 3 мъже
- На възраст от 24 до 38 години
- 25 г. мъж – опериран в РБ за „остър корем“ 2 седмици преди нашата хоспитализация
- 4 – предоминиращо ангажирани на левия лоб на ч. дроб
- 1 – дифузна форма – при генетична идентификация – хетерозиготна CF мутация

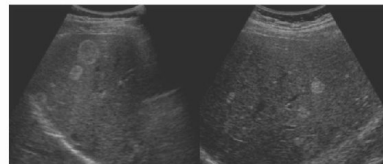
Симптоматология

Симптоми	Честота
Повишена температура / втрисане	5
Холангит / холангиохепатит	5
Коремна болка / горен десен квадрант/	3
Обтурационен иктер	5
Упорит сърбеж	4
Влошено общо състояние	3
Триада на Charcot	2
Хепатомегалия	2
Спленомегалия	2
Загуба на телесно тегло	2

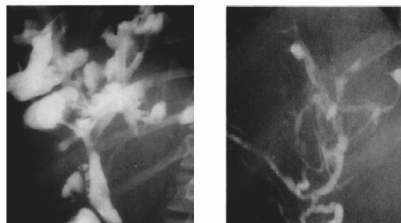
Диагностични методи

- ☐ УЗД
- ☐ КТ – контрастно усилена
- ☐ ЕРХПГ
- ☐ ПТХ
- ☐ Интраоперативна холангиография и холангиоскопия

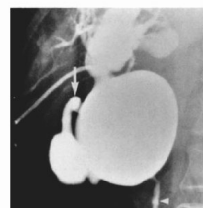
УЗД – множество хетерогенни и хиперехогенни добре дефинирани чернодробни лезии симулиращи хемангиоми или метастази



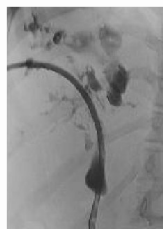
ЕРСР



Тип IVA
 РТС – голяма холедохална киста с маркирано дилатиране интрахепатално.
 Жл. мехур излиза директно от кистата. Малък дистален холедох.



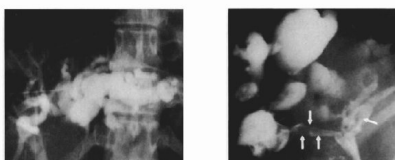
РТС – контрастната материя подчертава неправилните и дилатирани като сакове интрахепатални жлъчни пътища.



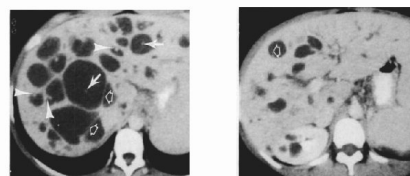
Caroli disease – контрастно усилената РТС показва дилатирани ЖП в левия лоб на черния дроб.



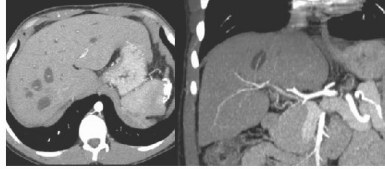
РТС



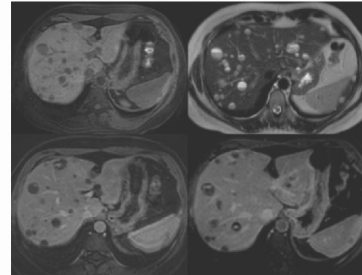
СТ



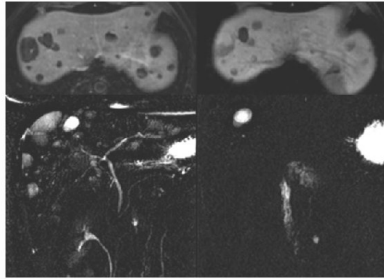
СТ



ЯМР



Хепатобилиарна фаза на ЯМР – контрастният материал изпълва лезиите частично и показва комуникация с билиарния тракт



Лечение

- ☐ 3 п. - оперирани в клиниката
 - Интраоперативна фиброхолангиоскопия за почистване на билиарния тракт,
 - Последвано от БДА
- ☐ 1 п. - насочен за чернодробна трансплантация
- ☐ 1 п. – отказа оперативно лечение

- ☐ Болестта на Кароли е рядка форма на вродена чернодробна малформация, характеризира се с интрахепатални дуктални дилатации, често асоциирани с жлъчна стаза, множествени билиарни конкrementи в интра- и екстрахепаталните жлъчни пътища.
- ☐ Клинично се представя в две форми:
 - Проста екстазия (по-рядко) – без фиброза и портална хипертензия
 - Екстазия с Фиброангиоматоза и Портална хипертензия

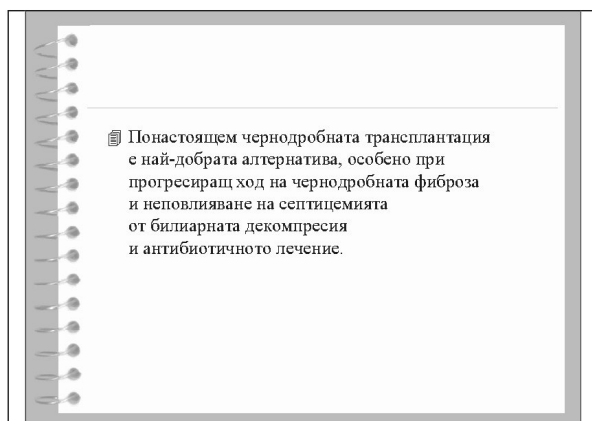
- ☐ Симптоматологията се владее от холангит / холангиохепатит и грам-негативен сепсис.
- ☐ Асоциирани патологични находки при тези болни често са:
 - Холедохални кисти
 - Медуларна нефроспонгиоза
 - Поликистично бъбречно заболяване
 - Бъбречна прекаликсна екстазия

Далечни усложнения

- ☐ Вторична билиарна цироза
- ☐ Портална хипертензия
- ☐ Спленомегалия
- ☐ Чернодробна недостатъчност
- ☐ Езофагеални варици
- ☐ Кървене от ГИТ
- ☐ Хепаторенален синдром
- ☐ Амилоидоза
- ☐ Холангиокарцином

Лечение

- ☐ Най-добрият терапевтичен подход е резекцията на най-тежко ангажираната част от черния дроб.
- ☐ Предпочитаната интервенция от водещите хепатобилиарни хирурзи е лобектомията.
- ☐ Ако черният дроб не е ангажиран дифузно се предпочита интраоперативната холангиоскопия и дилатация, трансхепатални дренажи и БДА.
- ☐ Най-широко извършваната БДА е Roux-en-Y хепатико-йеюноанастомозата.



Физикално лечение при тиреотоксикоза с тиреоид-асоцирана офталмопатия и злокачествен екзофталм

Проф. Тройчо Троев,
д-р Христина Миланова,
д-р Георги Тодоров

ФИЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗА С ТИРЕОИД-АСОЦИИРАНА ОФТАЛМОПАТИЯ И ЗЛОКАЧЕСТВЕН ЕКЗОФТАЛМ
Проф. д-р Т. Троев, д-р Х. Миланова, д-р Г. Тодоров

- Базедовата болест е хронично аутоимунно заболяване. Носи името на Карл Адолф фон Базедов – немски лекар, който я описва за пръв път през 1840 година. Болестта е известна още като болест на Грейвс, аутоимунна тиреопатия и имунна хипертиреоза.
- Протича с хипертиреозидизъм и наличие на специфични антитела срещу рецепторите на щитовидната жлеза за тиреостимулиращ хормон
- Най-често възниква между 30 и 50 години, като съотношението между жени и мъже е 6:1.

Етиология:

За възникване на заболяването значение имат 2 групи фактори:

- Ендогенни фактори - смята се, че заболяването е с генетична предизпозиция – асоциира се с носителство на HLA-D3 антигени. Унаследяването е най-често по аутозомно-рецесивен начин.
- Екзогенни фактори - обвиняват се психотравма, вируси, инфекции, някои Gram (-) бактерии, които съдържат белтъчни антигени, обуславящи кръстосани с щитовидната жлеза имунни реакции.

Патогенеза:

При болестта се доказват антитела срещу рецепторите на щитовидната жлеза за тиреостимулиращ хормон (TSH). Това са т.нар. тиреостимулиращи антитела (thyroid stimulating hormone receptor antibodies (TRAb). Те се произвеждат от В-лимфоцитите на интра-тиреоидните лимфоцитни инфилтрати и в малки количества в тимус, костен мозък и периферни лимфни възли. TRAb изместват TSH от рецептора му в щитовидната жлеза и се залавят за него. Настъпва активиране клетъчната аденилатциклаза и образуване на цАМФ, който стимулира синтеза на тиреоидни хормони. Повишените нива на тиреоидни хормони водят до ниски нива на TSH.

Патогенеза:

Съществуват две хипотези за образуването на TRAb:

- Хипотеза на Botazzo – доказано е, че при Базедова болест тиреоидната клетка е променена – съдържа абнормен HLA – DR3 антиген. Под влияние на гама интерферона, който се продуцира в повишени количества при вирусни инфекции настъпва експресия на DR3 антиген. Активират се Т-хелпери, които стимулират В – лимфоцитите да произвеждат тиреостимулиращи антитела.

Патогенеза:

- Хипотеза на Volpe – приема се, че има генетичен дефект в определена Т-супресорна популация, която в даден момент (например под влияние на стрес), се изчаква. Активират се Т-хелперите, които стимулират В-лимфоцитите да произвеждат тиреостимулиращи антитела.
- При около 70% от болните се откриват и други антитела – тиреоглобулинови (TAT) и микросомални (MAT). При високостепенни струми се доказват и тиреоидрастежни антитела (TGAB).

Патоанатомия и патофизиология

- Налице е увеличена и силно васкулизирана щитовидна жлеза. Фоликулите са изпълнени с колоид. В интерстициума има лимфоцитна инфилтрация, а по-късно и фиброзни промени.
- Хипертиреозидизмът увеличава интензивността на метаболитните процеси в организма и довежда до състояние на хиперметаболизъм.

Клинична картина:

Базедовата болест е хронично заболяване с подостро начало – за седмици до месеци. Основно се характеризира с 2 групи симптоми:

1. Хипертиреозидни (хиперметаболитни) прояви:

Болните са с повишен апетит, но въпреки това отслабват на тегло, като може да се стигне до кахексия. Има обилно изпотяване, субфебрилитет, кожата е топла и влажна. Наблюдава се нарушен глюкозен толеранс, рядко клинично изявен захарен диабет. Понижава се серумното ниво на холестерола. Нарушава се водно-електролитната обмяна (загуба на вода, хиперкалциемия, калциурия, полиурия, хипокалиемия), А-, В-, С- и др. хиповитаминози.

Клинична картина:

Наблюдават се следните прояви от различни органи и системи:

- Нервна система – емоционална лабилност, плачливост, хиперимимия, психомоторна подвижност, бърз говор, усилен сухожилно-надкостни рефлекс, тремор, който е най-вече на ръцете и езика.
- Мускулна система – отпадналост, обща слабост, лесна умора при физически усилия, атрофия на мускулатурата с парози, затруднени движения – т.нар. синдром на тиреотоксична миопатия.

Клинична картина:

- Сърдечно-съдова система – тахикардия, екстрасистоли, предсърдно мъждене, систолна хипертония, акцентуиран първи сърд. тон, скачащи каротиди, функционални шумове. Проявите от страна на сърдечно-съдовата система са по-характерни за болни над 50 годишна възраст.
- Гастроинтестинални прояви – чести дефекации. Базедовата болест често се съчетава с атрофичен гастрит и мегалобластна анемия.

Клинична картина:

- Полова система – при жените се наблюдава олиго- или аменорея, ановулаторни цикли, снижен фертилитет. Възможна е бременност и обикновено протича нормално. При мъжете има преждевременна еякулация.
- Щитовидна жлеза – тя най-често е увеличена от IБ до II степен, но може да остане и непроменена. Жлезата е мека, палпаторно неболезнена, с гладки лобове.
- Очни промени – характерни са екзофтальм, рядко мигане (симптом на Stellwag), изоставане на горния клепач при поглед надолу (с-м на Graefe), недостатъчност на конвергенцията (с-м на Moebius), хиперпигментация на клепачите (с-м на Елинек), ретракция на клепачите с разширена очна цепка (с-м на Dalrymple).

Клинична картина:

2. Екстратиреоидни прояви:

- Инфилтративна ендокринна офталмопатия. Тя може да настъпи преди, по време на развитие на болестта или дори след настъпване на ремисия. Различават се 3 форми:
 - Екзофтальмична форма. При нея се наблюдава изразен екзофтальм (от 22 мм до над 30 мм по Хертъл), лагофтальм (невъзможност за покриване на булба от клепачите), вследствие на което настъпва изсъхване на роговицата и се развива кератит. Има повишено вътреочно налягане (ВОН) и болки в очните ябълки.

Клинична картина:

- Ексудативна форма. Тя е с по-изразени субективни оплаквания: парене, дразнене, фотофобия, съзъене. Налице е зачервяване на конюнктивата, оток на булбарната конюнктива, палпобрален оток.
- Офталмоплегична форма. Характерна е диплопия - най-често двойните образи са при поглед нагоре и косо.
- Ход: Инфилтративната офталмопатия протича хронично – от 6-8 месеца до 3 години и повече. При ненавременно започнало лечение може да настъпят тежки усложнения – кератит, паносфталмит, атрофия на л. opticus и слепота.

Клинична картина:

- Претибиален микседем – засяга се предно-страничната повърхност на подбедрицата. Кожата става пълтна, суха, студена, с груби косми
- Акропахия - среща се по-често у мъже. Представява задебеляване на крайните фаланги на пръстите, поради периостално разрастване на костите.

Усложнения:

Най-тежкото усложнение е тиреотоксичната криза. Протича бързо и драматично, с екстремна тахикардия, температура 41 – 42 градуса по Целзий, обилно изпотвяване, тежка мускулна слабост, диария, повръщане, дехидратация. Настъпват затруднено гълтане, дишането е ускорено. Постепенно настъпва дезориентация, делир, кома.

Параклиника:

- Понижен серумен холестерол, хиперкалциемия, хипокалиемия, нарушен глюкозен толеранс;
- Хормонални изследвания: в 90% от случаите повишени Т3 и Т4 (респ. FT3 и FT4), намален TSH. При 6-8% е висок само Т3 (Т3-токсикоза), а в 1-2% от болните е само повишен Т4 (Т4-токсикоза)
- Повишени титри на ТАТ и МАТ
- Поглъщането на ¹³¹I в жлезата е повишено на 2-я и 6-я час и се понижава на 24-я час.

Изследвания:

- Ехография: показва хипоехогенни зони
- Сцинтиграфия: - има повишено отлагане на радиомаркера в щитовидната жлеза.

Диагноза:

- В началото на заболяването поставянето на диагноза е затруднено (в т.ч. и при леките форми на Базедова болест). При разгърнатата клинична картина, особено при проявени очни симптоми, когато има уголемяване на щитовидната жлеза, поставянето на диагнозата е лесно.
- Диференциална диагноза: Прави се с токсичен аденом, начална фаза на подостър тиреоидит, тиреоидит на Хашимото, феохромоцитом, невроза.

Лечение:

- Медикаментозно: тиреостатици, бета-блокери, седатива, поливитамини, лечение с радиоактивен йод ^{131}I ;
- Хирургично лечение: субтотална тиреоидектомия;
- Физioterапewтично в рамките на комплексното лечение на болестта.

Прогноза: Относно живота на болните е благоприятна. Влошава се при настъпване на усложнения от страна на очите, сърцето и др. органи.

Малигнен екзофтalm

При около 70% от болните с тиреотоксикоза се открива и очна симптоматика. Наблюдава се леко изразен екзофтalm, който е двустранен, рядко едностранен. Характерен е лагофтalm, втрънен поглед, ретракция на горния клепач, рядко мигане, изоставане на клепача спрямо булба при поглед надолу, оток на ръба на горния клепач и пареза на очевдигателни мускули. След овладяване на тиреотоксикозата очните симптоми претърпяват обратно развитие.

Малигнен екзофтalm

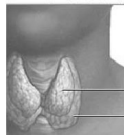
Малигнен екзофтalm се наблюдава при 25%-40% от болните с Базедова болест. Вероятно при възникване на заболяването участват аутоимунни процеси, като се допуска участието на клетъчно медиран и антигенозависими имунни процеси към различни антигени на орбитната тъкан. Поради това възниква мукозна субстанция и кръглоклетъчна инфилтрация в орбитата и очевдигателните мускули.

Малигнен екзофтalm

• Малигнен екзофтalm се наблюдава при 25%-40% от болните с Базедова болест. Вероятно при възникване на заболяването участват аутоимунни процеси, като се допуска участието на клетъчно медиран и антигенозависими имунни процеси към различни антигени на орбитната тъкан. Поради това възниква мукозна субстанция и кръглоклетъчна инфилтрация в орбитата и очевдигателните мускули.



Exophthalmos (bulging eyes)



Normal thyroid
Enlarged thyroid
Diffuse goiter

Малигнен екзофтalm

Малигниеният екзофтalm се характеризира с прогресиращ екзофтalm, оток и зачервяване на клепачите и конюнктивата, инсуфициенция на мускулите на очните ябълки, диплопия и повишено вътреочно налягане (ВОН). Очите са кървавочервени. Клепачите не могат да покрият роговицата и конюнктивата и те се изсушават и ерозират. Очната ябълка е трудно подвижна. Може да настъпи намаление на зрителната острота, с изява на централни и парацентрални скотомии, вследствие от засягане на п. opticus. Има повишено ВОН поради натиск върху излизашите от очко венозни съдове и влошения отток на вътреочна течност.

Малигнен екзофтalm

Лечението на малигниения екзофтalm обхваща:

- Прилагане на хормонална терапия за лекуване на Базедовата болест с тиреостатици;
- Добро повлияване има от кортикостероиди по общ и локален път;
- При повишено ВОН се препоръчват дехидриращи средства;
- При наличие на диплопия – Nivalin по схема;
- Хирургично лечение – орбитна декомпресия или тарзорфия при разявяване на роговицата.

<p>ФИЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗА С ТИРЕОИД-АСОЦИИРАНА ОФТАЛМОПАТИЯ И ЗЛОКАЧЕСТВЕН ЕКЗОФТАЛМ Проф. д-р Т. Тревъв, д-мн</p> <p>В представеният клиничен случай се касае за жена на 67 години, която постъпва за първи път в Клиника “Физикална и рехабилитационна медицина” – ВМА със следната диагноза:</p> <p>Тиреотоксикоза – Базедова болест - умерено тежка форма. ТАО 2в, 4а клас-активна. Злокачествен екзофталм. Придружаващи заболявания: Захарен диабет – НИЗТ. Дислипидемия.</p>	<p>ФИЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗА С ТИРЕОИД-АСОЦИИРАНА ОФТАЛМОПАТИЯ И ЗЛОКАЧЕСТВЕН ЕКЗОФТАЛМ Проф. д-р Т. Тревъв, д-мн</p> <p>От анамнезата:</p> <p>Болната е с диагностицирана Базедова болест през есента на 2011 год., по повод оплаквания от редукция на телго, сърцебиене, тремор, изпотяване. Започнала лечение с тиреостатик – Метизол, по схема, за една година, след което към терапията се включва и Л-Тироксин. В момента е в медикаментозна ремисия, на фона на все още високи стойности на антителата.</p>
<p>ФИЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗА С ТИРЕОИД-АСОЦИИРАНА ОФТАЛМОПАТИЯ И ЗЛОКАЧЕСТВЕН ЕКЗОФТАЛМ Проф. д-р Т. Тревъв, д-мн</p> <p>Около 5-6 месеца след изявата на тиреотоксикозата се изявява ТАО (Тиреоид-асоцирана офталмопатия), проявяваща се с малънен екзофталм, оток на клепачите, сълзене, понякога двойно виждане, по повод на който са проведени 8 пулс терапии с КС (метилпреднизолон) без особен ефект. С установена дислипидемия – на терапия с Липантил. От над 10 години е със захарен диабет тип 2, в момента на терапия с Глюкофаж 2x1000mg.</p>	<p>ФИЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗА С ТИРЕОИД-АСОЦИИРАНА ОФТАЛМОПАТИЯ И ЗЛОКАЧЕСТВЕН ЕКЗОФТАЛМ Проф. д-р Т. Тревъв, д-мн</p> <p>Изследвания – от м.05.2013год.</p> <p>А) Лабораторни изследвания – в параклиниката няма отклонения, с изключение на дислипидемията: общ холестерол- 4,33 ммол/л, триглицериди-3,32 ммол/л</p> <p>Б) Хормонални – FT4 – 18,7 pmol/l, TSH – 0,543 mU/l, TRAb – 17,42, TAT – 12,92, МАТ – 59,78</p> <p>В) Ехография на щит. жп.-ДЛ 23/19>45мм, ЛЛ: 23/18>45. Структура нехомогенна, с неясно ограничени хипоехогенни зони.</p> <p>Г) КЗП от 08.05.2013год – 6,3/4, 1/5, 1/5,7 ммол/л</p> <p>3. Соматичен статус – б.о., с изкл. щитовидна жлеза-увеличена 1Б ст.</p>
<p>ФИЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗА С ТИРЕОИД-АСОЦИИРАНА ОФТАЛМОПАТИЯ И ЗЛОКАЧЕСТВЕН ЕКЗОФТАЛМ Проф. д-р Т. Тревъв, д-мн</p> <p>4. Офталмологичен статус:</p> <p>- при започване на физиотерапевтичното лечение (11.07.2013год.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Моебиус (+), Dalrymple (+), Graefe(+) • Екзофталмометрия по Хертел: 26-27mm I-----I 24mm 99-100 • TOD - 19mm Hg ; TOS – 22mm Hg • VOD – 0,7 ; VOS – 0,9 • очни дъна: папила – ясни граници, витал., съдове и макули-б.о. 	<p>ФИЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗА С ТИРЕОИД-АСОЦИИРАНА ОФТАЛМОПАТИЯ И ЗЛОКАЧЕСТВЕН ЕКЗОФТАЛМ Проф. д-р Т. Тревъв, д-мн</p> <p>5. Терапия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • L-Thyroxin 50 micr. gr. с. • Methisol 5mg – 2x2 t • Concor 5mg с. • Glucophage – 2x1000mg • Lypanthil supra 160mg в. • Vigantol 1к./дн. • Селен 2x1 t
<p>Физиотерапевтична програма</p> <p>На болната се назначи следния физиотерапевтичен комплекс:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Магнитотерапия – апарат Megasonic - с продължителност 15 минути, плътност на магнитното поле 20 Gs и честота 5 Hz • Ултразвук (УЗ) върху клепачите с Mometasone furoate 1mg/g ung. Времетраене: 3’ + 3’ с мощност 0,1 W/cm <p>Пациентката проведе 15 дневен курс на лечение.</p>	<p>ФИЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗА С ТИРЕОИД-АСОЦИИРАНА ОФТАЛМОПАТИЯ И ЗЛОКАЧЕСТВЕН ЕКЗОФТАЛМ Проф. д-р Т. Тревъв, д-мн</p> <p>След провеждане на физиотерапевтичната терапия субективните оплаквания са значително намалели. Пациентката е без двойно виждане, няма зачервяване и парене на очите, отока на клепачите е значително намалял.</p> <p>Офталмологичен статус:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Моебиус (+), Dalrymple (+), Graefe(+) • Екзофталмометрия по Хертел: 24mm I-----I 20 mm 99-100 • TOD - 16 mm Hg ; TOS – 16 mm Hg • VOD – 0,7 ; VOS – 0,9 • Очни дъна: папила- ясни граници, витални. Съдове и макули- б.о <p>Налице е видима редукция на екзофталма и на двете очи.</p>

Заклучение:

При завършване на курса на лечение с физикални фактори се констатира подобрение по отношение на субективните оплаквания и обективната симптоматика (очния статус). След проведен контролен преглед с офталмолог се прецени, че не се налага последваща пулс терапия с метилпреднизолон по отношение на ТАО.

ФИЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗА С ТИРЕОИД-АСОЦИИРАНА
ОФТАЛМОПАТИЯ И ЗЛОКАЧЕСТВЕН ЕКЗОФТАЛМ
Проф. д-р Т. Троев, д-мн

Предлагаме при пациенти с Малигнен екзофтальм, който се наблюдава при около 25%-40% от болните с Базедова болест във физиотерапевтичния подход да се имат предвид следните използвани от нас физикални фактори:

- Магнитотерапия със следните параметри:

Времетраене на процедурата – 15 минути, плътност на магнитното поле 20 Gs и честота 5 Hz

- Локално приложение на кортикостероид.
Ултрафонофореза 3' + 3' с Mometasone furoate 1mg/g ung.
с мощност 0,1 W/cm

Физикално и рехабилитационно лечение при смесена съединителнотъканна болест. Случай от клиничната практика

Проф. Тройчо Троев,
д-р Христина Миланова, д-р М. Георгиева

ФИЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ И РЕХАБИЛИТАЦИЯ ПРИ СМЕСЕНА СЪЕДИНИТЕЛНОТЪКАННА БОЛЕСТ
проф. Т. Троев, д-р М.



ФИЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ И РЕХАБИЛИТАЦИЯ ПРИ СМЕСЕНА СЪЕДИНИТЕЛНОТЪКАННА БОЛЕСТ
проф. Т. Троев, д-р М.

Синдромът на Шарп или смесената съединителнотъканна болест (ССТБ) е клинично-имунологичен синдром, характеризиращ се със системно поражение на съединителната тъкан. Проявява се като припокриване на симптомите при системен лупус еритематодес (СЛЕ), системна склероза и полимиозит, с много високи титри на антинуклеарни антитела срещу РНП-антиген. Синдромът е описан за първи път от Шарп и сътр. през 1972 година и предложен за самостоятелно аутоимунно заболяване.

ФИЗИКАЛНО И РЕХАБИЛИТАЦИОННО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ СМЕСЕНА СЪЕДИНИТЕЛНОТЪКАННА БОЛЕСТ
проф. Т. Троев, д-р М.

Епидемиология:

Не са провеждани сериозни системни епидемиологични проучвания относно честотата на синдрома на Шарп в САЩ, но заболяването е с по-голяма честота от дерматомиозита (1-2 случая / 100 000 население) и по-ниска от СЛЕ (15-50 случая / 100 000).

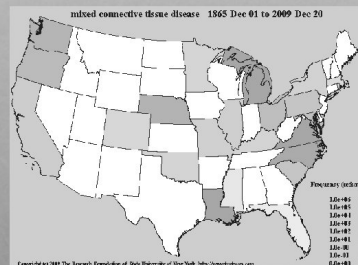
В епидемиологично проучване, проведено в Япония се съобщава за честота на ССТБ от 2,7 случая / 100 000 население.

ФИЗИКАЛНО И РЕХАБИЛИТАЦИОННО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ СМЕСЕНА СЪЕДИНИТЕЛНОТЪКАННА БОЛЕСТ
проф. Т. Троев, д-р М.

По-ново норвежко проучване през периода 1996 до 2005 година показва честота 2,1 / 1 000 000 възрастно население на година, със съотношение жени / мъже =3,3.

ССТБ се среща навсякъде по света, без предилекция към определена раса. Клиничните манифестации на синдрома са подобни при различните етнически групи. Няма специфична възраст за проява на заболяването, но средната възраст е най-често между 15 и 25 години. Доминира женският пол, което е характерно за аутоимунните заболявания, включени в синдрома. Съотношението жени:мъже е от 6:1 до 3:1.

ФИЗИКАЛНО И РЕХАБИЛИТАЦИОННО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ СМЕСЕНА СЪЕДИНИТЕЛНОТЪКАННА БОЛЕСТ
проф. Т. Троев, д-р М.



ФИЗИКАЛНО И РЕХАБИЛИТАЦИОННО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ СМЕСЕНА СЪЕДИНИТЕЛНОТЪКАННА БОЛЕСТ
проф. Т. Троев, д-р М.

Етиология и патогенеза:

Синдромът на Шарп се отнася към аутоимунните съединителнотъканни болести. Основание за това са високите титри на циркулиращи антитела спрямо ядрените рибонуклеопротеини, наличието на имунни комплекси, дефицит на Т-супресорите, отлагането на имуноглобулини и комплемент в съдовите стени. Антинуклеарните антитела се считат за имунологичен маркер на синдрома на Шарп.

ФИЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ И РЕХАБИЛИТАЦИЯ ПРИ СМЕСЕНА СЪЕДИНИТЕЛНОТЪКАННА БОЛЕСТ
проф. Т. Троев, д-р М.

Предполага се, че развитието на синдрома е обусловено от молекулярна мимикрия между полипептида на рибонуклеопротеин U1 (богат на уридин) и сходни компоненти в ретровирусите, в резултат на което аутоантителата реагират със собствените рибонуклеопротеини. Антителата проникват и разрушават Т-супресорите, настъпва пролиферация на Т-хелперите, което способства за развитието на аутоимунни нарушения.

4-ТА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ
1-ВА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ ЗА СТУДЕНТИ ПО МЕДИЦИНА

<p align="center"><i>ФИЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ И РЕХАБИЛИТАЦИЯ ПРИ СМЕСЕНА СЪЕДИНИТЕЛНОТЪКАННА БОЛЕСТ</i> проф. Т. Троев, дмн</p> <p>Клинична картина:</p> <p>Началните синдроми са:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ставен - полиартралгии, артрит (засягат се предимно малките стави на ръцете и краката), по-често е недеформиращ, но при 30% от болните се откриват рентгенологично ерозии на костите и деформации, подобни на тези при ревматоиден артрит. 	<p align="center"><i>ФИЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ И РЕХАБИЛИТАЦИЯ ПРИ СМЕСЕНА СЪЕДИНИТЕЛНОТЪКАННА БОЛЕСТ</i> проф. Т. Троев, дмн</p> <ul style="list-style-type: none"> • Феномен на Рейно - при 85% от болните. Протича със силно зачервяване и оток на пръстите на ръцете. <p>По-късно настъпват:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Синдром на засягане на мускулите - миалгии, мускулна слабост на проксималните отдели, миозит със значително повишаване на креатинфосфокиназата и с типични хистопатологични промени. • Кожен синдром-склеродермоподобни изменения, телеангиектазии, еритематозни и хипо- или хиперпигментирани петна, алопеция, периорбитална пигментация.
<p align="center"><i>ФИЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ И РЕХАБИЛИТАЦИЯ ПРИ СМЕСЕНА СЪЕДИНИТЕЛНОТЪКАННА БОЛЕСТ</i> проф. Т. Троев, дмн</p> <ul style="list-style-type: none"> • Висцерално засягане - хипотония на хранопровода с нарушения в гълтането; белодробна фиброза с пулмонална хипертония; перикардит, миозит, рядко аортна инсуфициенция; рядко засягане (по-малко от 10%) на бъбреците по типа на гломерулонефрит, който обаче протича доброкачествено за разлика от СЛЕ; Възможни са: хепатоспленомегалия, лимфаденопатия, анемия, левкопения, хипергаммаглобулинемия, усвоена СУЕ, повишение на телесната температура; при 50% от болните се развива вторичен синдром на Съогрен. 	<p align="center"><i>ФИЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ И РЕХАБИЛИТАЦИЯ ПРИ СМЕСЕНА СЪЕДИНИТЕЛНОТЪКАННА БОЛЕСТ</i> проф. Т. Троев, дмн</p> <p>Изследвания:</p> <ul style="list-style-type: none"> • имунологични показатели: наличие на антитела към рибонуклеопротеини (в титър повече от 1:600); имунни комплекси и ревма-фактор • рядко се откриват антикардиолипинови антитела • хистопатологичното изследване на кожата показва наличие на имунни комплекси в дермо-епидермалната зона
<p align="center"><i>ФИЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ И РЕХАБИЛИТАЦИЯ ПРИ СМЕСЕНА СЪЕДИНИТЕЛНОТЪКАННА БОЛЕСТ</i> проф. Т. Троев, дмн</p> <ul style="list-style-type: none"> • кръвни показатели: анемия, левкопения, повишена СУЕ • биохимични показатели: повишени нива на алфа2-и гама-глобулини, фибриноген, сиалова киселина, ASAT, СРК • мускулна биопсия: миозит и мускулна некроза 	<p align="center"><i>ФИЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ И РЕХАБИЛИТАЦИЯ ПРИ СМЕСЕНА СЪЕДИНИТЕЛНОТЪКАННА БОЛЕСТ</i> проф. Т. Троев, дмн</p> <p>Диагноза:</p> <p>Диагностичните критерии за ССТБ според Afastop-Segovia включват:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Серологични: висок титър (повече от 1:2000) на анти-RNP антитела - съответства на петнист тип светене при имунофлуоресцентно изследване • Клинични: 1. Феномен на Рейно; 2. Синовит; 3. Миозит; 4. Оточни пръсти <p>Критерии, необходими за диагноза: серологичен критерий+ клиничен критерий №1 + два от клиничните критерии № 2-4</p>
<p align="center"><i>ФИЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ И РЕХАБИЛИТАЦИЯ ПРИ СМЕСЕНА СЪЕДИНИТЕЛНОТЪКАННА БОЛЕСТ</i> проф. Т. Троев, дмн</p> <p>Диференциална диагноза:</p> <p>В хода на диагностичния процес биха могли да се обсъждат следните заболявания като възможни алтернативи:</p> <ul style="list-style-type: none"> • СЛЕ • Склеродермия • Полимиозит • Синдром на Съогрен • Ревматоиден артрит • Еозинофилен фасциит 	<p align="center"><i>ФИЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ И РЕХАБИЛИТАЦИЯ ПРИ СМЕСЕНА СЪЕДИНИТЕЛНОТЪКАННА БОЛЕСТ</i> проф. Т. Троев, дмн</p> <p>Лечение:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лечението на ССТБ е насочено най-общо към подтискане на автоимунния процес (патогенетично лечение) и облекчаване на различните симптоми, произлизащи от органното засягане (симптоматично лечение). • Поради относително благоприятната прогноза, най-често се прилагат противовъзпалителни лекарства и по-рядко потискащи имунитета средства.

<p><i>ФИЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ И РЕХАБИЛИТАЦИЯ ПРИ СМЕСЕНА СЪЕДИНИТЕЛНОТЪКАННА БОЛЕСТ</i> проф. Т. Троев, дмн</p> <ul style="list-style-type: none"> Сред използваните групи лекарства са НСПВС, кортикостероиди, (преднизон или еквиваленти-начална доза 60-80 мг/24 часа с постоянно намаляване на дозата до поддържаща доза 7,5-10 мг/24 часа), синтетични антималярични лекарства (хидрохлороквин) и цитостатици (метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид). 	<p><i>ФИЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ И РЕХАБИЛИТАЦИЯ ПРИ СМЕСЕНА СЪЕДИНИТЕЛНОТЪКАННА БОЛЕСТ</i> проф. Т. Троев, дмн</p> <ul style="list-style-type: none"> Лечението при ставно и мускулно засягане се осъществява с НСПВС, ниски дози кортикостероиди. Бъбречното засягане изисква лечение на повишеното артериално налягане и евентуално настъпващата бъбречна недостатъчност. За предотвратяване възникването на бъбречни увреждания се прилагат АСЕ-инхибитори (каптоприл, еналаприл), особено при повишено артериално налягане. При белодробна хипертония се прилагат кортикостероиди, АСЕ-инхибитори, циклофосфамид.
<p><i>ФИЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ И РЕХАБИЛИТАЦИЯ ПРИ СМЕСЕНА СЪЕДИНИТЕЛНОТЪКАННА БОЛЕСТ</i> проф. Т. Троев, дмн</p> <ul style="list-style-type: none"> Нарушенията в храносмилателния тракт се третира с хигиенен режим, H2-блокери и инхибитори на протонната помпа. Феноменът на Рейно се лекува с Ca-блокери (нифедипин), блокери на ангиотензин 2-рецепторите (лосартан), избягване на студова експозиция и травми; при тежки форми се прилага симпатектомия -хирургично прекъсване на симпатикови нерви. 	<p><i>ФИЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ И РЕХАБИЛИТАЦИЯ ПРИ СМЕСЕНА СЪЕДИНИТЕЛНОТЪКАННА БОЛЕСТ</i> проф. Т. Троев, дмн</p> <p>Физиотерапевтично и рехабилитационно лечение:</p> <p>Физиотерапевтичното и рехабилитационно лечение имат съществена роля при това заболяване, естествено на фона на медикаментозна терапия. Установено е, че медикаментозната терапия осигурява спокойното ежедневие на болните, а физикалната терапия (вкл. и кинезитерапия) - тяхната автономност, което е с пряк икономически и социален ефект.</p>
<p><i>ФИЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ И РЕХАБИЛИТАЦИЯ ПРИ СМЕСЕНА СЪЕДИНИТЕЛНОТЪКАННА БОЛЕСТ</i> проф. Т. Троев, дмн</p> <ul style="list-style-type: none"> ФТР има за цел оптимално повлияване на симптомите на ССТБ, забавяне еволюцията на патологичния процес и предотвратяване на усложненията, свързани със заболяването. Изборът на средствата се определя от активността на процеса и във връзка със засегнатите органи и системи. Необходима е точна преценка на рехабилитационния потенциал на пациента и функционална оценка на ССС, ДС, бъбреци и анемичен синдром. Комплексната ФТ-програма включва кинезитерапия, преформирани фактори, балнео- и пелоидотерапия. 	<p><i>ФИЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ И РЕХАБИЛИТАЦИЯ ПРИ СМЕСЕНА СЪЕДИНИТЕЛНОТЪКАННА БОЛЕСТ</i> проф. Т. Троев, дмн</p> <p>Кинезитерапия - в зависимост от преобладаването на симптоми на СЛЕ, системна склеродермия, полимиозит или ревматоиден артрит - се прилага при подостро или хронично протичане и минимална до средна активност на процеса.</p> <p>Основните цели са:</p> <ul style="list-style-type: none"> Подобряване на общото физическо състояние: повлияване на хроничната умора и повишаване на аеробния капацитет. Използват се дихателни упражнения, общоразвиващи упражнения, велотренировки с продължителност 15-30 минути, 3 пъти седмично при тренировъчен пулс 40-80% от субмаксималния пулс.
<p><i>ФИЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ И РЕХАБИЛИТАЦИЯ ПРИ СМЕСЕНА СЪЕДИНИТЕЛНОТЪКАННА БОЛЕСТ</i> проф. Т. Троев, дмн</p> <ul style="list-style-type: none"> Поддържане функционалното състояние на ОДА - при остра ставна възпалителна реакция - лечение с положение, пасивни или активни с помощ упражнения за всички имобилизирани стави; изометрични упражнения за всички мускули двигатели на ангажираните стави, с акцент върху динамичните и удължените - при подостро и хронично протичане - за възстановяване обема на движение (активни изотонични упражнения, в началото при елиминирана гравитация, а по-късно и срещу съпротивление в целия възможен обем до болка -2-3 пъти дневно по 3-8 повторения); за повишаване тонуса на динамичните мускули (активни изотонични упражнения, пули-терапия); релаксирани похвати за скъсените мускули (релаксирани масаж, ПИР); трудотерапия -обучение в ДЕЖ 	<p><i>ФИЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ И РЕХАБИЛИТАЦИЯ ПРИ СМЕСЕНА СЪЕДИНИТЕЛНОТЪКАННА БОЛЕСТ</i> проф. Т. Троев, дмн</p> <p>Преформирани фактори - при хронично протичане</p> <ul style="list-style-type: none"> *противовъзпалителни и обезболяващи - нискочестотен импулсно магнитно поле (НИМП), електрофореза (ЕФ) с натриев салицилат или новокаин, суха екзогенна топлина (солукс, инфраруж), диадинамотерапия (ДД) *средства срещу мускулната хипотрофия - СЧТ в смесени инхибиращи и тонизирани параметри *средства срещу остеопорозата - НИМП, ЕФ с CaCl₂, общо УВО, антигравитационни упражнения, интерферентен ток (ИТ), НИЛЛ

4-ТА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ
1-ВА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ ЗА СТУДЕНТИ ПО МЕДИЦИНА

<p align="center"><i>ФИЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ И РЕХАБИЛИТАЦИЯ ПРИ СМЕСЕНА СЪЕДИНИТЕЛНОТЪКАННА БОЛЕСТ</i> проф. Т. Троев, д-м</p> <ul style="list-style-type: none"> при синдром на Рейно - при подостро и хронично протичане, без висцерализация; средства за стимулиране на микроциркулацията (ЕФ със съдоразширяващи медикаменти; термотерапия - частични вани на предмишниците при температура 37-38 градуса, парафин - изотермална температура) блокада на шийни симпатикус: ДД-блокада- DF-5 мин. при U променливо 50%, през ден; ИТ-блокада -100 Hz, 15 минути, двата електрода на ганглион стелатум, а другите два на пръстите; УЗ на шийни симпатикус - 0,4W/cm2, 6-8 минути, масажна яка Не се препоръчва прилагането на повече от един фактор за блокада на шийни симпатикусови възли. 	<p align="center"><i>ФИЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ И РЕХАБИЛИТАЦИЯ ПРИ СМЕСЕНА СЪЕДИНИТЕЛНОТЪКАННА БОЛЕСТ</i> проф. Т. Троев, д-м</p> <p>Балнеотерапия - при хронично протичане, СУЕ до 20 мм, без висцерализация, без кортикостероидна терапия, ХИБС, очни увреди. Има добър обезболяващ ефект, трофично и релаксиращо действие. Подходящи са радонови, сулфидни и хлоридно-натриеви води при изотермална температура.</p> <p>Пелоидотерапия - при хронично протичане и същите противопоказания. Много добър ефект при контрактури и трофични изменения. По митигирана методика.</p> <p>Физиопрофилактика - вторична, за предотвратяване на екзацербации: закапаване, при избягване на резки топлинни промени; дозирани хелио- и аеротерапия; климатотерапия; общи УВО</p>
<p align="center"><i>ФИЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ И РЕХАБИЛИТАЦИЯ ПРИ СМЕСЕНА СЪЕДИНИТЕЛНОТЪКАННА БОЛЕСТ</i> проф. Т. Троев, д-м</p> <p>Прогноза:</p> <p>Прогнозата е по-добра от тази при другите системни заболявания на съединителната тъкан. 10-годишната преживяемост е около 80%, но като цяло прогнозата зависи от това кои симптоми доминират. Пациенти с прояви на системна склероза и полимиозит имат по-лоша прогноза. Причини за летален изход са белодробната хипертония, бъбречна недостатъчност, ОМИ, перфорация на дебело черво, дисеминирана инфекция и мозъчна хеморагия. При някои пациенти се наблюдава дългогодишна ремисия, дори и без лечение.</p>	<p align="center"><i>ФИЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ И РЕХАБИЛИТАЦИЯ ПРИ СМЕСЕНА СЪЕДИНИТЕЛНОТЪКАННА БОЛЕСТ</i> проф. Т. Троев, д-м</p> <p>Заключение:</p> <p>Средствата и методите на физикалната медицина, макар и с недостатъчно проучен ефект от приложението им при синдрома на Шарп, намират своето място в лечението на това заболяване.</p> <p>Необходимо е добро прецизиране на използваните средства и преценка на противопоказанията за тяхното прилагане.</p>
<p align="center"><i>ФИЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ И РЕХАБИЛИТАЦИЯ ПРИ СМЕСЕНА СЪЕДИНИТЕЛНОТЪКАННА БОЛЕСТ</i> проф. Т. Троев, д-м</p> 	<p align="center"><i>ФИЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ И РЕХАБИЛИТАЦИЯ ПРИ СМЕСЕНА СЪЕДИНИТЕЛНОТЪКАННА БОЛЕСТ</i> проф. Т. Троев, д-м</p> <p>Случай от клиничната практика:</p> <p>Пациентка на КФР с диагноза Синдром на Шарп, поставена преди 5 години. Постъпва за лечение с оплаквания от оток, побледняване на пръстите на двете ръце, последвано от цианоза и болезнено зачервяване при излагане на студ; болки и лек оток на двете коленни стави, анемичен синдром. Болната е лекувана в Ревматологична клиника с умерена активност на процеса: СУЕ-40, левкоцити-10,6, фибриноген-5,2.</p>
<p align="center"><i>ФИЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ И РЕХАБИЛИТАЦИЯ ПРИ СМЕСЕНА СЪЕДИНИТЕЛНОТЪКАННА БОЛЕСТ</i> проф. Т. Троев, д-м</p> <p>Пациентката проведе лечение, включващо ДД-блокада на шийни симпатикус, редувана през ден с УЗ в същата област; масажна яка; ЛФК за горни крайници; фонофореза с Voltaren-emulgel на длани. На третата процедура пациентката се оплака от опресия в сърдечната област, тахикардия, екстрасистоли. След преценка на терапията, УЗ-блокада на шийни симпатикусови възли отпадна.</p> <p>При така проведен курс на лечение настъпи значимо подобрение в оплакванията. Болката в ставите се повлия, отокът и зачервяването в пръстите на ръцете чувствително намаляха.</p>	<p align="center"><i>ФИЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ И РЕХАБИЛИТАЦИЯ ПРИ СМЕСЕНА СЪЕДИНИТЕЛНОТЪКАННА БОЛЕСТ</i> проф. Т. Троев, д-м</p> <ul style="list-style-type: none"> Предвид на това, че въздействието е в областта на шийни симпатикус, препоръчваме при реализирането на процедурите да се проследява субективното състояние на пациента ежедневно. Предлагаме при ССТБ провеждането на 3 ФТР-курса (през 4 месеца) годишно с блокада на шийни симпатикус с един от изброените фактори.

Първично-хронична форма на полимиозит – повлияване с физикални фактори. Клиничен случай от практиката

Проф. Тройчо Троев,
д-р Христина Миланова, д-р Х. Макелова,
д-р М. Георгиева

- Патомунология:** В литературата са известни две групи антитела, които се изолират при това заболяване – миозит-специфични-МСА, и миозит-асоциирани-МАА. Към МСА се отнасят anti-Jo-1, anti-Mi2, anti-SRP антителата. Наличието на един или два типа антитела определя тежестта на клиниката и донакъде прогнозата за заболяването. Втората група се изолират от серума на пациенти с ПМ, когато клиниката се развива на фона на друго аутоимунно заболяване.
- Патологоанатомия:** Наблюдават се огнищни или дифузни клетъчни инфилтрати, съставени от лимфоцити и макрофаги. Те са разположени около мускулните фибри и малките кръвоносни съдове. В мускулните клетки се установяват дегенеративни промени, атрофия, nekrosis и деструкция на миофибрилите. Налице са интерстициална атрофия, фиброза както и прояви на регенерация на миофибрилите.
- Клиника:** Болестта често започва внезапно, след температурен стрес или инфекция и в рамките на няколко дни се развива пълната клиника. Бавно и подмолно се развиват само паранеопластичните ПМ – водещо в клиниката им е астенно-динамичният синдром. Често СРК е с нормални стойности, за разлика от завишените стойности при класическия ПМ. Основното в клиниката на ПМ е наличието на проксимална мускулна слабост. Болният не може да клява, да стоа от стол, да вдига ръцете. В тежките случаи връзът уива, гътането се затруднява, може да се явят проблеми с движението на гръдната клетка. Ако болестта е в контекста на друго аутоимунно заболяване, миозитът се регистрира по-късно. Поради акцент на симптоматиката върху прояви от страна на основното заболяване – нефрит, кардит, артрит.

Лечение

- Перорално** се назначават кортикостероиди – в началото във високи дози, като след овладяване на острия момент дозите се редуцират до минимални, поддържащи. При тежки случаи – **Метилпреднизолон** i.v. по схема. **Имуносупресори** се прилагат при рефрактерни на терапия с кортикостероиди случаи, при висока поддържаща доза КС, при противопоказания за лечение с КС – Methotrexate, Cyclosporine по схема.
- НСВС**
- Плазмафереза**
- терапия с имуновенин**

Изследвания, лечение

- От параклиниката:** ПКК – в норма, леко изразена левкоцитоза, нискостепенна хипоalbumинемия, СРК – 35.5 – завишена. Останалите биохимични показатели са в норма.
- ЕМГ – данни** за миогенна първична увреда на проксималните мускули на ръцете, както и полиневритна увреда на крайниците – сензомоторен тип – умерена степен. Данни за преднокоричева увреда на ниво L4-5, S1 – двустранно, диабетна полиневропатия.
- ЕКГ и ЕхоКГ** – данни за напреднала СН
- Офтальмологичен статус:** angioclerosis retinae hypertonica – 2-3 gr.
- Лечение:** медикаментозно лечение: Imiplovenin – 3 дни, по 20 амп. За 24 часа, i.v., пукс терапия, всеки месец, на поддържаща терапия за основното заболяване 4 пъти по 5 мг., медрол. Съпътстващата ССС симптоматика и диабетът са медикаментозно контролирани.

- Определение:** Полимиозит – дерматомиозит (ПМ-ДМ) принадлежи към групата на хроничните инфламаторни миопатии – група от възпалителни заболявания на мускулатурата с/без придържаващи кожни промени, с неизвестен причинител и аутоимунен характер.
- Епидемиология:** Заболяването може да възникне във всяка възраст, но най-вече между 30 – 50 години. Изключително е разпространено в САЩ. Среща се относително рядко – 0.5 – 0.4 случая на 1 млн. Популация. Спороадиезното чернокожи бери е 5:1:3:1. В по-голяма степен към заболяването са предразположени HLA – A – HLA – B8, DR3 – носителите.
- Етиология:** ПМ е имуно – медирано заболяване. Може да съществува самостоятелно или в контекста на друго аутоимунно заболяване – ревматоиден артрит – РА, системен лупус еритематозос – СЛЕ, прогресивна системна склероза – ПСС, синдром на Сигрен, склеродерма. ПМ може да бъде откритен в хода на развитието на един малоген процес – в контекста на паранеопластичен синдром. Често, появата на симптоматиката се асоциира с вирусна инфекция – Coxsackie virus B, Echo-virus, HTLV1, HIV, грипни вируси, аденовируси.
- Патогенеза:** При биопсия на мускулна тъкан, засегната от заболяването, се изолират Тс – клетки (цитотоксични Т – лимфоцити – CD8) лимфоцитите, заедно с макрофагите, първоначално засякат здрави мускулни фибри, обкръжават ги, отключват се цитолитични процеси по аутоимунен механизъм и мускулната клетка загива. Вирусите, спомогнати по-горе, вероятно директно атакуват мускулната клетка и унищожават съдържания ендотел. Освобождават се цитокини, които отключват абнормна експресия на МНС – главния комплекс на тъканната съвместимост и така заедно с мускулната деструкция. Генополучителен имунон отговор е насочен срещу мускуларни и цитоплазматични автоантигени. Установен е при 60 – 80% от пациентите с ПМ – ДМ.

Диагноза

- Диагностични критерии за ПМ:**
 - Проксимална мускулна слабост
 - Повишено серумно ниво на СРК или алдолаза
 - Мускулна болка (спонтанна или при натиск)
 - ЕМГ – данни за миогенна увреждане
 - Анти – Jo – 1 антитела
 - Артралгии или неструктурен артрит
 - Промяна на системно заболяване – температура над 37С, завишени стойности на СРК, високо СУЕ – над 20mm/h.
 - Хистологични данни за мускулно възпаление
- При наличие на поне четирите критерия от първи до осми, диагнозата ПМ е 95 – 98% сигурна.
- От лабораторните белези се наблюдават още: възпаление на фибриногена, умерена левкоцитоза, леко изразен анемия. Възможни са хипермиоглинемия, миоглобурия, позитивирание на МСА/МАА.

Диференциална диагноза

- Болести на съединителната тъкан – РА, СЛЕ, ПСС, ПАН, болест на Бечет, фибромиялгия
- Неврологични заболявания: мускулни дистрофии, дегенеративни заболявания – спинална мускулна атрофия, амiotрофична латерална склероза, черзно – мускулни заболявания – myasthenia gravis, периферни невропатии – диабетна, сирингомиелини (Гилеи болест), Неоплазми – паранеопластичен синдром
- Миопатии, свързани с медикаменти и интоксикации – алкохол, хлороквин, еналаприл, кортикостероиди, др. . .
- Метаболитни миопатии
- Гидрохорни заболявания – хипер – хиполипидемизъм, болест на Кшинг, болест на Адисон

- Оплакванията** на пациента датират от 1998 година. Съпроводени са с отпадналоост, лесна умора, предимно в проксималните групи на крайниците. От клиничния преглед и въз основа на мускулната биопсия е диагностициран ПМ – първично – хронична форма. Започнато е лечение с високи дози кортикостероиди, с постепенна редукция на дозите, но с непълен ефект. Две години по – късно, на фона на терапията с кортикостероиди започва диабет. От тогава е на постоянна терапия за диабет – НИЗЗД, втори тип. ПМ е бил лекуван и с имуносупресори по схема. От 2001 година системното прогресивно се влошава – силно затруднение в ДЕЖ. От лабораторията се установяват силно завишени стойности на СРК. 2002 година се отичат четири пристъпа на пароксизмална тахикардия. ЕМГ данни за вискоестепенно предсърдно мъждене. 2007 година – прекран обширен преден миокарден инфаркт. Съобщава за дългогодишна артериална хипертензия. Към настоящия момент се наблюдава тежка мускулна слабост в мускулите на раменен пояс и седиците, болки и отек в областта на глезенни стави. През април 2013 година – диагностицирана дискова болест.
- От локалния статус:** оглед – походка – щацаля, с едно помощно средство. Грбначен стълб – лека латерофлексия надясно – ретракция на паравертебрална мускулатура надясно. Въз основа на направената сапиметрия и ъглометрия – изразена хипотрофия на мускулите на брахиум и антебрахиум. Хипотрофия на лева бедрена мускулатура. Хипотрофия на глутеална мускулатура. Болка и отек в глезенните стави. ММТ за мускули на брахиум и антебрахиум – около 3, на мускули на бедро – около 3, на подбедрица – около 3.
- От общия неврологичен статус:** съхранени нормални рефлексии, липсват патологични рефлексии. Ласег – двустранно положителен. Точки на вале, в областта на L3 – 4 – 5, S1 – 2, двустранно +. Изтръпване с хипестезия в областта на planta pedis – дерматомна зона на n. plantaris lateralis, n. plantaris medialis, n. peroneus profundus.

Физиотерапевтична програма

- Предвид общото увредено състояние, на пациента не се предписва кинезитерапия – високи стойности на СРК и опасност от реактивация на патологичния аутоимунен процес в контекста на основното заболяване.
- Предвид болките в лумбален отдел, с иридиация по хода на n. ischiadicus – двустранно и хипестезията в областта на planta pedis, на пациента се изписва **електрофореза** с Nivalin 5mg/1ml, KI – надлъжна методика. Първи и втори ден – 15 мин, трети и осми ден – 18 мин, доза – 3.5 – 5 mA.
- Ултразвукова терапия** с Voltaren emulgel 1,168 – 0.4W/cm2, 2 MHz, 100% – лумбално паравертебрално, лабилен метод.
- Общият курс на лечение продължи 8 дни. 1) Nivalin се взеде транскутанно, двустранно плантарно, в рамките на проведения курс се отбеляза възвращане на чувствителността, подобри се плантарната флексия. Все още остава една лека хипестезия, по изразена в лявата крак. Използвахме метода на електрофореза, за да можем за относително кратко време, максимално да настим медикаментозно засегнатите тъкани, т.е. да създадем трайно подложно депо, от което медикаментът да продължи да се извършва известен период след края на курса. Успяхме да подобрим периферното кръвоснабдяване и да обездобим кръстната зона. При сила на тока 3.5 – 5 mA отнеохме добра активна хиперемия в областта на катода.
- С УФ – купирахме болката в кръста в рамките на проведения курс. Остана едно усещане за тежест в кръста и лека болезненост – предимно в областта на сакроилиачните стави. Освен локалния ефект, който се отече, очакваме и по – късен, рефлекторен ефект, който да подпомогне медикаментозната терапия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- » Избраните процедури имаха кумулативен ефект – на пациента се осигури добро ниво на аналгезия в проблемната област. Подобрене отчетохме и по отношение на сетивността. Подобри се и периферното кръвоснабдяване.
- » В рамките на проведения курс отчетохме значителна редукция на отпадната симптоматика (сетивно-моторна) и на болковия синдром.
- » След купиране на болката, отчетохме увеличение на обема на движение в коленни и в тазобедрени стави (колянна става: начален обем: 55–0–110; краен обем: 75–0–180; тазобедрена става: начален обем: 75–0–30; краен обем: 80–0–45)
- » Намаля болката и отока в глезенна става

Сесия 4

Първични имунодефицити – експертни центрове в България

Модератори: Проф. Елисавета Наумова
Проф. Мариана Мурджева

- Първични имунни дефицити в България – експертни центрове и регистър
Е. Наумова, М. Мурджева, М. Балева, Н. Гешева, П. Переновска, Г. Петрова, М. Спасова, А. Михайлова, С. Михайлова
- Първични имунни дефицити – експертна дейност за диагностика и лечение в УМБАЛ „Св. Георги“
М. Мурджева, М. Спасова, М. Бошева, Х. Бурнусузов, С. Дерменджиев, Т. Попова, П. Гарджева
- Имунизации при имунодефицити
М. Балева, С. Михайлова, Н. Гешева, С. Лесичкова, Е. Наумова
- Автоинфламаторни синдроми – отвъд хоризонта на познатото
Б. Върбанова

**Първични имунни дефицити
в България –
експертни центрове и регистър**

Проф. Елисавета Наумова

Решения на Кръгла маса

**“Първичните имунодефицити - редки болести във
фокуса на имунологичните експертни центрове”**

**3-та Национална Конференция по редки болести
септември, 2012, Пловдив**

- Утвърдиха се алгоритмите за диагностика и лечение на ПИД
- Прие се концепция за изграждане на експертни центрове по ПИД в РБългария
- Подновяване на контактите с НЗОК и МЗ във връзка с приемане на КЛП “ПИД” и реиндустриране на някои лекарствени продукти за терапия на ПИД
- Да се състави и издаде наръчник за ПИД



След 3-тата Национална конференция по редки болести в Пловдив през 2012г.

- Българската Асоциация по Клинична имунология насочи усилията си към подобряване възможностите за диагностика и лечение на първичните имунодефицити в страната като най-значими имунологично-медицирени редки болести.
- Основните постижения във връзка с това през изминалата година са две:
- 1/включване на клинична пътека № 306 „Лечение на доказани ПИД” в Постановление №5 на МЗ от 10.01.2013г.
- 2/стартиране на дейностите по отпускане на лекарства от НЗОК по Наредба 38 за лечение на първичните имунодефицити в извънболничната помощ от м.март т.г.

Сформираха се на функционален принцип два Експертни центъра в Университетските болници „Александровска” в София и „Св. Георги” в Пловдив

- Болни с вродени дефицити преминават на периодично лечение в стационара на Клиниката по имунология и Клиниката по детски болести при УМБАЛ „Александровска” и Клиниката по Детски болести на УМБАЛ „Св. Георги”.
- Увеличиха се възможностите за подобряване на имунологичната диагностика на ПИД чрез въвеждане на нови тестове.
- Създадоха се специализирани комисии с участието на имунологи, педиатри, алергоголези, оториноларингоголези и други за изписване на извънболнична заместителна терапия с имуноглобулини (интравенозен и субкутанен) и С1-естеразен инхибитор (регистрирани два препарата).

Регистрирани 10 нови пациенти с ПИД от
01.01.2013

Диагноза	Брой пациенти
АТ	2
22q делеционен синдром	1
SCID	1
Селективен IgA дефицит	2
CVID	1
Имунен дефицит- неуточнен	1
Nijmegen breakage syndrom	2

Регистрирани с ПИД пациенти - общ брой=123

Нозологична единица	Брой пациенти	Лечебно заведение, където е поставена диагнозата
Дефицит с преобладаващо засягане на антителовата продукция		
XLA	3	УМБАЛ “Св. Георги” гр. Пловдив, УМБАЛСМ “Пирогов”;
Преходна хипогамаглобулинемия	1	
Селективен дефицит на имуноглобулиновите изотипове IgA IgG	7 1	УМБАЛ “Св. Георги” гр. Пловдив, УМБАЛ “Александровска” гр. София, МБАЛ “Токуда Болница София”
Неуточнена хипогамаглобулинемия	3	УМБАЛ “Св. Георги” гр. Пловдив
Общ вариабелен имунодефицит	12	УМБАЛ “Александровска” гр. София, УМБАЛ “Св. Георги” гр. Пловдив
Дефицит на регулаторните протеини на системата на комплемента		
Дефицит на С1 инхибитор	75	
Синдром на периодичната треска		
PFAPA	1	УМБАЛ “Александровска” гр. София

Регистрирани с ПИД пациенти

Нозологична единица	Брой пациенти	Лечебно заведение, където е поставена диагнозата
Комбиниран В и Т клетъчен имунодефицит		
Тежък комбиниран имунодефицит без Т и В клетки	3 / 2 починали/	УМБАЛ “Александровска” гр. София
МНС клас II дефицит	1	УМБАЛ “Александровска” гр. София
Синдром на Omenn	2	УМБАЛ “Св. Георги” гр. Пловдив
Дефект във Фагоцитната функция		
Дефект на левкоцитната адхезия	1	УМБАЛ “Александровска” гр. София
Други добре дефинирани имунодефицитни синдроми		
22q11.2 делеционен синдром	3	НКБ, СБАЛДБ, УМБАЛ “Александровска” гр. София
Хипер IgE синдром	2	УМБАЛ “Александровска” гр. София
Синдроми асоциирани с ДНК счупвания		
АТ	5	УМБАЛ “Александровска” гр. София
Nijmegen breakage syndrom	2	СБАЛДБ гр. София
Имунодефицит - неуточнен	1	УМБАЛ “Александровска” гр. София

**Пациенти хоспитализирани в Клиника по клинична имунология на УМБАЛ “Александровска” ЕАД по клинична пътека № 306
“Лечение на доказани първични имунодефицити” за периода 29.03.2013 - 07.08.2013**

Преминали през стационара пациенти с диагноза D80.1

Обикновена променлива агамаглобулинемия

Общо – 8 пациента

Мъже – 3 пациента

Жени – 5 пациента

Брой хоспитализации- 22

1 пациент – 5 хоспитализации

1 пациент – 4 хоспитализации

3 пациента – 3 хоспитализации

1 пациента – 2 хоспитализации

2-пациента – 1 хоспитализация




Пациенти хоспитализирани в Кликата по детски болести на УМБАЛ "Александровска" ЕАД по клинична пътека № 306
"Лечение на доказани първични имунодефицити" за периода 29.03.2013 - 07.08.2013

Преминали през стационара пациенти
 Общо – 2 пациента

Момиче на 7 м. възраст, с диагноза ТКИД, насочено за ТР на ХСК в Италия;


Момиче на 8 г. Възраст, с имунен дефицит неуточнен.



Пациенти на които са издадени протоколи за безплатно получаване на гамаглобулин от УМБАЛ "Александровска" ЕАД в периода 29.03.2013 - 10.09.2013

Гамаглобулин за интравенозно приложение на 8 пациенти;

Гамаглобулин за подкожно приложение на 1 пациент.



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

- Immunologists from all Jeffrey Modell Diagnostic and Research Centers were brought together by the Jeffrey Modell Foundation for a three day Global Summit in Berlin, Germany. The physician-experts represent the world's leadership and are authorities in the diagnosis, treatment and management of Primary Immunodeficiencies. At the conclusion of the Symposium, the physicians agreed to the following guiding principles:
- Whereas infants born with Severe Combined Immune Deficiency (SCID) as well as related T cell Lymphopenia, suffer from serious, life threatening infections, and will likely not survive their first year of life without curative stem cell transplantation;
- Whereas the condition can be detected by a simple screen using the same Guthrie dried blood spot samples already collected from newborns.
- Whereas the TREC Assay will provide earliest possible identification before irreversible organ damage or death, and will allow children the chance to grow up and lead a normal life;
- Whereas additional laboratory methods are still being developed, but, the current method of screening using the TREC Assay has the specificity and sensitivity to accurately identify affected newborns, with better than 99% accuracy;
- Whereas the U.S. Secretary of Health and Human Services recommended that ALL newborns be screened for SCID and related T cell Lymphopenia, characterizing SCID screening using the TREC Assay as "The National Standard for Newborn Screening Programs";
- Whereas there are established, dedicated, and specialized treatment centers for affected patients to be managed and receive care;
- Whereas the cost of the screen is \$4-5 per infant, and more than 2.5 million babies have already been screened. To date, the incidence of this condition has ranged from 1:35,000 to 1:60,000 of all newborns;
- Resolved by the undersigned, calling for the immediate implementation of TRECs screening in order to identify, treat and cure newborn babies born with SCID and related T cell Lymphopenia;
- Resolved by the undersigned, calling for continuing encouragement and support of physician education and public awareness relating to all 200 Primary Immunodeficiency disorders. This program has generated a 28% increase in identified patients worldwide over the past 18 months, and includes activities in connection with World Primary Immunodeficiency Week (WPIW) that takes place annually throughout the world during the last week in April.

PROJECT 2004-2014
 First announcement of the
100th J Project Meeting

12-15 March 2014
 Concorde De Luxe Resort
 Lara, Antalya, Turkey

UPDATE ON PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DISORDERS
THE PAST 10 YEARS AND THE NEXT DECADE OF THE J PROJECT

Announcement of a declaration for all PID patients
ANTALYA: Mediterranean culture, historical and artistic richness, lovely weather, tasty gastronomy and very accessible from all continents.
 Golden sponsor: Biotest AG, Dreieich, Germany
 Meeting organizer: Convention Budapest Kft., Hungary
 Further information: Zsuzsa Horvath, Debrecen, Hungary (hzsus86@gmail.com)

PROJECT
The Antalya Declaration 2014

- Primary immunodeficiency (PID) disorders represent a major and growing health problem at all ages worldwide. They may cause severe, life-threatening infections and death in early childhood or prolonged, recurrent infections starting at any age. It threatens at least 1 in 1000 individuals in all countries.
- Over the past 10 years much has been accomplished in Central and Eastern Europe (CEE) under the J PROJECT program aimed at increasing awareness and physician education. However, even more remained to be done to achieve the goals outlined in 2004. In the meantime unprecedented increased in understating clinical, immunological and genetic features of PIDs has been witnessed and number of diseases exceeded 250 and more than 200 disease-causing PID genes have been described.
- PID expert representatives of the J PROJECT, government health officials and patients' group leaders of ECE countries met in Lara, Antalya, Turkey on 12-15 March, 2014. They unanimously agreed on the following recommendations and urged their presentation and approval in ECE countries and elsewhere throughout the world for implementation.
- National governments and health departments should hold high responsibility and should support healthcare providers in order to diagnose and treat PID disorders early in life in order to achieve reduction of the heavy burden of diseases and death. Specific plans and programs for the prevention, diagnosis and treatment of PID disorders and their infectious and non-infectious complications like cancer, inflammatory and autoimmune diseases and allergy should be formulated at national and regional levels. Such programs should be executed in partnership between professional organizations, patient groups and healthcare providers.

The Antalya Declaration 2014 is calling for urgent and decisive action and should be signed by all countries in ECE and possibly elsewhere.

- The Antalya Declaration 2014 calls for prompt and effective action to apply current knowledge in the diagnosis and treatment of PID patients so that their quality of life would greatly improve. To this end the following five objectives should be targeted and fulfilled by the end of 2014:
- **Early diagnosis** of all the known PID diseases including genetic sequencing must be assured at PID Centers equipped with appropriate facilities and human resources. Diagnosed PID patients must be registered in national and international data bases.
- **Adequate treatment**, in particular immunoglobulin replacement and hematopoietic stem cell transplantation, must be available for PID patients.
- **PID research** must be preferred by funding agencies and sponsoring companies.
- **Education** of medical students and other healthcare professionals should be implemented in the curriculum in order to cover PID diseases as an emerging and growing field of clinical medicine. Continuing medical education of practicing physicians in hospitals and primary care must be implemented.
- **Public awareness** must be performed by using the media, internet, schools, churches, civil groups, especially during the World Primary Immunodeficiency Week (WPIW) in the last week of April each year.
- **The above mentioned recommendations should be endorsed by national health departments, PID professional societies and patients' groups.**

Основни предизвикателства

- Ранно откриване на пациенти с ПИД
 - TREC скрининг на новородените за ТКИД и Т клетъчна лимфопения
 - включване на ПИД в националната стратегия за профилактика на болестите;
- Разширяване достъпа на ПИД пациентите за лечение и в други университетски центрове;
- Прилагане и на други разрешени за употреба терапевтични средства в страната.

Привличането на вниманието

на обществото, общопрактикуващите лекари и специалистите хематолози, педиатри, клинични имунолози, отоларинголози, алерголози и др., както и НЗОК, МЗ и други институции е изключително важно за подобряване на диагнозата, ранното откриване и подобряване достъпа до адекватна терапия на децата и възрастните с ПИД, чиято прогноза в минало е била песимистична.



Промотивна и обучителна дейност

Издаване на монография-наръчник за ПИД от БАКИ на основата на изработен консенсусен алгоритъм за диагностично и терапевтично поведение на ПИД с цел предоставяне на ОПЛ, имунолози, педиатри и други специалисти.



Първични имунни дефицити – експертна дейност за диагностика и лечение в УМБАЛ „Св. Георги”

Проф. Мариана Мурджева

Основа на експертната дейност в УМБАЛ “Св. Георги”- Пловдив за диагностика и лечение на ПИД

- Решения на 3-та Национална конференция по редки болести, септ.2012г. - Пловдив, за създаване на ЕЦ
- Клинична пътека № 306
 - „Лечение на доказани ПИД”
 - в Постановление № 5 на МЗ от 10.01. 2013г.
- Изисквания на НЗОК за провеждането на заместителна терапия за наследствени имунодефицитни състояния в извънболничната помощ от м.март т.г.



Хоспитализирани болни в Клиника по Педиатрия и Мед. генетика на УМБАЛ „Св. Георги”- Пловдив по КП 306 “Лечение на доказани ПИД”

период 29.03.- 10.09.2013г.

Диагноза ↓	Пациенти	Брой хоспитализации
D80.0 - Bruton	1 ♂	1
D80.1 - CVID	1 ♀	2
D80.3 – IgG1 ID	1 ♂	5
D 81.8 – Omenn	1 ♂	4
D80.0 - AP hypolg	1 ♀	2
D71 - CGD	1 ♂	1
Общо	6	15

Хоспитализирани болни в Клиника по Педиатрия и Мед. генетика на УМБАЛ „Св. Георги”-Пловдив за субституираща терапия по КП 306

пациент	пол	възраст (год.)	брой хоспитализации	Лечение
EGI	M	10	1	Octagam 10g
SZT	F	7	1	Octagam 10g
VIV	M	8	5	Octagam 10g
GNN	M	5	4	Octagam 5 g
DIP	F	4	2	Octagam 3.5 g

Дейност в МБАЛ „Св. Георги”-Пловдив по изисквания на НЗОК за заместителна терапия в извън болничната помощ

- Създаде се Специализирана експертна комисия със заповед на Изп. директор на УМБАЛ “Св. Георги”- Пловдив:
 - проф. д-р М. Бошева, педиатър
 - проф. д-р М. Мурджева, кл. имунолог
 - доц. д-р М. Спасова, педиатър
 - д-р С. Дерменджиев, алерголог



Дейност в МБАЛ „Св. Георги”-Пловдив по изисквания на НЗОК за заместителна терапия в извън болничната помощ

- Уточниха се:
 - пациентите, подлежащи на заместителна терапия и
 - критериите за започване и продължаването ѝ;
- Изготвиха се етапни епикризи и експертни становища за пациентите; актуализираха се изследванията им;
- Издадоха се протоколи за изписване на s.c. Ig и C1-INH за субституция в извънболничната помощ:
 - 2 деца с Дг Синдром на Омен и Дефицит на подклас IgG1 - с Gamma globin
 - 5 възрастни с Дг HAE - с Conestat alfa



Дейност в МБАЛ „Св. Георги”-Пловдив във връзка с изисквания на НЗОК за заместителна терапия в извън болничната помощ

- Проведе се обучение на пациенти и родители
 - за провеждане на терапия
 - със субкутанен гамаглобулин
 - в Клиниката по педиатрия и мед. генетика
- Експерти от УМБАЛ “Св. Георги”-Пловдив (педиатър и кл. имунолог) участваха в семинар за ПИД на 13-14.06.2013г. в Букурещ



Пациенти с доказан HAE тип I (D 84.1) в Пловдивски регион с индикации за субституираща терапия в извънболнична помощ

пациент	пол	възраст	C1 инх Ar*	C1 инх функц. **	C4 ***	CH50****
И.П.	ж	44г	< 38 mg/l	14%	<0.077 g/l	48.2 U/ml
П.П.	м	67г	38 mg/l	<10%	0.077 g/l	24.8 U/ml
М.П.	ж	43г	38 mg/l	<10%	<0.077 g/l	41.5 U/ml
В.К.	ж	67г	53.8 mg/l	<10%	<0.077 g/l	10 U/ml
С.А	м	39г	60 mg/l	<10%	0.057 g/l	9.1 U/ml

Рефер. граници:
* C1 Инх-Аг 195-345 mg/l
** C1 Инх-функц. 70-130%
*** C4 0.122-0.495 g/l
****CH50 79-187 U/ml



Експертна дейност за ПИД-преимущества и проблеми




- регламентирани са основните диагностични и лечебни процедури за ПИД
- Уточнени са обема и цената на извършваните дейности в помощ на лечението на ПИД:
 - Клинична пътека – 2 годишно, ед. цена – 2139 лв.
- Рестрикции на КП 306:
 - ограничен достъпа на възрастни за обслужване по КП 306 УМБАЛ "Св. Георги"- Пловдив
 - ниска цена на КП за някои алтернативни субституиращи препарати
 - възможност за въвеждане на КП процедура (12 или 24ч) за ПИД?
- Лимитирана възможност за проследяване процедурата на лечение извън стационара

Експертна дейност за ПИД-преимущества и проблеми



- възможност за достъп на стационарно и извънболнично лечение на болните
- Нужда от повишаване на квалификацията на доболнични специалисти за ранна диагноза, профилактика и терапия
- Необходимост от задълбочени проучвания за развитието на ефективност и безопасност към субституиращите препарати
- заедно с диагностичните процедури в НЗОК се увеличават възможностите за диагностика на ПИД
- Реимбурсиране на други изследвания от НЗОК

Политика на трансгранично национално сътрудничество- предизвикателства и задачи на ЕЦ по ПИД



Предоставяне на надеждна информация на пациентите относно достъпа и възстановяването на разходи за здравно обслужване в друга страна от ЕС*


Гарантиране на по-тясно сътрудничество между страните от ЕС в интерес на пациентите.

Премахване на продължилата с години правна несигурност. Новите правила установяват баланс между поддържането на устойчивостта на здравните системи и защитата на правата на пациентите да търсят лечение в чужбина.

Законодателство на ЕС: [Директива 2011/24/ЕС за правата на пациентите при трансгранично здравно обслужване](#)

Страните от ЕС трябва да приемат национални закони за прилагане на директивата до 26.10. 2013 г.

Експертна дейност за ПИД-преимущества и проблеми



- Ad narrandum, non ad probandum (за да разкажем, не за да докажем...)

Имунизации при имунодефицити

Проф. Марта Балева



Предистория

- Причината да представим въпроса за имунизирането при пациенти с първични имунни дефицити е момиче на 6 месеца с VCG-ит. Установен е ТЕЖЪК КОМБИНИРАН ИМУНЕН ДЕФИЦИТ.

- **ВАКСИНАЦИЯ** – процес, при който се цели постигането на повишена резистентност (невъзприемчивост) към даден инфекциозен агент чрез поставяне на ваксина
- **ИМУНИЗАЦИЯ** – тип на интервенцията (активна или пасивна)



Ваксини – основни принципи на действие

- Стимулира се имунния отговор
- Има вторичен имунен отговор
- Иmunният отговор е специфичен
- Образуват се клетки на имунната памет



Ваксини - класификация

- А
- Живи (атеноириани)
 - Убити (инактивириани)
 - Токсоиди
- Б
- Полизахаридни
 - Конюгати
 - С адювант



Пасивен имунитет

- В индивида се въвеждат антитела (имуноглобулини) от други източници, които са ги произвели. Ефектът се проявява веднага, но за кратък период. Сега този метод се прилага по-рядко.
- Преминаване на антитела през плацентата или кърмата









Пасивен имунитет

- Индикации:
- Наличие на експозиция или очаквана експозиция в близко бъдеще
 - Липса на ваксина или липса на време за прилагане
 - Съпътстваща болест, която не позволява приложението на ваксини
- Примери: IVIG при първични имунни дефицити, противобесен серум след експозиция, VZ Ig – постекспозиционна профилактика при висок риск, CMV Ig – пасивна имунизация при пациенти след бъбречна трансплантация



Пасивен имунитет

- Странични ефекти:
- Серумна болест, анафилаксия
 - Демиелинизираща енцефалопатия
 - Нежелани ефекти при наличие на селективен IgA дефицит
 - Пренос на инфекциозна болест

 <h3>Активен имунитет</h3> <p>При прилагането на ваксини индивидите произвеждат собствени антитела. Ефектът се появява по-късно, но е дългосрочен</p> <ul style="list-style-type: none">• Антитела, произведени след инфекциозна болест (морбили)	 <h3>Активен имунитет</h3> <p>Особености при ваксиниране на болни с имунен дефицит</p> <ul style="list-style-type: none">• Относителна липса на отговор при прилагане на убити ваксини или антигенни фракции• Контраиндикация за прилагане на живи ваксини
 <h3>Ваксиниране при имунен дефицит</h3> <p>X-свързана агамаглобулинемия</p> <p>CVID</p> <ul style="list-style-type: none">• спорна ефикасност при ваксини, продуциращи автоантитела, живите ваксини са контраиндирани. <p>Тежък комбиниран имунен дефицит</p> <ul style="list-style-type: none">• спорна ефикасност при ваксини, продуциращи хуморален и клетъчен имунен отговор, живите ваксини са контраиндирани <p>ИГА дефицит</p> <ul style="list-style-type: none">• Убити и живи ваксини са ефективни, живите вирусни и бактериални ваксини са вероятно безопасни, предпочитат се инактивирани вирусни ваксини <p>Хронична грануломатозна болест</p> <ul style="list-style-type: none">• Убити и живи вирусни ваксини са ефективни и безопасни, живите бактериални ваксини (BCG) са противопоказани <p>Аспления</p> <ul style="list-style-type: none">• Убити и живи вирусни ваксини са ефективни и безопасни <p>Дефекти в комплемента</p> <ul style="list-style-type: none">• Убити и живи вирусни ваксини са ефективни и безопасни• Менингококовата ваксина се препоръчва при дефицит в крайните компоненти на комплемента	 <h3>Други препоръки</h3> <ul style="list-style-type: none">• Живите ваксини се избягват, особено при T-клетъчни дефицити• Интерпретацията на антитялов отговор е сложна, но T-клетките могат да отговорят• Ваксините са по-малко ефикасни при пациенти на които се провежда интравенозна имуноглобулинова терапия• Ако на пациента е препоръчана инактивирана полиоваксина, на сиблингите се прилага същата (не жива)• Ваксина срещу морбили, заушка и рубеола се прилага на сиблингите и е силно препоръчителна• Пациентите трябва да избягват контакт с индивиди, ваксинирани с жива полиомиелитна ваксина за 6 МЕСЕЦА
 <h3>Други препоръки</h3> <p>Сериозни усложнения:</p> <p>При B-клетъчни дефицити:</p> <ul style="list-style-type: none">• При прилагането на BCG – генерализирана инфекция, 100 % смъртност• Морбили – пневмония, енцефалит, смърт• Паротит, морбили, рубеола (MMR) – трябва да се вземе индивидуално решение поради висок риск от усложнения• Орална полиомиелитна ваксина – контраиндикация <p>При T-клетъчни дефицити</p> <ul style="list-style-type: none">• Не се прилагат живи атеноирани ваксини. В случай на грешка да се приложи специфичен имуноглобулин <p>Усложнения, свързани с прилагането на BCG ваксина при имунокомпрометирани индивиди</p> <ul style="list-style-type: none">• Регионална болест - Персистираща улцерация, абсцес, фистула, или лимфаденопатия в района на инокулация• Екстрарегионална локализирана болест - остент или кожен абсцес извън района на инокулация• Дисеминирана болест - фебрилитет, загуба на тегло, анемия и смърт. Идентифициран BCG в култура или биохимичен метод.• Други BCG синдроми – келоид, увент	 <h3>Какво ни предстои?</h3> <p>В САЩ и някои европейски страни на новородените се провежда скрининг за наличие на тежки комбинирани имунни дефицити преди прилагане на ваксини</p> <p>Въпросът за ваксинирането при пациенти с първични имунни дефицити трябва да се разгледа и у нас. Необходим е консенсус и изработване на алгоритми от широк кръг специалисти – клинични имунолози, педиатри, инфекционисти, микробиолози, вирусолози и др.</p>

Автоинфламаторни синдроми – отвъд хоризонта на познатото

Доц. Боряна Върбанова



Автоимунитет vs Автоинфламация

	Автоинфламаторни заболявания	Автоимунни заболявания
	Активация на неспецифичния имунен отговор	Активация на специфичния имунен отговор
Фактори определящи проявите на заболяване	Локални тъканни фактори в предразположени места: травма, некроза, механични фактори, бактерии или техни компоненти	Процеси в първичните и вторични лимфоидни тъкани и костния мозък
Клетъчна основа	Експресия определена от клетки на неспецифичния имунен отговор, вкл. неутрофили, макрофаги и неимунни клетки.	Експресия определена от фактори определящи B- и T-клетъчната активност.
Имунологична основа	Нарушение на функциите на неспецифичния имунен отговор вкл. нарушения на сигнални функции на проинфламаторни цитокини, локални тъканни нарушения и др. Генетични мутации засягат тези клетки и молекули	Нарушения на механизми на специфичния имунен отговор- автоантитела и специфични T- лимфоцити Генетични мутации засягат тези клетки или тимусната селекция.

Моногенни автоинфламаторни синдроми с периодични трески

- Всички са редки
- Наследствени
- Най често с дебют в детската възраст
- Типични клинични прояви: **температура, обрив, артрит, серозит** и др.
- Придружени от лабораторни данни за изразено възпаление
- Отделните заболявания имат специфични симптоми

Възпаление

Локализиран (или генерализиран) защитен отговор с цел отстраняване на увреждащ фактор или увредена тъкан.

Включва серия от комплексни реакции водещи до:

- Дилатация на съдове, увеличен кръвоток и пропускливост
- Ексудация на течности, вкл. плазмени протеини
- Левкоцитна миграция на мястото на възпалението
- Участие на каскада от про-инфламаторни молекули и рецептори

Дефиниция на автоинфламация

- Автоагресивно възпаление, където **локалните** фактори на местата предразположени към заболяване водят до активация на **неспецифичния (innate) имунен отговор**.
- Свързано е с **активация на макрофаги и неутрофили** и води до **таргетна тъканна увреда**.
- Различни механизми от тези на автоимунитета- **липса на автоантитела и антиген-специфични T- лимфоцити**

Развитие на концепцията за автоинфламация

- Проучванията на наследствените периодични трески (FMF, TRAPS, HIDS и др.) довежда до откритието на **мутации в TNF α – рецептора** и нарушения в пътята на **неспецифичния имунен отговор** като **абнормна сигнална функция на ключови цитокинови пътища - на TNF и IL-1 β** .
- **Липсата на автоимунни механизми** в патогенезата на тези заболявания води до предложението от Daniel Kastner на термина **автоинфламация**.
- Този термин първоначално се отнася за **моногенни заболявания протичащи с периодични трески**.
- Jérôme Galon и сътр. предлагат и полигенните **заболявания с подобни клинични симптоми и липса на антитела или HLA-асоциации да се наричат автоинфламаторни**.

Disease*	Gene	Protein	Inheritance pattern	Clinical features
Familial Mediterranean fever (FMF)	MEFV	Pyrin	Autosomal recessive or gene-dosage-dependent autosomal dominant	Periodic fevers (lasting 3-7 days), serositis, arthritis
Tumour necrosis factor-associated periodic syndrome (TRAPS)	TNFRSF1A	Tumour necrosis factor receptor 1	Autosomal dominant with dependence on the wild-type allele	Periodic fevers (lasting 1-6 weeks), serositis, rash, episcleritis
Hyper IgD syndrome	MVK	Mevalonate kinase	Autosomal recessive	Periodic fevers (lasting 3-7 days), non-destructive arthritis, lymphadenopathy, vasculitic skin lesions
Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS, MWS and NEMO3)	NLRP3	NLRP3	Autosomal dominant	Cold-induced autoinflammation, ocular inflammation, fevers, sterile meningitis, bone lesions
Blau syndrome*	NOD2	NOD2	Autosomal dominant	Oronulomatous dermatitis, uveitis, arthritis
PAPA syndrome	PSTPIP1	PSTPIP1	Autosomal dominant	Pyogenic arthritis, pyoderma, granuloma, acne
Deficiency of IL-1 receptor antagonist (DIRA)	IL1RN	IL-1 receptor antagonist	Autosomal recessive	Fever, pustular skin rash, osteolytic bone lesions
Deficiency of IL-36 receptor antagonist (DIRA)	IL36RN	IL-36 receptor antagonist	Autosomal recessive	Generalized pustular psoriasis
Familial psoriasis (PSORS2) and CARD14-mediated pustular psoriasis (CANFS)	CARD14	Caspase-recruitment domain-containing protein 14	Autosomal dominant	Familial psoriasis and psoriatic arthritis; de novo mutation in early-onset generalized pustular psoriasis
CANDLE syndrome, Malajou-Nahimura syndrome and JMP syndrome	PSMB8	PSMB8 immunoproteasome subunit	Autosomal recessive	Lipodystrophy and multi-organ inflammation

The genes of autoinflammatory diseases

CAPS	cryopyrin
FMF	pyrin
Crohn	CARD15/NOD2
Blau	CARD 15/NOD2
TRAPS	TNF receptor
PAPA	CD2BP1/PSTPIP
HIDS	Mevalonate kinase

Hall et al. (2003) Curr Opin Rheum. 15:61-69
Shenkin et al. (2005) Arch Derm. 141: 242-247

Патогенетични механизми

- Заедно тези гени играят критична роля в регулацията на неспецифичния (вроден) имунитет.
- **Пиринът и криопиринът** са включени в регулацията на IL-1 β и влияят върху активността на NF каппа B.
- **Card15/NOD2** има общи домени с криопирин и повишава реактивността към интрацелуларни бактерии. Card15/NOD2 мутации са установени при болест на Crohn.
- PSTPIP1 (мутантен при PAPA) реагира с пирин и регулира неспецифичния имуен отговор.

Инфлазомата - сензор за възпалителни стимули

Молекулярна патофизиология на автоинфламаторните синдроми

- Първоначалното определение на Kastner се отнася за FMF, CAPS и TRAPS
- Понастоящем са дефинирани 6 категории

 1. Нарушения в активацията на IL-1 β (инфлазомопатии)
 2. Нарушения в активацията на NF- κ B
 3. Нарушения в конформационната структура на молекули – AS, TRAPS
 4. Нарушения в регулацията на комплемента
 5. Нарушения в цитокиновата сигнализация
 6. Синдром на активираните макрофаги

Kastner DL et al. Ann Rev Immunol 2009

Периодичната болест (FMF) е прототип и най-честия автоинфламаторен синдром

Periodic disease; a probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia.

Reimann HA. J Am Med Assoc. 1948 Jan 24;136(4):239-44.

Familial Mediterranean fever.

Heller H, Kariv J, Stetf L, Schar E. Harefuah. 1959 Mar; 1,48(5):91-4.

FMF

- Най- честото моногенно автоинфламаторно заболяване
- Начало преди 10 год. възраст при 80%
- Доминантно унаследяване на мутация MEFV в 16 хромозома
- Кодира **pyrin**, супресор на IL-1
- Повече от 100 известни мутации
- Клинична картина- фебрилни епизоди 1-4 дни, артрит, серозити, обриви
- Пристъпите преминават спонтанно
- Амилоидоза 5 до 40%
- При голяма част от болните лечението с колхицин предотвратява атаките и амилоидоза

Криопиринопатии

Струрутин associated periodic syndromes (CAPS)

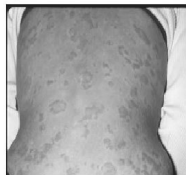
CIAS1/ NALP1/NLRP-3/PYPAF1

FCAS/FCU Фамилна студова уртикария

- Начало – под 6 месечна възраст
- Пристъпи- 8 часа след **генерализирана** студова експозиция. Локалната не предизвиква реакция, за разлика от студовата уртикария.
- Продължителност на епизодите- 24 часа
- Температура, профузно изпотяване
- Уртикариален обрив- сърбящ и парещ (неутрофилна инфилтрация)
- Полиартралгия и миалгия (без артрит)
- Конюнктивит
- Главоболие, Гадене
- Острофазова реакция
- Няма мастоцити, нормални мастоцитни медиатори- хистамин, триптаза, не се установяват криоглобулини

Muckle-Wells syndrome

- Триада – уртикария, глухота, амилоидоза
- Начало- юношеска възраст
- Пристъпите траят 24-28 часа
- Температура
- Уртикариален обрив по торса и крайниците
- Прогресивно намаление на слуха
- Артралгии, миалгии
- Генерализирана лимфаденопатия
- Рядко серозити
- Острофазова реакция – често персистира и през асимптоматичните епизоди
- Амилоидоза



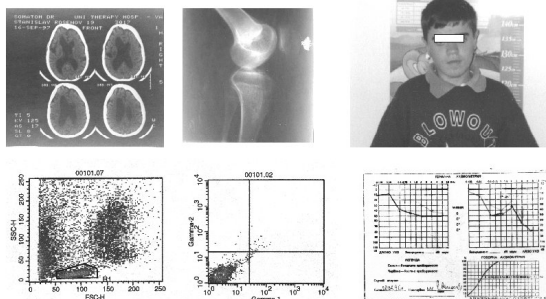
MWS/FCAS

Muckle, 1979; Mirault *et al.*, 2006

CINCA/NOMID

- Начало- от периода на новороденото
- Уртикариален обрив
- Температура
- Периферна лимфаденопатия
- ЦНС- асептичен менингит, хидроцефалия, ментална ретардация
- Сензорневрална слухова загуба
- Атрофия на оптичния нерв
- Хроничен артрит
- Диморфични белези
- Острофазова реакция, левкоцитоза, анемия
- Възпалителната активност персистира- няма пристъпи
- Амилоидоза

NOMID/CINCA



TRAPS

- Мутация на TNFR1
- Начало- от първата година до 53г.
- Пристъпите продължават седмици
- Честота на пристъпите- 2-6 годишно
- Температура
- Мигрираща миалгия с надлежащи еритемни (еризипелоподобни) плаки- моноцитен фасциит. Лезиите са много болезнени, с центрифугална миграция.
- Артралгии, рядко артрит- големи стави
- Коремна болка- серозит, води до адхезии, ненужни операции
- Очно засягане- конюнктивит, увеит, ирит
- По- редки симптоми- плеврални изливи, скротален оток
- Острофазова реакция , неутрофилия, анемия, тромбоцитоза – персистират и в извънпристъпния период
- Амилоидоза- до 20%



TRAPS

Dode *et al.*, 2002; Hull *et al.*, 2002

Хипер IgD синдром- дефицит на мевалонаткиназа

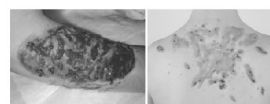
- Мутация на мевалонаткиназен ген
- Начало-първата година от живота, често след имун
- Протичане- много леко до много тежко
- Пристъпите- <1 седмица
- Температура, втрисане, изпотяване
- Обриви
- Болезнена цервикална лимфаденопатия, хепатоспленомегалия
- Коремна болка, повръщане, диария- серозит, адхезии
- Артралгии, миалгии, рядко артрит
- Орални и генитални афти
- Междупристъпен период- няколко месеца
- Физическа и ментална ретардация
- Диморфични белези, катаракта
- ЦНС- симптоми- атаксия, хипотония
- Острофазова реакция
- Високи стойности на IgD (>100 IU/ml) и IgA (поликлонален)
- Повишена мевалонтова киселина в урината



HIDS

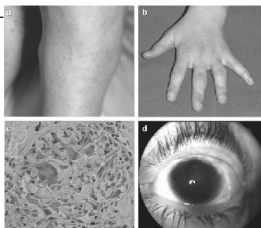
PAPA синдром

- Мутация в PSTPIP1
- Начало- ранна детска възраст
- Пиодерма гангренозум
- Акне- кистично
- Стерилен пиогенен артрит- една до 3 стави



Blau синдром

- Фамилна ювенилна системна грануломатоза
- Мутантен NOD2/CARD15 ген
- Начало- първата година
- Симетричен полиартрит – големи стави, изливи
- Пануеит, катаракта, глаукома
- Обрив – кафеникав, залощване




MaJeed синдром

- Хроничен рецидивиращ мултифокален остеомиелит (CMRO)
- Вродена дизеритропоетична анемия
- Неутрофилна дерматоза- Sweet синдром или хронична пустулоза
- Начало- ранна детска възраст
- Дефект на LPIN2 ген
- Изолиран CMRO- дефект на PSTPIP2 ген

PFAPA

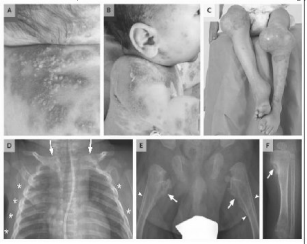
- Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenopathy
- Начало - детска възраст
- Фебрилни епизоди- около 5 дни
- Честота- ежемесечно
- Междупристъпният период- безсимптомен
- Коремна болка
- Нарушение в комплементната активация
- Няма идентифициран генетичен дефект
- Симптомите преминават след тонзилектомия или спонтанно след около 5 години от дебюта на заболяването.



Pharyngitis

DIRA

- Дефект на гена за IL1RA
- Начало- периода на новороденото
- Диетерс синдром
- Пустулозан обрив или ихтиозоподобен
- Артрит
- Орални улцерации
- Температура



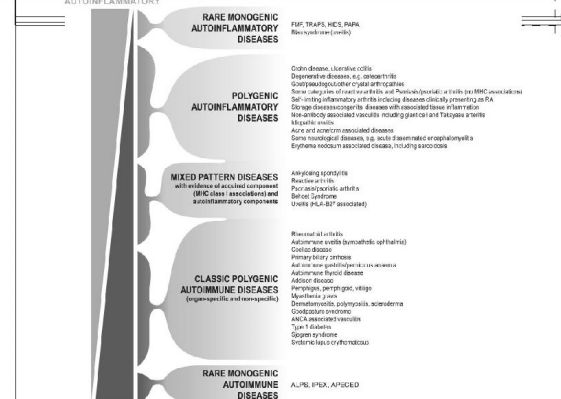
Нови автоинфламаторни синдроми

- DIRA- дефект на IL-36R –антагонист, нова моногенна форма на пустулозен псориазис
- ASIA



Практически съображения

- Развитието на концепцията за автоинфламацията и автоинфламаторните заболявания промениха представите за аутоимунните заболявания и промениха стратегията за лечение на много от тях.
- Не-херeditарни автоинфламаторни заболявания:
 - Болест на Still
 - Behcet
 - Саркоидоза
 - Crohn
 - Улцеративен колит
 - Идиопатичен увеит
 - Псориазис
 - Подагра
 - Остеоартрит




AUTOINFLAMMATORY

- RARE MONOGENIC AUTOINFLAMMATORY DISEASES**
FAM, TRAPS, MWS, PFAPA, Blau syndrome (rare)
- POLYGENIC AUTOINFLAMMATORY DISEASES**
Celiac disease, IBD, Behcet's disease, Sjogren's syndrome, ANCA-associated vasculitis, SLE, SJS/TEN, HSP, Kawasaki disease, Graft-versus-host disease, Crohn's disease, Ulcerative colitis, ANCA-associated disease, IgA nephropathy, Henoch-Schönlein purpura, Erythema nodosum, Sweet's syndrome, Pyoderma gangrenosum, Pyoderma gangrenosum-like lesions
- MIXED PATTERN DISEASES**
with variable degrees of component (MWS, CAPS, Muckle-Wells syndrome, and Autoinflammatory syndrome)
- CLASSIC POLYGENIC AUTOIMMUNE DISEASES**
(Organ-specific and non-organ-specific)
- RARE MONOGENIC AUTOIMMUNE DISEASES**
ALPS, FHLX, APDS2

AUTOIMMUNE

Практически съображения

- Идентифицирането на моногенните автоинфламаторни заболявания лиши от анонимност много неясни възпалителни състояния
- Разшири се диференциалната диагноза на неясните температурни състояния и се стесни кръга на неразпознатите такива.
- Откри се пътя за тяхното лечение.




Лечение

SYNDROME	CLINICAL FEATURES	DURATION OF ATTACKS	MODE OF INHERITANCE	GENE	THERAPY
FAMF	Serositis Arthritis Rash	< 72 hours	Recessive	MEFV	Colchicine (Colcryl) IL-1 inhibition
HIDS	Cervical adenopathy Rash Arthritis Headache Attacks triggered by vaccination	3-5 days	Recessive	MYK	1-methylprednisolone Etanercept (Enbrel) IL-1 inhibition Anti-IL-6
TRAPS	Myalgia Serositis Periosteal edema Traveling rash	7-10 days	Dominant	TNFRSF1A	Prednisone Etanercept IL-1 inhibition Anti-IL-6
CAPS	Urticaria Joint pain	< 24 hours	Dominant	NLRP3	Cold avoidance
MWS	Urticaria Arthritis Headache Hearing loss	5-7 days	Dominant	NLRP3	IL-1 inhibition
NOMID	Urticaria Arthritis Headache Hearing loss Papilledema Bony changes	Constant	Dominant	NLRP3	IL-1 inhibition

Практически съображения

- Все по- широк кръг от медицински специалисти са информирани, насочено мислят за тези заболявания и ги диагностицират.
- Създадени са диагностични алгоритми и критерии
- Създадени са регистри
- Организации



Сесия 5

Експертни центрове и референтни мрежи по редки болести в България (III)

Модератори: Проф. Драга Тончева

- **Български експертен център за геномна диагностика на редки заболявания**
Д. Тончева
- **Скрининг програми и експертни центрове**
И. Стоева
- **25 години генетични изследвания при пациенти с муковисцидоза в България**
А. Савов
- **Експертни центрове по муковисцидоза – европейският модел в България**
Р. Симеонова

Български експертен център за геномна диагностика на редки заболявания


Проф. Драга Тончева



Nature, Volume: 482, Issue 7385, (16 February 2012)


- Изследване на пълния геном на болните
- Коренна промяна на диагнозата
- Новите технологии бързо влизат в клиниката.
- ✓ Baylor College of Medicine in Houston, Texas
- ✓ University of California, Los Angeles (UCLA)
- ✓ Много фирми и болници предлагат изследване на цели геноми или ехоме.






Michael Watson
Изпълнителен директор на American College of Medical Genetics (ACMG) in Bethesda, Maryland

"Ние сме изумени от скоростта, с която това се случва.
Никога не съм виждал генетична технология да се развива и внедрява с такова темпо."



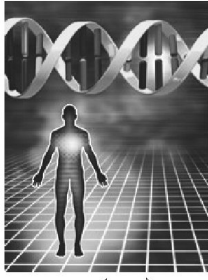
Nature, 10 Dec 2012, 100K Genomics England



David Cameron

100,000 пациенти с рак и редки болести

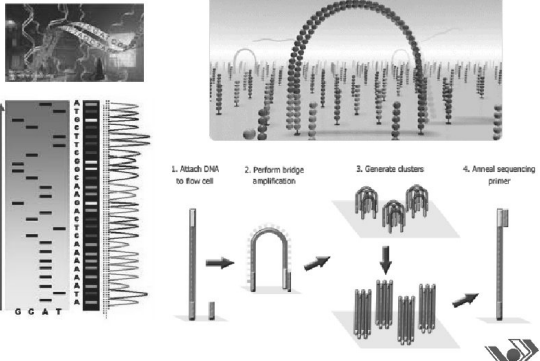
Геномика



гени ↔ панели от гени ↔ секвениране на генома NGS

Ново поколение секвенатор – апарат MiSeq на фирмата Illumina





Традиционно секвениране vs **Illumina NGS секвениране**

1. Attach DNA to flow cell
2. Perform bridge amplification
3. Generate clusters
4. Arrival sequencing primer

Предимства на системата, която я правят приложима в клиниката?

Illumina секвениране	Бързина на изследването	Традиционно секвениране
1 – 2 дни		6 месеци – 1 година
Възможности на анализа		
1-12 000 000 вр		400 вр
Точност на резултата		
30-100 прочита		1 прочит
Ниска цена на изследването		

Цел на геномните/екзомни изследвания (NGS):

- Идентификация на ДНК нарушения в човешкия геном;
- Диагностика на генетични заболявания

Информация за лекаря от NGS теста:

- Доказва генетично заболяване при новородени деца;
- Потвърждава клинична диагноза
- Доказва носителство на патологични гени в асимптомни лица
- Определя риска за предаване на мутации в потомството;
- Неинвазивна пренатална диагностика

• Аналитична чувствителност (99.9%).

• Висок икономически и социален ефект.

Каква е ползата за вашите пациенти от генетично изследване с NGS тест?

- Диагностика на генетичен дефект
- Лечението на болестта според установения генетичен дефект;
- Получаване на генетична консултация.



Нарушения в окислението на мастните киселини- 18 гени

ACAD9 Deficiency	ACAD9
Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency	ACADM
Acyl-CoA Dehydrogenase, Short/Branched Chain Deficiency	ACADS
Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency (Very Long Chain)	ACADVL
Carnitine Deficiency, Primary Carnitine Uptake	SLC22A5
Carnitine-Acylcarnitine Translocase Deficiency	SLC25A20
Carnitine Palmitoyltransferase IA Deficiency	CPT1A
Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency	CPT2
Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency	ETFA, ETFB, ETFDH
Isobutyryl-CoA Dehydrogenase Deficiency	ACAD8
3-Hydroxyacyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency, SCHAD, Hyperinsulinemic Hypoglycemia	HADH
Long Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency	HADHA

Нарушения в окислението на мастните киселини

Medium-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency*	ACADM
Trifunctional Protein Deficiency	HADHA/ HADHB
Systemic Primary Carnitine Deficiency	SLC22A5

Органични ацидемии – 23 гени

Isobutyryl-CoA Dehydrogenase Deficiency	ACAD8
Acyl-CoA Dehydrogenase, Short/Branched Chain Deficiency	ACADS
B-ketothiolase Deficiency	ACAT1
3-Methylglutaconic Aciduria Type 1	AUH
FTCD Deficiency/FIGLU-Uria	FTCD
Glutaric aciduria type 1	GCDH
Holocarboxylase Synthetase Deficiency	HLCS
3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Lyase Deficiency	HMGCL
2-Methyl-3-hydroxybutyryl-CoA lyase deficiency	HSD17B10
Isovaleric Acidemia	IVD
3-Methylcrotonyl-CoA Carboxylase Deficiency	MCCC1, 2
Malonyl-CoA Decarboxylase Deficiency	MLYCD
Methylmalonic Acidemia (cbl A and cbl B) deficiency	MMAA,MMAB
Methylmalonic aciduria and homocystinuria (cbl C)	MMACHC
Methylmalonic Acidemia, mutase deficiency	MUTYH

Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency	ETFA, ETFB and ETFDH
Multiple CoA Carboxylase Deficiency	HLCS
Propionic Acidemia	PCCA, PCCB
Ketothiolase Deficiency	ACAT1
SOXCT SCOT Deficiency	OXCT1

Амино ацидемии – 16 гени

Argininosuccinate Lyase Deficiency	ASL
Citrullinemia, Type 1	ASS1
Dihydrolipoamide Dehydrogenase (E3) Deficiency (MSUD III)	DLD
Dihydropteridine reductase (DHPR) deficiency	QDPR
Homocystinuria Caused by Cystathionine Beta-Synthase Deficiency	CBS

Амино ацидемии

GTP Cyclohydrolase 1-Related Disorders	GCH1
Maple Syrup Urine Disease	BCKDHA, BCKDHB, DBT
Methionone adenosyltransferase I/III deficiency	MAT1A
Tyrosinemia Type I	FAH
Tyrosinemia Type II	TAT
Tyrosinemia Type III Hawkinsinuria	HPD
OTC Deficiency	OTC
Phenylalanine Hydroxylase Deficiency (phenylketonuria)	PAH
6-Pyruvoyltetrahydropterin Synthase Deficiency	PTS


CHOP (-313 -390) AACATTGCATCATCCC
 SNAT2 (-1709 +1723) GATATTGCATCAGTTT
 ASNS (-75 -57) GAAGTTTCATCATGCC
 ATFS (-23 -13) AGCGTTGCATCACCCC
 consensus A₁TT⁹CATCA

4-ТА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ
1-ВА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ ЗА СТУДЕНТИ ПО МЕДИЦИНА

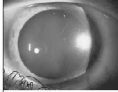
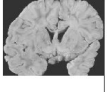
Aciduria

- 3-methylglutaconic Aciduria Type1
- 3-methylglutaconic Aciduria Type2
- 3-methylglutaconic Aciduria Type3
- 3-methylglutaconic Aciduria Type5
- D-2-Hydroxyglutaric Aciduria 1
- D-2-Hydroxyglutaric Aciduria 2
- D-Glycericacidemia [Glyceric Aciduria]
- Dicarboxylicaminoaciduria

MGCA1, TAZ, BTHS, OPA3, MGCA3, MGCA5, DNAJC19, D2HGDH, IDH2, GLYCTK, SLC1A1



Болести на натрупването – 36 гени

Metachromatic leukodystrophy	ARSA
Canavan Disease	ASPA
Krabbe Disease	GALC
Fabry Disease	GLA
Hexosaminidase A Deficiency (Tay-Sachs disease)	HEXA
Niemann-Pick Disease Type C1, C2	NPC1/2
Niemann-Pick Disease Type A/B	SMPD1
Gaucher Disease	GBA, PSAP
Prosapinin deficiency and related	PSAP
Free Sialic Acid Storage Disorders	SLC17A5

Glycogen Storage Disease Type Ia *G6PC*

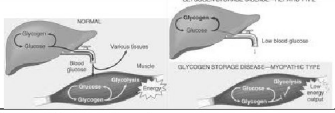
Glycogen Storage Disease Type Ib *SLC37A4*

Glycogen Storage Disease Type II (Pompe Disease) *GAA*

Glycogen Storage Disease Type III *AGL*

Glycogen Storage Disease Type IV *GBE1*

Glycogen Storage Disease Type IX *PHKB, PHKA2, PHKG2, PHKA1, PHKB*



Mucopolysaccharidosis Type I *IDUA*

Mucopolysaccharidosis Type II *IDS*

Mucopolysaccharidosis Type IIIA (Sanfilippo syndrome) *SGSH*

Mucopolysaccharidosis Type IIIB (Sanfilippo syndrome) *NAGLU*

Mucopolysaccharidosis Type IIIC (Sanfilippo syndrome) *HGSNAT*

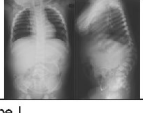
Mucopolysaccharidosis Type IIID (Sanfilippo syndrome) *GNS*

Mucopolysaccharidosis Type IVA (Marquio syndrome) *GALNS*

Mucopolysaccharidosis Type VI (Maroteau-Lamy syndrome) *ARSB*

Mucopolysaccharidosis Type VII *GUSB*

Mucopolysaccharidosis Type IX *HYAL1*




Mucopolipidosis I *NEU1*

Mucopolipidosis II *GNPTAB*

Mucopolipidosis IV *GNPTG*

Mucopolipidosis IV *MCOLN1*

GNPTAB – related Mucopolipidoses *GNPTAB*



Нарушения на урейния цикъл – 6 гени

Arginase Deficiency *ARG1*

Argininosuccinate Lyase Deficiency (Argininosuccinic aciduria) *ASL*

Citrullinemia Type I *ASS1*

N-Acetylglutamate Synthase Deficiency *NAGS*

Ornithine Transcarbamylase Deficiency *OTC*

Citrullinemia Type II *SLC25A13*

Други болести

Biotinidase Deficiency *BTD*

Smith-Lemli-Opitz Syndrome *DHCR7*

Ethylmalonic Encephalopathy *ETHE1*

Galactosemia *GALT*

Galactokinase Deficiency *GALK*

Glycerol Kinase Deficiency *GK*

Lowe syndrome (Oculocerebrorenal syndrome) *OCRL*

Pyruvate Carboxylase Deficiency *PC*

Болести на бъбреците – 5 гени

Polycystic Kidney Disease, AD, type 1 and 2 *ADPKD, PKD1, PKD2*

Polycystic Kidney Disease, AR *ARPKD*

UMOD-Associated Kidney Disease *UMOD*

Nephronophthisis – 10 гени

Nephronophthisis 1 *NPHP1*

Nephronophthisis 2 *INVS/NPHP2*

Nephronophthisis 3 *NPHP3*

Nephronophthisis 4 *NPHP4*

Nephronophthisis 5 *IQCB1/NPHP5*


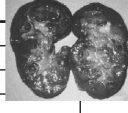
Nephronophthisis 6 *CEP290/NPHP6*

Nephronophthisis 7 *GLIS2/NPHP7*

Nephronophthisis 8 *RPGRIPL1/NPHP8*

Nephronophthisis 9 *NEK8/NPHP9*

Nephronophthisis 11 *TMEM67*

Hereditary Nephrotic Syndromes – 10 гени

Hereditary Nephrotic Syndromes, Autosomal Dominant

Diffuse Mesangial Sclerosis Syndromes (DMS) *WT1*

Focal Segmental Glomerulosclerosis

- Focal Segmental Glomerulosclerosis 1 *ACTN4*
- Focal Segmental Glomerulosclerosis 2 *TRPC6*
- Focal Segmental Glomerulosclerosis 3 *CD2AP*
- Focal Segmental Glomerulosclerosis 5 *FSGS5*

Hereditary Nephrotic Syndromes, Autosomal Recessive


Congenital Finnish Nephrosis [Congenital Nephrotic Syndrome 1] *NPHS1*

Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome *NPHS2*

Nephrotic Syndrome, Type 5, with or without Ocular Abnormalities *LAMB2*

Nephrotic Syndrome Type 3 *PLCE1*

Pierson Syndrome [Microcoria-Congenital Nephrotic Syndrome] *LAMB2*



Екзомно секвениране на 22,000 гени при БЕН

4 гени директно асоциирани с БЕН

- *HAVCR1* (100%),
- *TTC21B* (72.7%),
- *LRP2* (63,6%),
- *COL4A3* (86,4%).

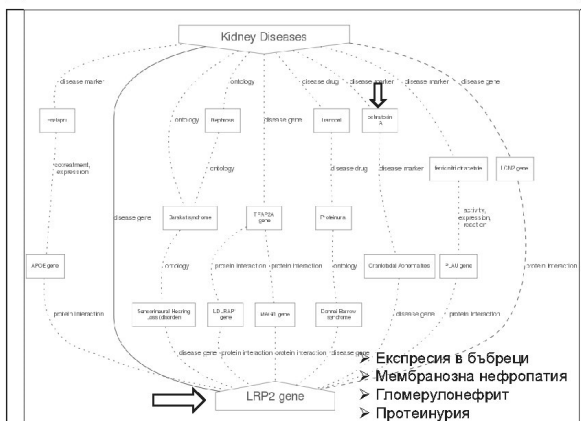


TTC21B

nephronophthisis 12

Тубуло-интерстициална бъбречна болест

Хистология –изтъняване на базалните мембрани и фиброза



COL4A3

alpha 3 субединица на collagen IV.

Главен структурен елемент на гломерулна базална мембрана

Goodpasture с-м, автоантитела свързани с локаген в базалните гломерулни мембрани.

Тромбоцитопении – 8 гени



Amegakaryocytic Thrombocytopenia, Congenital	<i>MPL</i>
Familial Thrombotic Thrombocytopenia Purpura	<i>ADAMTS13</i>
GATA1-Related Cytopenia	<i>GATA1</i>
MYH9-Related Disorders: Epstein Syndrome , Fechtner Syndrome	<i>MYH9</i>
Thrombocytopenia 2	<i>MASTL</i>
Thrombocytopenia 4	<i>CYCS</i>
Thrombocytopenia Absent Radius Syndrome	<i>TAR</i>
X-Linked Thrombocytopenia	<i>RAPID</i>




Екзомен анализ на неврологични болести с NGS техника




Charcot-Marie-Tooth невропатии – 24 гени

Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Type 2	<i>LMNA, MFN2, HSPB8, HSPB1, GAPD1, MPZ, MED25, AARS, TRPV4, DYNCH1</i>
Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Type 2A1,2	<i>KIF1B, MFN2</i>
Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Type 2B	<i>RAB7A</i>
Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Type 2B1	<i>LMNA</i>
Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Type 2B2	<i>MED25</i>
Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Type 2C	<i>TRPV4</i>
Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Type 2E1F	<i>NEFL</i>
Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Type 2F	<i>HSPB1</i>
Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Type 2H/2K	<i>GAPD1</i>
Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Type 2I/2J	<i>MPZ</i>
Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Type 2L	<i>HSPB8</i>
Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Type 2N	<i>AARS</i>
Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Type 2O	<i>DYNCH1</i>
Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Type 2D	<i>GARS</i>

4-ТА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ
1-ВА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ ЗА СТУДЕНТИ ПО МЕДИЦИНА

Спинална мускулна атрофия – 12 гени	
GARS-Associated Axonal Neuropathy	GARS
Spinal Muscular Atrophy type I	SMN1
Distal Spinal Muscular Atrophy V	GARS
Distal Congenital Nonprogressive Spinal Muscular Atrophy	TRPV4
Distal Spinal Muscular Atrophy 4	PLEKHG5
Scapuloperoneal Spinal Muscular Atrophy	TRPV4
Spinal and Bulbar Muscular Atrophy [Bulbosplinal Muscular Atrophy]	AR
Spinal Muscular Atrophy 1/2	SMN1, SMN2
Spinal Muscular Atrophy, Lower Extremity, Autosomal Dominant	DYNC1H1
Spinal Muscular Atrophy, Proximal, Adult, Autosomal Dominant	VAPD
Spinal Muscular Atrophy, X-Linked Infantile	UBA1
Spinal Muscular Atrophy with Respiratory Distress 1	IGHMBP2

Мускулни дистрофии – 68 гени	
Congenital Muscular Dystrophy	LAMA2, FKTN, POMT1, LMNA, COL6A1, COL6A2, COL6A3, SEPN1, FKRP, POMGNT1, LAGRE, POMT2, CHKB, ISPD, GTDC2
Congenital Muscular Dystrophy due to Integrin Alpha-7 Deficiency	ITGA7
ISPD-Related Muscle Diseases	ISPD
LAMA2-Related Muscular Dystrophy	LAMA2
LMNA-Related Muscle Diseases	LMNA
POMGNT1-Related Muscle Diseases	POMGNT1
POMT1-Related Muscle Diseases	POMT1
POMT2-Related Muscle Diseases	POMT2
SEPN1-Related Myopathy	SEPN1

Мускулни дистрофии	
Congenital Muscular Dystrophy – Multi-Gene panels	CAPN3, CAV3, DMD, FKRP, LMNA, SGCA, SGCB, SGCD, SGCG, TRIM32
Boston Children's Hospital	
Dystrophinopathies – Duchenne, Becker Muscular Dystrophy	DMD
Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy	EMD, FHL1, LMNA
Epidermolysis Bullosa Simplex with Muscular Dystrophy	PLEC
Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy	DUX4
Limb-Girdle Muscular Dystrophy, Autosomal Dominant	MYOT, CAV3, LMNA, DNAJB6
Limb-Girdle Muscular Dystrophies, Autosomal Recessive	CAPN3, TCAP, SGCG, SGCD, SGCB, DYSF, TRIM32, FKRP, TTN
ANO5-Related Muscle Diseases	ANO5
Calpainopathy [Limb-Girdle Muscular Dystrophy Type 2A]	CAPN3

Мускулни дистрофии	
FKTN-Related Muscle Diseases	FKTN
Limb-Girdle Muscular Dystrophy Type 2G	TCAP
Limb-Girdle Muscular Dystrophy Type 2H	TRIM32
Limb-Girdle Muscular Dystrophy Type 2J	TTN
Limb-Girdle Muscular Dystrophy Type 2Q	PLEC
Alpha-Sarcoglycanopathy	SGCA
Beta-Sarcoglycanopathy	SGCB
Delta-Sarcoglycanopathy	SGCD
Gamma-Sarcoglycanopathy	SGCG
Myotonic Dystrophy Type 1	DMPK
Oculopharyngeal Muscular Dystrophy	PABPN1
Scapuloperoneal Myopathy, MYH7-Related	MYH7
SYNE1/2-Related Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy	SYNE1/2
Udd Distal Myopathy [Tibial Muscular Dystrophy]	TTN


Спиноцеребеларна атаксия – 19 гени	
Infantile-Onset Spinocerebellar Ataxia	C10orf2
Spinocerebellar Ataxia, Autosomal Recessive, 9	CABC1
Spinocerebellar Ataxia, Type 1	ATXN1
Spinocerebellar Ataxia Type 2	ATXN2
Spinocerebellar Ataxia Type 3	ATXN3
Spinocerebellar Ataxia Type 5	SPTBN2
Spinocerebellar Ataxia Type 6	SCA6
Spinocerebellar Ataxia Type 7	ATXN7
Spinocerebellar Ataxia Type 8	ATXN8OS
Spinocerebellar Ataxia Type 10	ATXN10
Spinocerebellar Ataxia Type 11	TTBK2
Spinocerebellar Ataxia Type 12	PPP2R2B

Спиноцеребеларна атаксия	
Spinocerebellar Ataxia Type13	KCNC3
Spinocerebellar Ataxia Type14	SCA14
Spinocerebellar Ataxia Type15	ITPR1
Spinocerebellar Ataxia Type17	TBP
Spinocerebellar Ataxia Type20	SCA20
Spinocerebellar Ataxia Type23	SCA23
Spinocerebellar Ataxia Type27	FGF14
Спастична параплегия - 30 гени	
Autosomal Recessive Sensory Neuropathy with Spastic Paraplegia	CCT5
BSCL2-Related Neurologic Disorders/Seipinopathy	BSCL2
GJC2-Related Disorders	GJC2
L1 Syndrome	L1CAM
Mast Syndrome [Spastic Paraplegia 21]	SPG21


Спастична параплегия	
Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation	
Aceruloplasminemia	CP
Fatty Acid Hydroxylase-Associated Neurodegeneration	FA2H
Kufor-Rakeb Syndrome	ATP13A2
Neuroferritinopathy	FTL
PLA2G6-Associated Neurodegeneration	PLA2G6
Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration	PANK2
Woodhouse-Sakati Syndrome	DCAF17
PLP1-Related Disorders, Spastic Paraplegia 2	PLP1
Spastic Paraplegia 3A	ATL1
Spastic Paraplegia 4	SPST
Spastic Paraplegia 5A	CYP7B1
Spastic Paraplegia 6	NIPA1
Spastic Paraplegia 7	SPG7
Spastic Paraplegia 8	KIAA0196

Спастична параплегия	
Spastic Paraplegia 10	KIF5A
Spastic Paraplegia 12	RTN2
Spastic Paraplegia 13	HSPD1
Spastic Paraplegia 15	ZFYVE26
Spastic Paraplegia 30	KIF1A
Spastic Paraplegia 31	REEP1
Spastic Paraplegia 33	ZFYVE27
Spastic Paraplegia 39	PNPLA6
Spastic Paraplegia 42	SLC33A1
Spastic Paraplegia 48	AP5A1
Spastic Paraplegia 20	SPG20


Епилепсия в детската възраст – 111	
Adenylosuccinate Lyase Deficiency	ADSL
Amish Infantile Epilepsy Syndrome	ST3GAL5
Angelman/Angelman-Like Syndromes	CNTNAP2, SCL9A6, NRXN1, TCF4, UBE3A
Baltic Myoclonus (Unverricht-Lundborg Disease)	CSTB
Baltic Myoclonus (Unterricht-Lundborg Disease)	CSTB
Benign Familial Neonatal-Infantile Seizures (Bfnis)	SCN2A
Benign Familial Neonatal Seizures	KCNQ2/3
Benign Familial Neonatal Seizures (Bfnis)	KCNQ2, KCNQ3
Cortical Dysplasia-Focal Epilepsy Syndrome	CNTNAP2
Creatine Deficiency Syndromes	GAMT, GATM
Epilepsy, Familial Temporal Lobe, 5	CPA6

Baylor College 


Епилепсия в детската възраст	
Early-Onset Epileptic Encephalopathy and/or Infantile Spasms	ALDH7A1, ARX, ATP6AP2, CDKL5, PCDH19, POLG, PNPO, SCN1A, SLC2A1, SLC25A22, SPTAN1,
Epileptic Encephalopathy, Early Infantile, 9 [PCDH19-Related X-Linked Female-Limited Epilepsy with Mental Retardation]	PCDH19
GABRD-Related Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus	GABRD
GABRG2-Related Dravet Syndrome	GABRG2
Familial Infantile Myoclonic Epilepsy	TBC1D24
Genetics (Generalized) Epilepsy with Febrile Seizures Plus (GEFS+)	GABRG2, SCN1A, SCN1B, SCN2A




Епилепсия в детската възраст	
Glucose transporter Type I Deficiency Syndrome	SLC2A1
Lafora Disease	EPM2A, EPM2B
Microcephaly with Early-Onset Intractable Seizures and Developmental Delay (MCSZ)	
Mowat-Wilson Syndrome	ZEB2
Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (NCL)	CLN3, CLN5, CLN6, CTSD, CLN8, MFSD8, PPT1, TPP1
Ohtahara Syndrome	STXBP1, ARX
Pyridoxine Dependent Seizures	ALDH7A1
Rett/Atypical Rett Syndrome	CDKL5, FOXP1, MECP2
West Syndrome	ARX, CDKL5, STXBP1, TSC1, TSC2



Епилепсия в детската възраст	
Adenylosuccinate Lyase Deficiency	ADSL
Alpers-Huttenlocher syndrome and other POLG-related disorders	POLG
Angelman/Angelman-Like Syndromes	CNTNAP2, SCL9A6, NRXN1, TCF4, UBE3A
Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy	CHRNA4, CHRN2, CHRNA2
Autosomal Dominant Partial Epilepsy with Auditory Features	LG11
Epilepsy, Childhood Absence	GABRG2, GABRA1, GABRB3, CACNA1H
Epilepsy, Idiopathic Generalized, Susceptibility to, 8	CASR
Epilepsy with mental retardation limited to female	PCDH1
Epilepsy with Neurodevelopmental Defects	EPND



Епилепсия в детската възраст	
Genetics (Generalized) Epilepsy with Febrile Seizures Plus (GEFS+)	GABRG2, SCN1A, SCN1B, SCN2A
Glucose transporter Type I Deficiency Syndrome	SLC2A1
Juvenile Myoclonic Epilepsy (JME)	CACNB4, EFHC1, GABRA1
Microcephaly with Early-Onset Intractable Seizures and Developmental Delay (MCSZ)	PNKP
Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (NCL)	CLN3, CLN5, CLN6, CTSD, CLN8, MFSD8, PPT1, TPP1
Progressive Myoclonic Epilepsy (PME)	CLN3, CLN5, CLN6, CLN8, CSTB, CTSD, EPM2A, MFSD8, NHLRC1, PPT1, PRICKLE1, TPP1
Rett/Atypical Rett Syndrome	CDKL5, FOXP1, MECP2

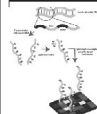



Разширен панел за епилепсия (53 гени)

ADSL, ALDH7A1, ARX, ATP1A2, ATP6AP2, CACNB4, CDKL5, CHRNA2, CHRNA4, CHRN2, CLN3, CLN5, CLN6, CLN8, CNTNAP2, CSTB, CTSD, EFHC1, EPM2A, FOXP1, GABRA1, GABRG2, GAMT, GATM, KCNQ2, KCNQ3, LG11, MECP2, MFSD8, NHLRC1, NRXN1, PCDH19, PNKP, PNPO, POLG, PPT1, PRICKLE1, SCN1A, SCN1B, SCN2A, SLC25A22, SLC2A1, SLC9A6, SPTAN1, SRPX2, STXBP1, SYN1, TCF4, TPP1, TSC1, TSC2, UBE3A, ZEB2

Панел за епилепсия при деца (38 гени)


ADSL, ALDH7A1, ARX, ATP6AP2, CDKL5, CLN3, CLN5, CLN6, CLN8, CNTNAP2, CTSD, FOXP1, GABRG2, GAMT, KCNQ2, KCNQ3, MECP2, MFSD8, NRXN1, PCDH19, PNKP, PNPO, POLG, PPT1, SCN1A, SCN1B, SCN2A, SLC25A22, SLC2A1, SLC9A6, SPTAN1, STXBP1, TCF4, TPP1, TSC1, TSC2, UBE3A, ZEB2






Панел за прогресивна миоклонична епилепсия (12 гени)


CLN3, CLN5, CLN6, CLN8, CSTB, CTSD, EPM2A, MFSD8, NHLRC1, PPT1, PRICKLE1, TPP1





Аутизъм – 56 гени

Gene	Gene	Gene	Gene
AP1S2	FOLR1	MID1	PTEN
ARX	FOXP1	NHS	PTPN11
ATRAX	FOXP2	NIPBL	RAB39B
BRAF	FOXP2	NLGN3	RAI1
CACNA1C	GABRB3	NLGN4X	RELN
CASK	GLUT1/SLC2A1	NRXN1	SCN1A
CDKL5	HPRT1	NSD1	



Emory Genetics Laboratory

4-ТА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ
1-ВА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ ЗА СТУДЕНТИ ПО МЕДИЦИНА

<i>CHD7</i>	<i>KDM5C</i>	<i>OPHN1</i>	<i>SMC1A</i>
<i>CNTNAP2</i>	<i>L1CAM</i>	<i>PAFAH1B1</i>	<i>TCF4</i>
<i>CREBBP</i>	<i>MBD5</i>	<i>PCDH19</i>	<i>UBE3A</i>
<i>DHCR7</i>	<i>MECP2</i>	<i>PHF6</i>	<i>VPS13B/COH1</i>
<i>EHMT1</i>	<i>MED12</i>	<i>PNKP</i>	<i>ZEB2</i>
<i>FGD1</i>	<i>MEF2C</i>	<i>PQBP1</i>	
<i>FMR1</i>	<i>MET</i>	<i>PTCHD1</i>	

Causes of Autism

Изооставане в умственото развитие – 29 гени'

Mental Retardation, Autosomal Dominant 1	<i>MBD5</i>
Mental Retardation, Autosomal Dominant 5	<i>SYNGAP1</i>
Mental Retardation, Autosomal Dominant 6	<i>GRIN2B</i>
Mental Retardation, Autosomal Dominant 9	<i>KIF1A</i>
Mental Retardation, Autosomal Dominant 13	<i>DYNC1H1</i>
Mental Retardation, Autosomal Recessive 1	<i>PRSS12</i>
Mental Retardation, Autosomal Recessive 5	<i>NSUN2</i>
Mental Retardation, Nonsyndromic	<i>MAN1B1</i>
Mental Retardation, Stereotypic Movements, Epilepsy, and/or Cerebral Malformations	<i>MEF2C</i>
Mental Retardation, X-Linked, Syndromic, Martin-Probst Type	<i>RAB40AL</i>
Mental Retardation, X-Linked, Syndromic, Nascimento Type	<i>UBE2A</i>
Mental Retardation, X-Linked, Syndromic, Raymond Type	<i>ZDHHC9</i>
Mental Retardation, X-Linked, RET s-me, infantile encephalitis, autism	<i>MECP2</i>

Изооставане в умственото развитие

Mental Retardation, X-Linked, Syndromic, Turner Type	<i>HUWE1</i>
Mental Retardation, X-linked, Syndromic 14	<i>UPF3B</i>
Mental Retardation, X-Linked, with Growth Hormone Deficiency	<i>SOX3</i>
Mental Retardation, X-Linked, with Short Stature, Small Testes, Muscle Wasting, and Tremor	<i>CUL4B</i>
Mental Retardation-Hypotonic Facies Syndrome, X-Linked	<i>ATRX</i>
Mental Retardation and Microcephaly with Pontine and Cerebellar Hypoplasia	<i>CASK</i>
Mental Retardation, X-linked, Atypical Rett, infantile spasms, autism	<i>STK9/CDKL5</i>
Mental Retardation, X-linked	<i>ARX</i>
Mental Retardation, X-linked, Non-syndromic	<i>DLG3, FACI4, FTSJ1, JARID1, PQBP1, TM4SF2</i>

Autosomal Recessive Primary Microcephaly Testing <i>ASPM, CDK5RAP2, CENPJ, MCPH1, STIL, CEP152, PNKP, WDR62, NDE1, SLC25A19, MED17, ARFGEF2</i>	Cornelia de Lange syndrome testing <i>NIPBL, SMC1A, SMC3, RAD21, HDAC8, NIPBL, SMC1A,</i> Crigler-Najjar syndrome testing <i>UGT1A1</i> Kabuki syndrome testing <i>MLL2</i> Menkes disease testing <i>ATP7A</i>	Brain Malformation testing - Lissencephaly <i>ACTB, ACTG1, ARX, CASK, DCX, GPR56, FKBP, FKTN, KIAA1279, LARGE, LIS1, OCLN, OPHN1, RELN, TUBA1A, POMT1, POMT2, POMGNT1, RARS2, SRPX2, TSEN2, TSEN34, TSEN54, TUBA8, TUBB2B, TUBB3, VLDLR, VRK1,</i>
---	--	--

Екзомен анализ на вродени ендокринни заболявания с NGS

Вроден хипотиреоидизъм

Congenital Hypothyroidism	<i>FOXE1, PAX8</i>
Congenital Hypothyroidism, DUOX2-Related	<i>DUOX2</i>
Congenital Hypothyroidism, IYD-Related	<i>IYD</i>
Congenital Hypothyroidism, Nongoitrous 1	<i>TSHR</i>
Congenital Hypothyroidism, Nongoitrous 2	<i>PAX8</i>
Congenital Hypothyroidism, Nongoitrous 4	<i>TSHB</i>
Congenital Hypothyroidism, TPO-Related	<i>TPO</i>

Неонатален диабет – 29 гени

ABCC8-Related Permanent Neonatal Diabetes Mellitus	<i>FOXE1, PAX8</i>
GCK-Related Permanent Neonatal Diabetes Mellitus	<i>DUOX2</i>
INS-Related Permanent Neonatal Diabetes Mellitus	<i>IYD</i>
KCNJ11-Related Permanent Neonatal Diabetes Mellitus	<i>TSHR</i>
PDX1-Related Permanent Neonatal Diabetes Mellitus	<i>PAX8</i>
Diabetes Mellitus, Neonatal, Congenital Hypothyroidism	<i>GLIS3</i>
Diabetes Mellitus, Permanent Neonatal, Cerebellar Agenesis	<i>PTF1A</i>

Familial Hyperinsulinism	<i>ABCC8, GCK, GLUD1, HADH, HNF4A, KCNJ11</i>
Diabetes Mellitus, 6q24-Related Transient Neonatal	<i>PLAGL1, ZFP57</i>
Pineal Hyperplasia, Insulin-Resistant Diabetes Mellitus, and Somatic Abnormalities	<i>INSR</i>
INS-Related Permanent Neonatal Diabetes Mellitus	<i>INS</i>
PDX1-Related Permanent Neonatal Diabetes Mellitus	<i>PDX1</i>

Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 1	<i>DMuDB, HNF4A</i>
Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 2	<i>GCK</i>
Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 3	<i>HNF1A</i>
Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 4	<i>PDX1</i>
Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 6	<i>NEUROD1</i>
Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 7	<i>KLF11</i>
Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 8, with Exocrine Dysfunction	<i>MODY8</i>
Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 9	<i>PAX4</i>
Maturity-Onset Diabetes of the Young	<i>INS</i>
Renal Cysts and Diabetes Syndrome	<i>INS</i>

Тризомия 18

Вродена катаракта

•CRYBB2

• 2 CNVs met reporting criteria

Chr	Start	Stop	Length	Value	Cytobands	Genes
14	43290495	44263674	973179	3	q21.1 q21.2	
22	25728992	25910879	183887	1	q11.23 q12.1	LRP5L

Вроден нефротичен синдром

CNLOH of 11 p14.3 p14.2 p14.1 p13

Gene prioritization

Nephrotic syndrome, type 4

<http://dx.doi.org/10.1002/gene.20100>

Специализирана болница за активно лечение по гинекология и асистирана репродукция (СЕАЛГАР) „Д-р Малинов“ ООД

GYNECOLOGY AND ASSISTED REPRODUCTION HOSPITAL „MALINOV D.M.“

Сграда 1698, бул. 1 март, Бургас, България. Тел: 02 965 57 11 | факс: 02 965 57 02; e-mail: kba@ka.malinov.bg

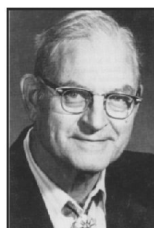
Presenting... RARE99X Clinical Exome Challenge

Български експертен център за геномна диагностика на редки заболявания

Скрининг програми и експертни центрове

Доц. Ива Стоева

Скрининг за ФКУ преди 50 години: начало и развитие



Robert Guthrie
1916-1995

Проф. Л. Калайджиева Проф. И. Кременски Проф. М. Дамянова

Проф. Р. Тинчева Д-р. Б. Радева Д-р. А. Кадъм

Guthrie, R.; Susi, A. (1963). "A Simple Phenylalanine Method for Detecting Phenylketonuria in Large Populations of Newborn Infants". *Pediatrics* 32: 338-343

Фази в развитието на неонаталния скрининг

- Ранна фаза (50^{та} – средата на 70^{та})
 - въвеждане на филтърната бланка = изсушена капка кръв; средство за „пресяване и визуализиране на предклинични стадии на заболяванията“
 - лабораторна фрагментация наред с относително „централизиран“ лабораторни единици
- Средна фаза (средата на 70^{та} - началото на 90^{та})
 - разширяване на скрининговия панел
 - използване на автоматизирани системи за едновременно изрязване на проби от изсушени капки кръв
 - навлизане на имунологичните методи
 - "first tier"- "second tier"
- Трета, настояща фаза
 - над 30 скринирани заболявания
 - нови методи: молекулярна генетика, тандем мас спектрометрия, слухов скрининг
 - стабилност на ДНК в изсушената капка кръв- възможности за етиологична диагноза
 - развитие на информационните технологии *McCabe et al., 2002*

Неонаталния скрининг е интегрирана цялостна система

- **преданалитична фаза**
 - обучение
 - информирано съгласие и вземане на решение
 - вземане и събиране на скрининг проби
- **аналитична**
 - тестване в специализирана лаборатория
- **постаналитична**
 - издирване за потвърждаване на патологичен резултат
 - диагноза
 - лечение
 - консултация
 - оценка на програмата
- **изработване на национален план за:**
 - гарантирана достъпност до скринингов панел за основна група заболявания
 - най-подходящи скрининг-технологии

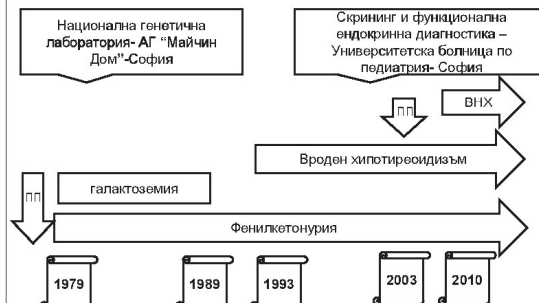
Американска Педиатрична Академия Pediatrics 1086, 2000, 386-427 (12)

„Предмет на скрининг могат да бъдат само тези заболявания при които съществува ефективно лечение“ непосредствената полза е за пациента

Промяна в догмата относно критериите за скрининг
Alexander, D., P.C van Dyck Pediatrics 2006, 117, 350-354

- ранната диагноза - стимул за развитието на нови терапии
- предотвратява се продължителна „одисея“ до поставяне на диагнозата
- не се прилагат излишни лечения
- откриват се възможности за решения, свързани с репродукцията на семейството с „нелечимо“ болно дете
- възможност за ранни интервенционни програми за рехабилитация

Скрининг програми в България



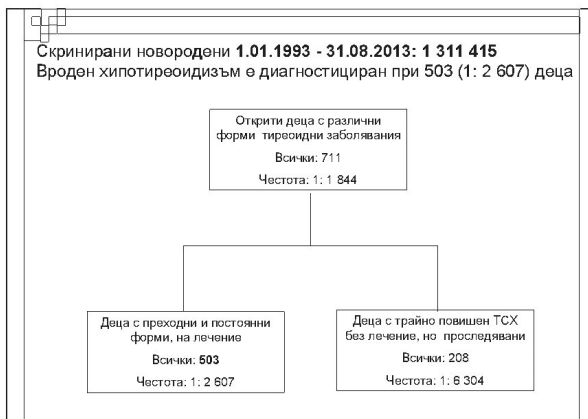
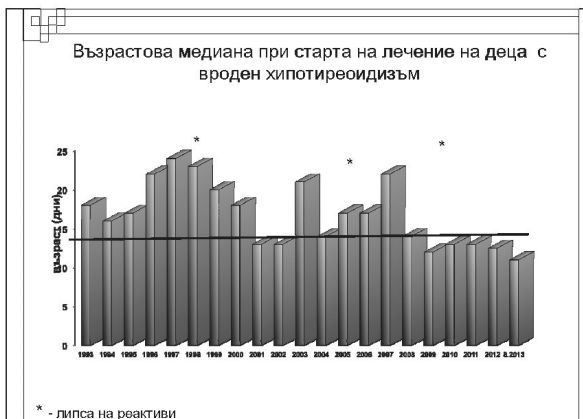
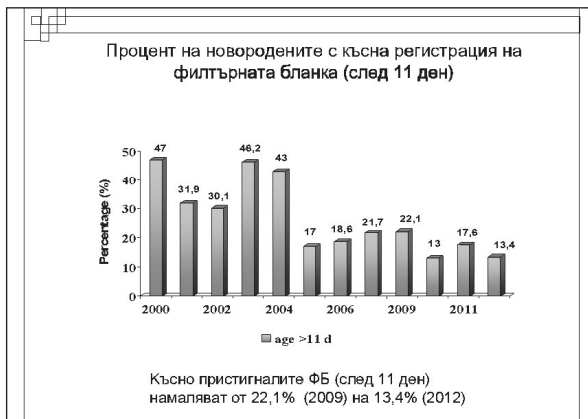
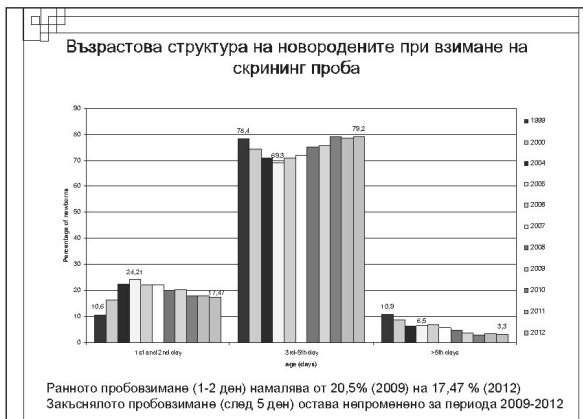
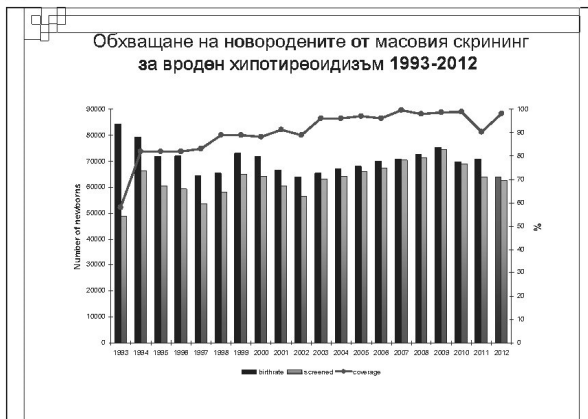
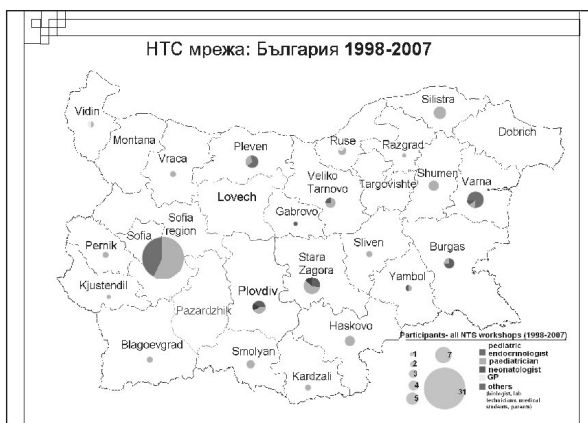
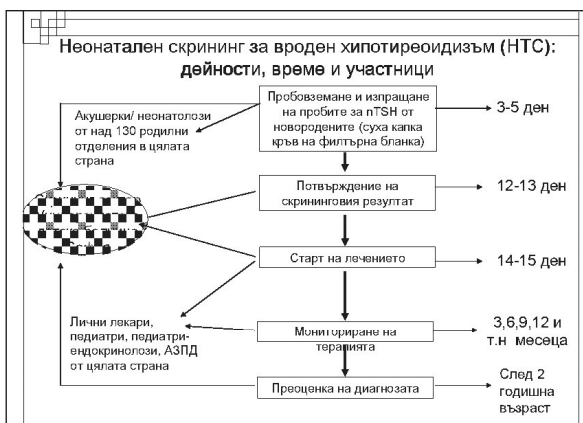
Дейности в Хормонална лаборатория "Скрининг и функционална ендокринна диагностика"- СБАЛДБ-София

- **Масови скрининг програми**
 - Вроден хипотиреоидизъм
 - Първичен вроден хипотиреоидизъм – петстъпална програма
 - Скрининг на майките на деца с отклонен ТСХ от масовия скрининг
 - Мониторинг на ефекта на йодната профилактика сред популацията новородени
 - Създаване и поддържане на бази данни
 - Вродена надбъбречнокорова хиперплазия
 - Диагноза на ВНХ: 21 ОНД, 11 β ОНД
 - Мониторинг на ефекта от лечението
 - Създаване и поддържане на бази данни

сътрудничества: експертна скринингова мрежа на страните членки на ЕС, двустранни проекти: България/Швейцария, България/Бавария, скрининг-лаборатории СБАЛДБ-Каролинска, НГЛ-СБАЛАГ, катедра по биохимия МУ София, Геника, ДАЗД.

Дейности в Хормонална лаборатория "Скрининг и функционална ендокринна диагностика"- СБАЛДБ-София

- **Допълнителни програми в сътрудничество**
 - Хипопитуитаризъм: с клиницисти от цялата страна, катедра по генетика МУ, НГЛ, ЦМГ, УСБАЛЕ-София
 - Синдром на Turner: клиника по ендокринология и генетика СБАЛДБ
 - Thalassemia major: СБАЛДОХ, СБАЛХЗ, СБАЛДБ, УМБАЛ Св. Марина, Варна, международна ендокринологична експертна мрежа
 - Други
- **Рутинна хормонална диагностика в СБАЛДБ**



Диагностицирани пациенти с вродена надбъбречнокорова хиперплазия от скрининга за 2010-2012

Gender	Weight (kg)	GA (weeks)	Age (days)	1 st FPC		Treatment start (days)	
				17-OHP (nmol/l)	17-OHP (nmol/l)		
F (K.G.)	3.10	40	3	34.8	23	>263	14 (SW)
F (V.M.)	3.00	40	2	>263			11 (SW)
M (M.L.)	3.46	40	3	68.4	23		30 (SW)
F (K.E.)	3.00	40	2	178.3	28	>263	10 (SW)
F (K.V.)	2.40	38	2	>263	44		9 (SW)
F (E.T.)	1.82	35	14	72.4	44	189.5	31 (SW)
M (S.M.)	3.32	39	3	71.2	23	256.4	13 (SW)
M (C.V.)	3.00	39	3	>263	23	>263	13 (SW)
M (D.V.)	3.62	40	3	227.5	23	>263	13 (SW)
F (D.O.)	3.00	40	3	>263	23	>263	41 (SW)
F (G.H.)	3.80	38	3	44.6	23	61	15 (SV)
F (V.T.)	3.20	40	4	>263	20	>263	11 (SW)
M (D.G.)	2.66	39	3	41.7	23	174	13 (SV)
M (E.M.)	2.90	38	5	>263	20	197	14 (SW)
M (M.B.)	2.62	37	3	>263	23	>263	12 (SW)
M (L.L.)	8.10	36	3	>263	23	>263	12 (SW)
Average	2.98	38.2					16.8



"The 17 α Hydroxyprogesteron (17-OHP) neonatal screening in Bulgaria 2010-2012"
Stoeva I., Kostova A., Dineva G. et al., 9th Joint meeting on Pediatric Endocrinology, Milan 2013

Ползи от скрининга за ВНХ



Момчета/ момичета 1:1



Само две деца бяха диагностицирани по клинични белези. Полът на едно от момичетата със значима вирусизация бе погрешно определен като мъжки



Преобладават спорадичните случаи на ВНХ открити чрез скрининга. Само три деца са с положителна фамилна анамнеза, без генетична семейна консултация

"The 17 α Hydroxyprogesteron (17-OHP) neonatal screening in Bulgaria 2010-2012"
Stoeva I., Kostova A., Dineva G. et al., 9th Joint meeting on Pediatric Endocrinology, Milan 2013

Настоящи ползи от скрининга за ВНХ-2013

- Оптимизиране на лечението чрез промяна на досегашната терапевтичната стратегия
 - хидрокортизон = лекарство на избор
 - промяна в краткостта на приема
 - въвеждане на метририратен профил на 17 ОНР (филтърна бланка) за мониториране на ефекта от лечението (ESPE visiting scholarship 2013, Stoeva I.)
 - Ауксология
- Намаляване на фалшиво положителните резултати
- База данни на откритите деца включваща и проследяването им
- Установяване на сътрудничество с екипа на Anna Nordenstrom (Karolinska Institute, Sweden)
- Проекти МУ София за изясняване генотипа на пациентите и семействата им; начало на проучване генотип-фенотип корелации сред българската популация; Катедра по Биохимия, МУ, София

Бъдещи ползи от скрининга за ВНХ след трансформирането му в експертен център

- подобряване сътрудничеството с родителите за придържане към терапията, чрез индивидуализирани насочени информационни материали и структурирано обучение
- обучение на медицински и немедицински специалисти
- нови методи за оптимизиране на лечението
- намаляване на хоспитализациите и създаване на дневен "център" с интегриран подход- медицински и социален
- подобряване на интердисциплинарното обгрижване на пациентите
- предпоставки за създаване на пациентско сдружение
- предпоставки за подобряване обмяната на опит с други центрове: чрез участие в мрежа
- предпоставки за диагноза и терапия и на пациенти с други DSD

Доц. д-р Ива Стоева, дм, педиатър ендокринолог

докторанти
д-р Антоанета Костова, задочен докторант педиатър ендокринолог
д-р Ани Аройо, редовен докторант



студенти
Борис Стоилов, медицина VI

постдок
Ганка Динева, дб, генетика на развитието

лаборанти
Николина Найденова
Латинка Желева,
Снежана Дойчинова

Хормонална лаборатория "Скрининг и функционална ендокринна диагностика"

Проекти МУ София 2012-2013

- "21-хидроксилазен дефицит: мутационен скрининг и асоциация генотип-фенотип при български пациенти с вродена надбъбречнокорова хиперплазия"
Ръководител на проекта: Доц. д-р Ива Христова Стоева
Изследователски екип: Д-р Антоанета Йорданова Костова, Доц. Албана Първанова Тодорова, Тихомир Първанов Тодоров дб, Андрей Венциславов Киров, Проф. д-р Ваньо Иванов Митов, дм, дбн, Д-р Ани Валентинова Аройо
Научен ръководител: Доц. д-р Ива Христова Стоева
- "Носителство на мутации в CYP21A2 сред родственици на български пациенти с вродена надбъбречнокорова хиперплазия"
Изпълнител на проекта: Д-р Антоанета Йорданова Костова
Научен ръководител: Доц. д-р Ива Христова Стоева
- "Възможности на пълното асоциативно свързване за разясняване етиологични аспекти при деца с вроден хипосадиатризм, асоциация с дефицит на адренокортиколов хормон, очни, костни и/или урогенитални аномалии"
Изпълнител на проекта: Д-р Ани Валентинова Аройо
Научен ръководител: Доц. д-р Ива Христова Стоева
- "Въвеждане на мутационен скрининг за транскрипционните фактори POU1F1 (PIT-1), HESX1, SOX3 при пациенти с вроден хипосадиатризм"
Ръководител на проекта: Доц. д-р Ива Христова Стоева
Изследователски екип: Доц. д-р Радка Петрова Кънева, Д-р Атанася Величкова Миткова, Проф. д-р Ваньо Иванов Митов, дм, дбн, Д-р Ани Валентинова Аройо, Шана Иванова Пашова, Даниела Росенова Динева
- "Въвеждане на мутационен анализ на SOX2 при български пациенти с вроден хипосадиатризм и/или очни аномалии"
Изпълнител на проекта: Д-р Ани Валентинова Аройо
Научен ръководител: Доц. д-р Ива Христова Стоева
- "PROP 1 мутации сред български пациенти с хипосадиатризм. Корелация генотип-фенотип"
Ръководител на проекта: Доц. д-р Ива Христова Стоева
Изследователски екип: Д-р Ани Валентинова Аройо, Шана Иванова Пашова, Доц. Анастася Спасков Спасов, Радослава Емилиева Градонова, Силвия Иванова Андреева, Доц. д-р Георги Кирилов Георгиев, Д-р Ивайла Руменова Узунова

Предизвикателства за бъдещето на скрининг програмите

- сздаване на адекватна инфраструктура
- приемане и въвеждане на иновациите в тази област
 - технологии за скрининг, но и за трансфер на информация между отделните участници в реално време

Критичния въпрос днес е: ще бъде ли налице волята и способността да се постигне максимална програмна интеграция, или бюрократични спънки, неефективна/некомпетентна администрация и неадекватни политически решения, съпътстващи всяка скрининг програма, ще минират този процес?

L. McCabe, B. Therrell E., R.B.McCabe System. *Molecular Genetics and Metabolism*, 77, 2002, 267-273.

Скринирани новородени ВХ 1.01.1993 - 31.08.2013: 1 311 415

Скринирани новородени ВНХ 1.01.1993 - 31.08.2013: 179 672

Скринирани новородени общо 1.01.1993 - 31.08.2013: 1 491 087

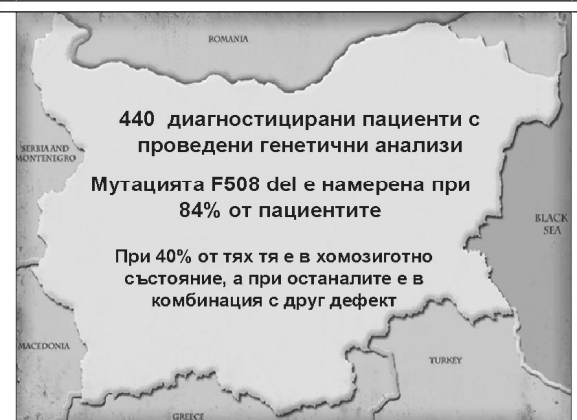
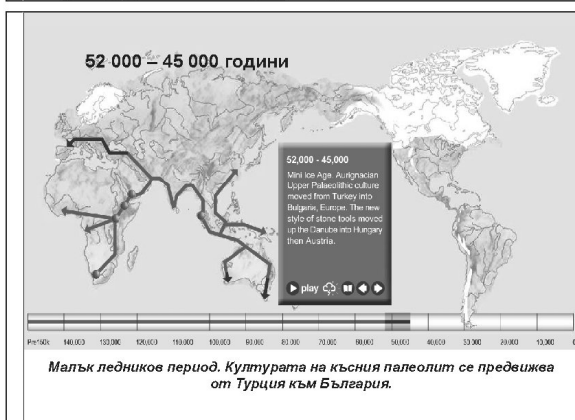
**25 години
генетични изследвания
при пациенти с муковисцидоза
в България**

Доц. Алексей Савов



*Do delta F508 heterozygotes have a selective advantage?
Wiuf C. Genet Res.2001 Aug;78(1):41-7.*

580 генерации = 52 000 години



До 2013 година са описани 46 свързани със заболяването мутации в CFTR гена

F508 del – 62%

N1303K - 3.8%

R347P – 3.1%

G542X – 3.1%

Останалите 42 мутации са редки или уникални дефекти намиращи се в 17 от общо 27- те екзона на гена.

За пръв при български пациенти бяха описани и така наречените комплексни алели съдържащи две различни мутации.

Те могат да упражняват и самостоятелно ефект върху генната функция и се очаква в комбинация да модифицират клиничните симптоми.

Етнически специфики на мутациите в CFTR гена в България

R1070Q, 1677 delTA
100% F508del
N1303K - 4.24%

Откриването на генетичните дефекти ни помага :

- Да потвърдим или поставим диагнозата
- Да изясним носителски статус
- Да определим риска в семейството

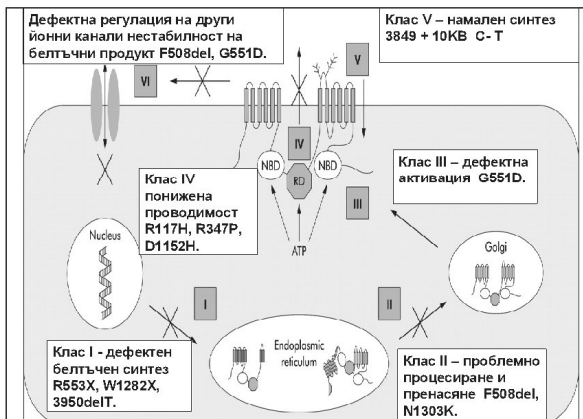
1. $100/100 = 1$

2. При анализирани 90% от генетичните дефекти
Теоретичен риск за носителство = $1/33 \times 10/100 = 1/330$

3. Теоретичен риск за раждане на болно дете –
 $1 \times 1/330 \times 1/4 = 1/1320 =$ НИСЪК РИСК

Връзка между генотипа и тежестта на заболяването ?

Природа на молекулните дефекти в CFTR гена и влиянието им върху неговата функция.



От описаните при българските пациенти с муковисцидоза молекулни дефекти 24 са от типа, които водят до преждевременна поява на стоп кодон и спадат към клас I.

Останалите мутации трудно могат да бъдат класифицирани, като се има предвид, че става въпрос за редки дефекти, при които не са провеждани по-подробни проучвания.

Приема се, че клас I, II и III имат по-сериозен ефект върху белтъчната функция и са свързани с по-тежки клинични прояви на болестта.

При останалите класове мутации може да се очаква, по-леко протичане на болестта.

% Функционален CFTR	Прояви на заболяването
< 1	Панкреатична недостатъчност плюс изброените по-долу
1 - 4.5	Рецидивиращи белодробни инфекции плюс изброените по-долу
4.5 - 5	Положителен потен тест плюс изброените по-долу
5 - 10	СВАВД
10 -100	Няма симптоми



- При част от българските пациентите не се наблюдават класическите симптоми на заболяването. Обикновено се регистрира по-слабо засягане на панкреатичните функции и гранични или даже нормални стойности на електролити в потта.
- Генетичните анализи при такива пациенти обикновено регистрират алели носещи мутации, които могат да се определят от клас V или VI и са свързани основно с алтернативни варианти на снаждане или намалена стабилност на белтъчния продукт.
- При българските пациенти един от често срещаните молекулните дефекти свързан с късно начало и обикновено нормални или гранични потни тестове е мутацията 3849+10KB G/A.

Генетичните дефекти при муковисцидоза и връзката им с лечението на заболяването

Доказването на генетични дефекти при пациентите с муковисцидоза дава възможност да се разработват все по-ефективни подходи за лечение основани на спецификите на конкретната молекулна патология.

Така, ориентирайки се около основните класове мутации според тяхното действие върху белтъчния продукт се търсят начини как проблема да бъде коригиран или заобиколен по алтернативен път.

При мутациите от клас I основният проблем е синтеза на скъсен нефункционален белтък заради преждевременната поява на „стоп“ кодон.

Специфичен терапевтичен подход предлага възможност да не се изчита правилно такъв „стоп“ кодон. Доказано е, че аминоклиозидните антибиотици могат да взаимодействат с аминокислотен (A) мястото на рибозомалната РНК и променяйки конформационно антикодон свързването да свърже която и да е транспортна РНК и белтъчния синтез да стигне до края.

Около 14% от пациентите в България имат алели с такъв тип молекулен дефект и клинично проучване в тази насока определено представлява интерес.

ТЕМИ ЗА ОБСЪЖДАНЕ

Мекониум илеус - в много случаи тази находка не се дължи на дефекти в CFTR гена.

Установените мутации при доказаните случаи на муковисцидоза с мекониум илеус за нашата популация спадат към групата на честите и тежки дефекти молекулни дефекти

ТЕМИ ЗА ОБСЪЖДАНЕ

Мекониални перитонити и хиперехогенност на чревните бримки при плода.

Prenatal Ultrasound Diagnosis of Meconium Peritonitis Secondary to Cystic Fibrosis

Neal H. Weiner Journal of Diagnostic Medical Sonography, Vol. 18, No. 1, 43-47 (2002)



This case study describes the ultrasound diagnosis of meconium peritonitis associated with cystic fibrosis. Because meconium ileus secondary to cystic fibrosis can account for 25% to 40% of meconium peritonitis cases, cystic fibrosis must be a strong consideration. Accurate prenatal ultrasound diagnosis of meconium peritonitis and subsequent testing for cystic fibrosis can aid in establishing an appropriate surgical and therapeutic management plan.

ТЕМИ ЗА ОБСЪЖДАНЕ

Обструктивна азооспермия (CBAVD) и муковисцидоза

- При наличие на мутация свързана с нарушение в регулацията в съчетание с друг молекулен дефект или вариант (полиморфизъм) в гена най-често липсват характерните клиничните симптоми на заболяването като показанията са свързани единствено с репродуктивни проблеми.

ТЕМИ ЗА ОБСЪЖДАНЕ

Обструктивна азооспермия (CBAVD) и муковисцидоза

- Двойката, която обикновено се насочва за асистирана репродукция да бъде анализирана и за носителство на дефекти в CFTR гена.
- Намерените при български пациенти с обструктивна азооспермия варианти обикновено съчетават носителство на алел с F508del в комбинация с друг регулаторен дефект или мутация с леко действие (най – често 5T варианта в интрон 8).

ТЕМИ ЗА ОБСЪЖДАНЕ

Масов неонатален скрининг за муковисцидоза

- Необходимост от нов тип технологии
- Широк диагностичен панел заради високата алелна хетерогенност
- Откриване на 2000 носители и нуждата от повторни тестове
- Осигуряване на семейна и фамилна консултация и изясняване на носителски статус



Национална Генетична Лаборатория

Университетска Акушеро-гинекологична Болница "Майчин дом"

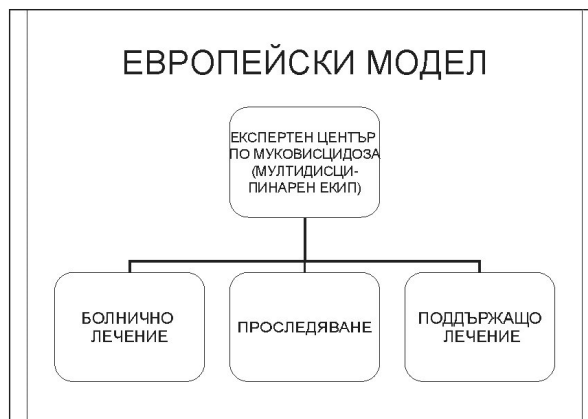
АЛГОРИТЪМ НА ГЕНЕТИЧНА ДИАГНОСТИКА ПРИ МУКОВИСЦИДОЗА

Els Dequeker et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders – updated European recommendations. European Journal of Human Genetics (2008), 1–15.



Експертни центрове по муковисцидоза – европейският модел в България

Д-р Радостина Симеонова



- ### ЕВРОПЕЙСКИ МОДЕЛ
- Мултидисциплинарен екип
- Уши нос гърло специалист
 - Акушер-гинеколози
 - Фармацевт
 - Микробиолог
 - Хирург
 - Ревматолог
 - Офталмолог
 - Нефролог

- ### ЕВРОПЕЙСКИ МОДЕЛ
- Оборудване на експертния център:
- Радиологично отделение
 - Лаборатория за измерване на белодробна функция
 - Микробиологична служба
 - Специализирани изследвания
 - Възможности за третиране на усложненията на заболяването

- ### БЪЛГАРСКИ МОДЕЛ
- КОЙ МОЖЕ ДА МИ КАЖЕ ОТ КЪДЕ ДА ЗАПОЧНА
 - ЛИЧЕН ЛЕКАР
 - СПЕЦИАЛИЗИРАНО БОЛНИЧНО ЗАВЕДЕНИЕ
 - ИНТЕРНЕТ
 - ПРИЯТЕЛИ
-

- ### БЪЛГАРСКИ МОДЕЛ
- Поставяне на диагноза в ЕЦ
 - Предписване на лекарства и храни
 - Предоставяне или закупуване на инхалатори
 - Проследяване на пациента – кой и къде
 - Провеждане на рехабилитация, професионално ориентиране и преквалификация

БЪЛГАРСКИ МОДЕЛ

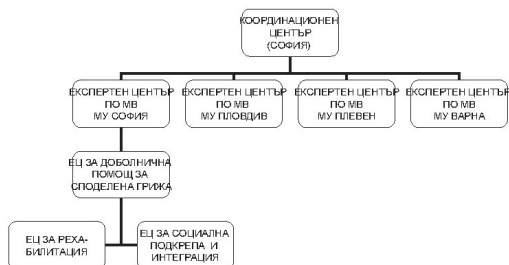


БЪЛГАРСКИ МОДЕЛ



- НАРЕДБА ЗА ОБОЗНАЧАВАНЕ НА ЕЦ ПО РЕДКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ
- СТАНДАРТ ЗА ЛЕЧЕНИЕ ПО МВ
- РЕГИСТЪР НА БОЛНИТЕ
- ОБВЪРЗВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО СЪС ЗДРАВНАТА КАСА

БЪЛГАРСКИ МОДЕЛ



БЪЛГАРСКИ МОДЕЛ



Заклучение

- Усилията на пациенти и лекари се обединяват около прилагане на Европейски стандарти за лечение и проследяване
- Необходими са законодателни промени, които да улеснят пътя за обозначаване на експертни центрове и прилагане на утвърдени вече алгоритми за лечение и проследяване на пациентите

Сесия 6

Експертни центрове и референтни мрежи по редки болести в България (IV)

Модератори: Доц. Нарцис Калева

- **Акромегалия в България. Диагностика, терапия и проследяване –
успехи и предизвикателства**
С. Въндева, С. Захариева

- **Болест на Кушинг, регистър на пациентите в България. Първа
възможност за медикаментозна терапия**
М. Янева, С. Захариева

- **Трудности в диагностиката на интерсексуални състояния при мъжки
генетичен пол**
Ц. Цветанова, Н. Калева, Е. Василева

Акромегалия в България. Диагностика, терапия и проследяване – успехи и предизвикателства

Д-р Силвия Въндева,
проф. Сабина Захариева



Дефиниция

Клинично състояние, което се дължи на повишена секреция на РХ.

- Акромегалия
- Гигантизъм

Клиничната картина се определя от

- Излишъка на РХ, свързания с него IGF-I и други фактори
- Обемния процес в хипофизата

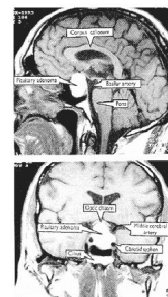
Етиология

Спорадична акромегалия - 95%

- Аденом на хипофизата
- GHRH хиперсекреция, ектопична секреция на РХ

Фамилни и вродени синдроми - 5%

- McCune-Albright
- MEN тип 1
- Комплекс на Карней
- FIPA – фамилни изолирани хипофизни аденоми



База данни за акромегалия



800 български пациенти с налична медицинска документация

534 пациенти с интерпретабилни данни върху ефективността на приложеното лечение
>200 - "lost of follow-up"

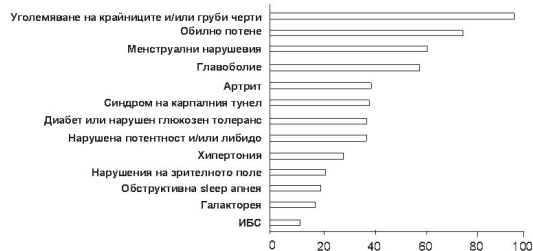
Епидемиологични данни

Забелеваемост	
Случая/милион/година	2,8-6
За България	2,5
Болестност	
Case series	38-75 случая/милион
Крос секционни , популационни	1 случай на 6600-11000
За България	43 случая/милион
Разпределение по пол	Жени=Мъже
За България	63% жени – 37% мъже
Възраст при диагноза	40-50 год
За България	40-50

Демографски показатели



Честота на клиничните симптоми при поставяне на диагнозата



Clemmmons DR, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:4759-4767.

Системни усложнения

Сърдечно-съдови усложнения

- Акромегална кардиомиопатия
- Хипертония
- ИБС
- Ритъмни и проводни нарушения

Метаболитни

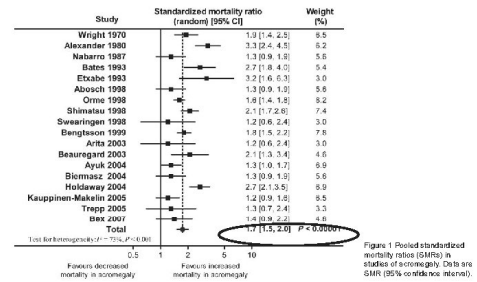
- Въглехидратни
- Дислипидемия

Респираторни

- Сънна апнея

Остеоартропатия

Смъртност



O. M. Dekkers, N. R. Biermasz, A. M. Pereira, J. A. Romijn, and J. P. Vandenbroucke. Mortality in Acromegaly: A Metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 93: 61-67

Смъртност

Причини за умирация по литературни данни

- 60% сърдечно-съдови
- 25% респираторни
- 15% злокачествени заболявания

Български данни

- 384 пациенти диагностицирани 1988-2010 год. (333 живи, 51 починали)

Причина за смърт	Брой случаи (%)	Относителен дял обща популация
Сърдечно-съдови (ОМИ, ИБС, СН)	24 (47%)	43.61%
Мозъчно-съдови	13 (25.5%)	19.7 %
Злокачествени заболявания	8 (15.7%)	15%
Други	6 (11.5%)	

Диагноза

При клинични данни

I етап

- PX над 0.4 нг/мл (1.2 mIU/l) (2009 год.)
- 1 нг/мл (3 mIU/l) (2000 год.)
- Серумна концентрация на IGF-I над N за възрастта

II етап - ОГТТ със 75 г глюкоза с проследяване на PX

- Диагнозата се потвърждава ако PX е над 0.4 нг/мл (1.2 mIU/l)
- 1 нг/мл (3 mIU/l)

Диагноза

- ЯМР на хипофизата
- Периметрия
- Биохимичен профил
- Тестове за хипофизни резерви
- ЕхоКГ
- Колоноскопия
- Сцинтиграфия с октреотид

Терапевтични цели

Намаление на риска от усложнения и смъртност

Биохимичен контрол

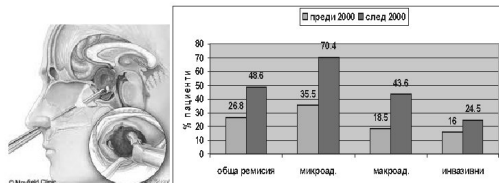
- PX <1 ng/mL / 2.5 ng/mL
- PX след ОГТТ < 0.4 ng/mL / 1 ng/mL
- IGF-I (нормален за възрастта)

Намаление на туморния размер

Лечение

Хирургично лечение – метод на първи избор

- Анализ върху 457 (85.6%) оперирани пациенти
- Корелация с предоперативните хормонални нива, размера и инвазивността на аденома



Лечение - медикаментозно

Допаминови агонисти - D2 рецептори

Бромокриптин

Ефективност – 10% по литературни данни

Анализ върху 158 лекувани пациенти

- Дозировка - средно 10-15 (мах. 40) мг/дн
- 18.4% контрол на някакъв етап от лечението
- 13.3% с дълготраен ефект

Лечение - медикаментозно

Каберголин – дългодействащ D2 агонист
Ефективност - ~ 30% по литературни данни
Анализ върху 75 български пациенти

- Дозировка - средно 1-2 (мах. 5) мг/седмица
- 26.7% контрол на някакъв етап от лечението
- 20% с дълготраен ефект
- По-ниски изходни хормонални нива при пациентите в ремисия

Лечение - медикаментозно

Соматостатинови аналози – "златен стандарт"

- Octreotide LAR (Sandostatin LAR), Lanreotide Autogel (Somatuline ATG), Pasireotide (Signifor), Octreotide hydrogel implant (phase II)

Показания за приложение

- След неуспех при TCA
- Предоперативно

Ефективност - контрол при ~ 60% от пациентите по литературни данни
Намаляване на туморния размер – 50-80%
Профил на безопасност

Лечение - медикаментозно

Приложение в България – от 2008 год.
Sandostatin LAR 20-40 mg/ 28 дни i.m. (основно sst2 рецепторен подтип)
Анализ върху 72 лекувани пациенти

- 44.4% с контрол на някакъв етап от лечението
- 43.1% с дълготраен ефект

Лечение - медикаментозно

Рецепторен блокатор на PХ – Пегвисомант

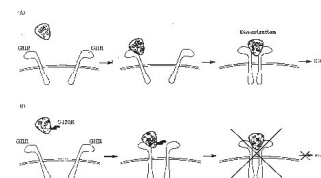


Fig. 1. The mechanism of action of the GH-RH antagonist (A) Pegvisomant. Pegvisomant binds to the GH-RH receptor, preventing the release of GH from the pituitary gland. This leads to a decrease in GH levels, which in turn leads to a decrease in IGF-1 levels.

Лечение - медикаментозно

Пегвисомант (Сомаверт) – 10-40 мг/дн s.c.
Показания – при недостатъчен ефект от CCA
Ефективност – нормализиране на IGF-1 при 60-90% от пациентите по литературни данни
Профил на безопасност

Лечение - медикаментозно

Комбинирано медикаментозно лечение

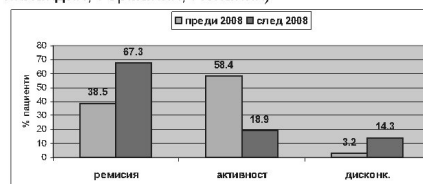
- CCA + ДА – увеличава контрола до ~ 75%
- Пегвисомант + ДА – отговор при ~ 30% с близки до нормалните IGF-1 стойности
- Пегвисомант + CCA – съизмерима ефективност с монотерапия с Пег

Лъчелечение

Бавно настъпващ ефект – ремисия при ~ 60% за 10-15 год.
 Хипопитуитаризъм – 80-100% за 10-15 год.
 Контрол на туморния размер ~90%
 Независим предиктор за мозъчно-съдова смъртност
 Стереотактична лъчетерапия – предимства пред конвенционалната телегаматерапия

Комбиниран терапевтичен подход

Контрол на акромегалията при комбиниран терапевтичен подход
 Сравнение с европейски регистри – 55-76% (Италия, Финландия, Германия, Испания)



Предизвикателства

Оптимизиране на терапевтичния подход

Активно проследяване на пациентите

Адекватно лечение и проследяване на
съпътстващите заболявания и усложнения

▪ ССС, въглехидратни нарушения, сънна апнея,
полипи на дебелото черво

Подобряване на качеството на живот

Намаляване на смъртността

**Болест на Кушинг, регистър на пациентите в България.
Първа възможност за медикаментозна терапия**

**Д-р Мария Янева,
проф. Сабина Захариева**

Синдром на Cushing

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

Синдром на Cushing-класификация

- **АКТХ зависим (80-85 %):**

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

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

**Синдром на Cushing –
клинична картина**

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

**Синдром на Cushing –
клинична картина**

- Центрипетално разпределение на подкожната мастна тъкан, “мастна гърбица”
- Луновидно зачервено лице (facies lunata)
- Кожни промени: атрофична кожа; червено-виолетови стрии, чувливост на капиларите, екхимози, бавно заздравяване на рани, хиперпигментация; чести кожни инфекции
- Хирзутизъм, акне, оплешивяване от мъжки тип при жените

**Синдром на Cushing –
клинична картина**

- Артериална хипертония - 75-80%, систоло-диастолна. Главна причина за смъртност - около 40% умират от усложненията и.
- Гонадна дисфункция - резултат на повишените андрогени при жените и на кортизола /при мъжете и в по-малка степен при жените/. Аменорея в 75%. Инфертилитет. Намалено либидо

**Синдром на Cushing –
клинична картина**

- Психични нарушения -40%. Безсъние, лесна раздразнителност, емоционална лабилност, безпокойство, депресия, трудна концентрация, намаление на паметта, еуфория, маниакално поведение. По-тежки разстройства - тежка депресия, психоза с делириум или халюцинации, параноя, суицидизъм
- Мускулна слабост-60%. Атрофия на проксималните мускули на долните крайници

**Синдром на Cushing –
клинична картина**

- Остеопороза - 40-50%. Болките в гърба са началната и проява. В тежките случаи - патологични фрактури на ребрата и прешлените (х-но засягане на аксиалния скелет)
- Бъбречна калкулоза - 15%. Резултат на хиперкалциурията, индуцирана от ГКО
- Полидипсо-полиурия - резултат на изявен ЗД при 10%. Много по-често се среща нарушен глюкозен толеранс. Диабетната кетоацидоза и микроангиопатията се срещат рядко

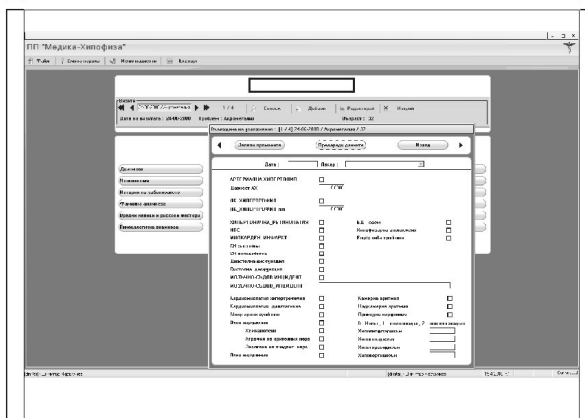
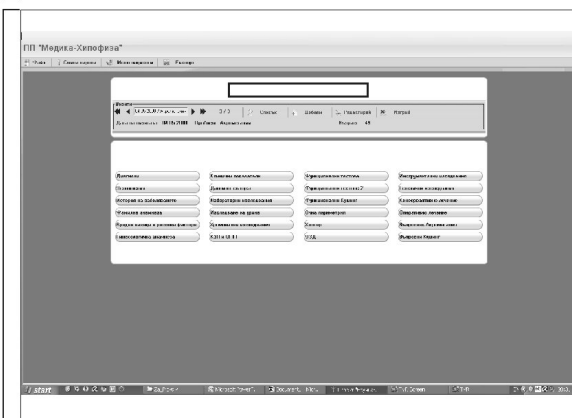
<p align="center">Синдром на Cushing – клинична картина</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Намалена имунна защита, повишена склонност към инфекции, особено гъбични ■ Тромбоемболични усложнения ■ Нарушения в липидната обмяна ■ Ранна атеросклероза ■ Застойна сърдечна недостатъчност ■ Астеноадинамия ■ Едеми по крайниците 	<p align="center">Лечение на СК: АКТХ-зависима форма</p> <p><small>Treatment of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome: A Consensus Statement <i>Biller et al. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism Jul 2008, 93: 2454-2462</i></small></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. При болест на Кушинг (кортикотропином)- първоетапно лечение е трансфеноидалната аденомектомия. 2. При ектопична секреция на АКТХ (ектопичен АКТХ синдром)- след идентифициране на тумора-оперативното отстраняване.
<p align="center">Лечение на СК: АКТХ-независима форма на СК</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Метод на избор: оперативно лечение <ul style="list-style-type: none"> ■ кортизол продуциращи аденоми: едностранна аденомектомия или при невъзможност адrenaлектомия (по ендоскопски път или класическа лапаротомия). ■ Кортизол продуциращи карциноми – едностранна адrenaлектомия, при наличие на метастази-по възможност отстраняване на метастазите по оперативен път (най-вече чернодробни). ■ АКТХ- независими микро- и макронодулерни хиперплазии – двустранна адrenaлектомия. 	<p align="center">Медикаментозно лечение на БК <small><i>New developments in the medical treatment of Cushing's syndrome Endocr Relat Cancer 2012 19: R205-R223</i></small></p> <ul style="list-style-type: none"> • Мястото на медикаментозното лечение: <ul style="list-style-type: none"> • При неуспех от оперативно лечение или при неоперабилен рецидив; • В очакване изява на ефекта на лъчетерапията; • Първоетапно – за подготовка на болните за операция. • Палиативно лечение. • Видове медикаментозно лечение: <ul style="list-style-type: none"> • Лечение, насочено срещу надбъбреците - блокери на стероидогенезата • Лечение, насочено срещу тумора
<p align="center">Лечение, насочено срещу хипофизния тумор (кортикотропинома)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Допаминови агонисти- Бромокриптин, Кяберголин ■ Соматостатинови аналози: SOM 230(pasireotid) – агонист на sst 1,2,3,5 Signifor® ■ Ретиноева киселина-необещаващи резултати ■ PPAR-γ агонисти (тиазолидиндиони- Пиоглитазон) - обещаващи резултати ■ Темозоломид (алкилиращ химиотерапевтик) 	<p align="center">Лечение, насочено срещу надбъбречните жлези: инхибитори на стероидогенезата</p> <ul style="list-style-type: none"> • Обща характеристика: <ul style="list-style-type: none"> • Бърз ефект, високо ефективни и напълно обратимо действие. • НО!!! Не може да се постигне трайно излекуване. • Представители: Ketoconazole, Metopirone, Aminoglutethimide, Etomidate • Проследяване ефекта от лечение: клинична картина и свободен уринен кортизол. • ЦЕЛ на лечение: <u>нормализиране на свободния уринен кортизол. Ритъмът на кортизола не е задължително да се възстанови!</u>
<p align="center">Регистър на болните със СК: Цел</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Да се направи анализ на: <ul style="list-style-type: none"> - Заболеваемостта - Болестността - Смъртността - Изход от лечение - Честота на рецидиви и усложнения - Анализ на качеството на живот и продължителността му. 	<p align="center">Регистър на болните със СК</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Финансирането е осигурено по проект, подкрепен от МОНТ “Съвременен подход за диагностициране и определяне на честотата и генотипно-фенотипните корелации при хипофизните и надбъбречни тумори в България”, Фонд „Научни изследвания”, конкурс: „Насърчаване на научните изследвания в приоритетни области” („ТЕМАТИЧЕН КОНКУРС”) – 2008.

Сътрудничество

- **ERCUSYN**- European Register on Cushing's Syndrome – 44 центъра от общо 26 европейски страни- до сега въведени 819 пациента, България - 77 (2-ри център)
- **MISSION** study – 5092 пациента от страни от целия свят, България 546 пациента

Етапи

- **Ретроспективно проучване**, цялостно обхващането на всички болни, хоспитализирани в КХХНГЗ, УСБАЛЕ "Акад. Иван Пенчев" от 1965 до 2010 г.
- Включване и на другите университетски центрове от страната/София- "Александровска болница", Пловдив, Варна, Стара Загора, Плевен. Епидемиологично проучване върху такова рядко заболяване като СК предполага мултицентрово обхващане.
- Идеята е да се превърне в проспективен регистър, обхващащ всички болни със СК в страната.



I център КЦЕГ- София

- Първоначално 854 пациента с диагноза или съмнение за СК.
- Изпратени писма на около 600 пациента (изключени починалите и наскоро хоспитализираните пациенти)- обратна връзка от около 1/3 от пациентите.
- Краен брой на регистрираните болни с доказан СК: 546

Резултати: КЦЕГ, София

- За периода 1965 -2010 г. (общо 46 години) са обхванати **546** болни /средно по 5 хоспитализации (макс. 19), или общо около **2500** ИЗ-та/.
- Средна заболеваемост: **1,36/ман/година** или 12 новодиагностицирани болни на година

II етап: включване на другите университетски ендокринологични клиники

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

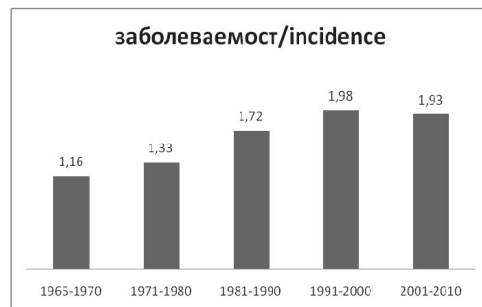
II етап: включване на другите университетски ендокринологични клиники

- | | |
|----------------|-----------------------|
| ■ София I | 546 (86%) |
| ■ Варна | 63 55 (8,7%) + 8 общи |
| ■ София II | 38 26 (4%) +12 общи |
| ■ Пловдив | 11 8 (1,3%) + 3 общи |
| ■ Стара Загора | 3 |
| ■ Плевен | 4 |

Обобщени резултати

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

Заболеваемост по декади



Заболеваемост

- Etxabe & Vasquez, 1994 (провинция на Испания) –
 - **2,4 /млн/год**
- Ambrosi & al, 1991 (северна Италия) – **0,7/млн/год**
- Lindholm & al, 2001 (Дания) – **2,3/млн/год**
- **NB!** Критериите за диагноза се различават в различните проучвания (наличие на аденом на хипофизата (БК) и/или наличие на постоперативен хипокортицизъм или еуортицизъм....)
- Честотата е вероятно подценявана, защото: 2-5% от пациентите със ЗД тип 2 с лош гликемичен контрол са със СК
- В България /предварителни данни/: около 12 нови случая/година, или **1,36/млн/година**

Заболеваемост

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

Резултати: болестност

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

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

Резултати: етиология

- СК – доказана етиология – 442
- СК-неясни форми - 104
 - АКТХ – зависима форма на СК - 297/442 = **67,2 %**
 - Морбус Кушинг: 286/297
 - Ектопична секреция на АКТХ: 11/297
 - АКТХ- независима форма на 145/ 442 = **32,8 %**

Резултати: демографско разпределение I

- Полово разпределение:
 - Жени 441/546 = **80,7 %**
 - Мъже 105/546 = **19,3 %**
 - Жени: Мъже= **4 : 1**



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

Резултати: демографско разпределение II

- Полово разпределение по етиология:
 - АКТХ-зависими форми:
 - БК: жени 79 %, мъже 21%
 - Ектопичен СК: жени 36 %, мъже 64 %
 - АКТХ-независими форми: жени 83 %, мъже 17%

Резултати: демографско разпределение III

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

Резултати: смъртност

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

Резултати: смъртност по етиология

Етиология	Живи	Починали
МК	66%	34%
Ектопичен СК	46%	54%
Аденоми	81%	19%
Са	0%	100%
АКТХ-независими хиперплазии	82%	18%
ОБЩО	63%	37%

SMR (standardized mortality ratio)

■ Начин на изчисление: В епидемиологията, стандартизирана смъртност или SMR е количествено увеличаване или намаляване на смъртността на дадена кохорта спрямо общото население.

■ Това е съотношението на наблюдаваните смъртни случаи в проучваната група към очакваните смъртни случаи в общата популация. SMR може да се изрази като отношение или в процент.

SMR (standardized mortality ratio)

- Ако SMR се изрази като съотношение и е равен на 1,0, то това означава, че броят на наблюдаваните смъртни случаи се равнява на този на очакваните случаи. Ако е по-висока от 1,0, тогава има по-голям брой смъртни случаи, отколкото се очаква.

SMR при синдром на Кушинг

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

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

SMR резултати: Kaplan-Meier survival plot: all patients with CS over the years.

Legend: — Adrenal adenoma/Carcinoma ○ ○ ○ Ectopic/Idiopathic

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

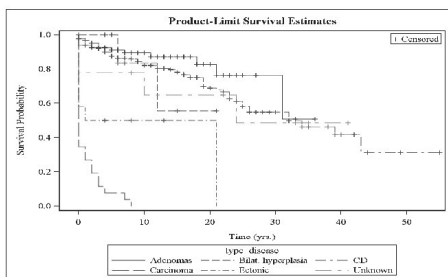
SMR резултати: Вероятност за преживяване на определен период от време при пациенти със СК

Time of survival	Probability
5 years	0.83
10 years	0.79
15 years	0.77
20 years	0.74

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

4-ТА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ
1-ВА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ ЗА СТУДЕНТИ ПО МЕДИЦИНА

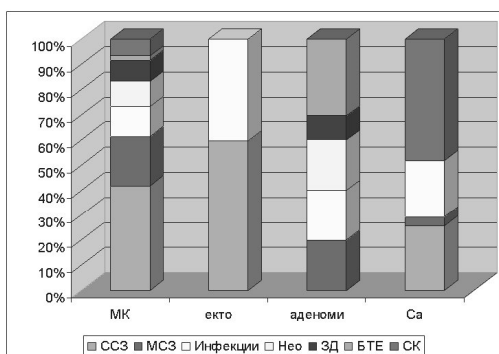
SMR резултати: Kaplan-Meier survival plot: patients with CS of different etiologies over the years.



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

Резултати: смъртност - причини

	Общо	МК	Екто	Аденоми	Са
ССЗ	29%	32	43	0	24
Инфекции и сепсис	12%	9	29	12,5	21
СК	12%	5,1	0	0	45
Мозъчно-съд. заболявания	11%	15	0	12,5	3,4
Др. нео заболявания	6%	7,7	0	12,5	0
ЗД и съ. усложнения	4,4%	6,4	0	6	0
БТЕ/тромбоемболични усл.	3,6%	1,3	0	19	0
Травматични увреждания	1,5%	2,6	0	0	0
ОВН	1,5%	1,3	0	6	0
Чернодр. недостатъчност	0,7%	1,3	0	0	0
Остеопороза и фрактури	0,7%	0	14	0	0
Други	0,7%	1,3	0	0	0
Неизвестна причина	16%	16,7	14	31	7



Средна преживяемост

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

Изводи

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

Изводи

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

**Нарушение в половото развитие при
46 XY индивиди – диагностично и
терапевтично предизвикателство**

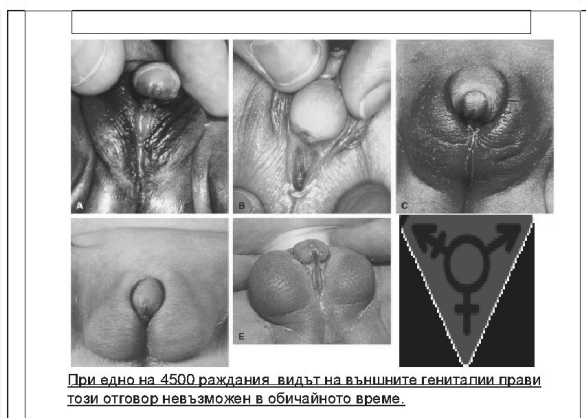
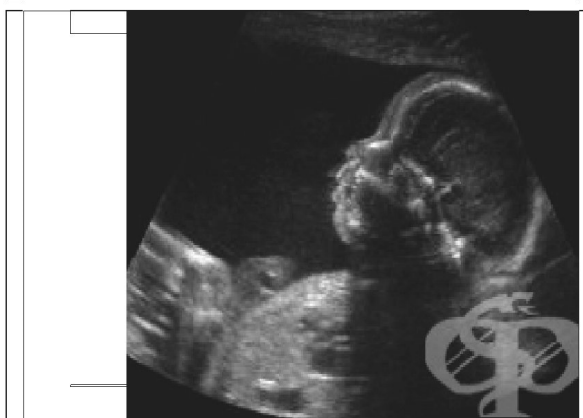
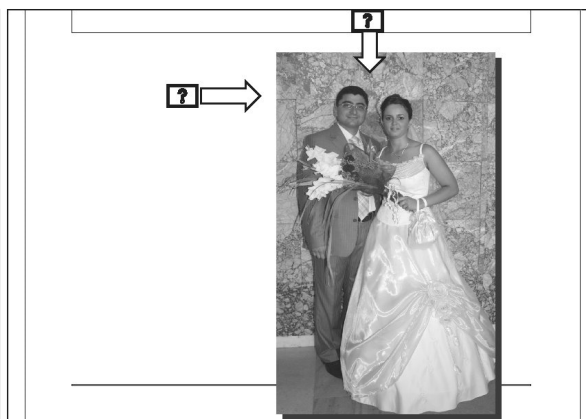
**Д-р Цветелина Цветанова,
доц. Нарцис Калева,
д-р Елена Василева**



ЛЕЧЕНИЕ

**КЪДЕ СМЕ НИЕ, СЪВРЕМЕННИТЕ
ЛЕЧИТЕЛИ?**





Касае се за състоянието на интерсенсуални външни гениталии и едва спешната и качествена професионална колаборация на различни специалисти:

- Неонатолози
- Генетици
- Детски ендокринолози
- Детски гинеколози
- Детски хирурзи и уролози
- Психолози
- Лабораторни лекари, биохимици и дори патологоанатоми,

осигуряват правилната диагноза на състоянието, определяне на точния пол на новороденото дете и избор на лечение – консервативно и оперативно за правилното му по-нататъшно развитие.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Нарушенията в половото развитие /DSD-disorders of sex development / представляват вродени състояние с атипичен гонаден , хромозомен или анатомичен пол.

ВЪТРЕУТРОБНО ПОЛОВО РАЗВИТИЕ ПРИ ХУ КАРИОТИП

Двуетапен процес:

1. Полово детерминиране
2. Полово диференциране

Развитието на мъжки гениталии е активен процес, а развитието на женски-пасивен.

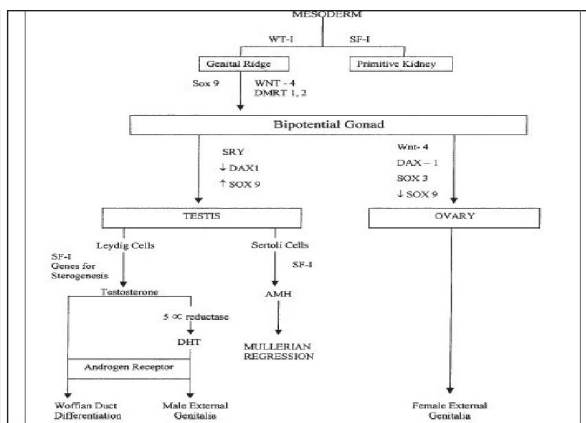
Тести съът с произвежданите от него хормони маскулинизира репродуктивната система, която иначе се феминизира.

ЕМБРИОЛОГИЯ

През първа-втора гестационна седмица ембрионите се различават само по кариотип. От 3 г.с се включват специфични гени, които са отговорни за развитието на гонадите.

SF1, WNT4 и WT1 са експресирани в урогениталния гребен, от който се формират гонадата, бъбрекът и адреналният кортекс.

SF1 и WT1 стимулират експресията на гена, отговорен за трансформиране на бипотентната гонада в тестис - SRY в пре-Сертолиевите клетки и това дава началото на мъжкото полове развитие на ембриона.



ЕМБРИОЛОГИЯ

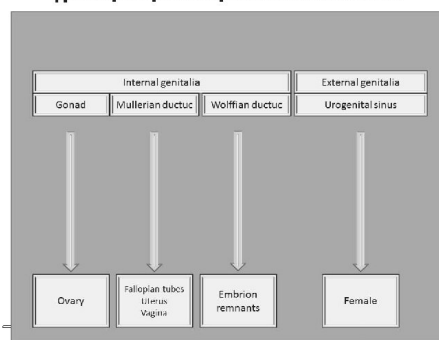
До 8 г.с. в зародиша не се развиват полови органи. Съществуват както Волфови, така и Мюлерови канали.

7-8 г.с - AMH / Антимюлеров хормон/ от Сертолиевите клетки.

8-9 г.с - Тестостерон от Лайдиговите клетки. Съвързането му с андрогенния рецептор води до формирането на епидидимите, сем. мехурчета и vas deferens.

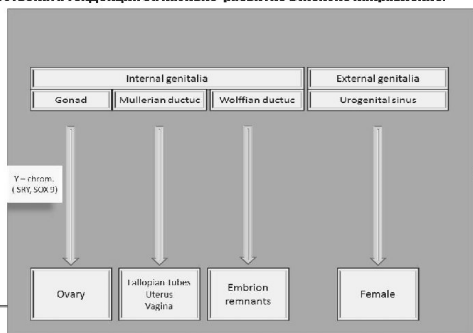
10-12 г.с - 5-алфа редуктаза тип 2 - DHT с 10 пъти по-голям афинитет към андрогенния рецептор. Той стимулира оформянето на простата, уретра, penis и скротум.

Да се превърне ембрионът в жена е лесно:

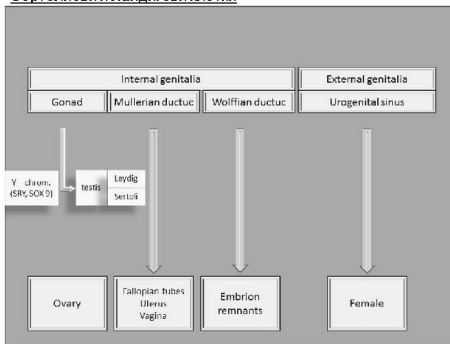


Да се стане мъж е далеч по-трудно..

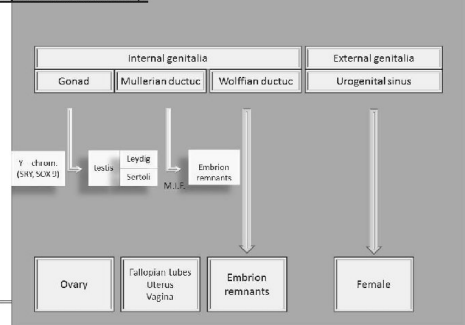
Със съкратените от тестисите хормони мъжният фетус преодолява естествения тенденция за пасивно развитие в женско направление.



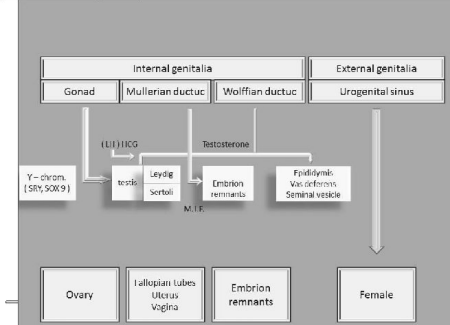
Първичната недиференцирана гонада се трансформира в тестис със Сертоливи и Лайдигови клетки



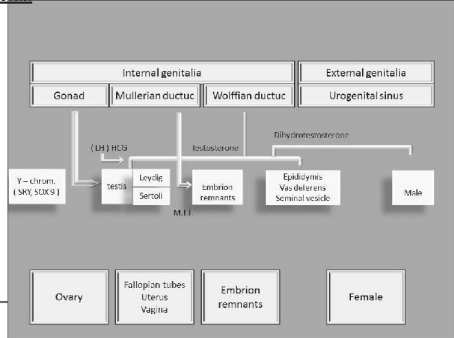
Сертолиевите клетки произвеждат MIF - Мюлер инхибиращата субстанция, която води до регрес на Мюлеровите канали до ембрионални остатъци



В същото време Лайдиговите клетки произвеждат тестостерон, трансформиращ Волфовите канали до епидидими, Vas deferens и семенни мехурчета



Най-после мъж – част от тестостерона благодарение на ензима 5- α редуктазата, появяващ се по-късно в ембрионалния живот се превръща в Дихидротестостерон, имащ значение за крайното оформяне на мъжкия фенотип



ЕМБРИОЛОГИЯ

Десценсуът на тестисите започва към 10 г.с. - двуетапен процес

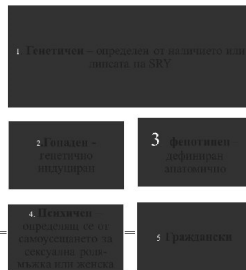
-абдоминална фаза - под контрола на INSL3, секретирани от Лайдиговите клетки.

-ингвино-скротална фаза - 26-35 г.с. която е под андрогенен контрол

Обобщение:

- Нормалното соматично полово развитие се обуславя от генетично предопределена полова детерминация, оттам като резултат - диференциране на феталната гонада в тестис или яйчник и в последствие - развитие на фенотипния пол - мъжки или женски.

Цялата тази последователност на влияния определя и няколкото вида пол:



ВИДОВЕ ПОЛ:

КЛАСИФИКАЦИЯ НА DSD

I. DSD с нарушения в половите хромозоми

II. 46 XY DSD

III. 46 XX DSD

46 XY DSD

1. 46 XY DSD, дължащи се на нарушения във формирането на гонадите.
2. 46 XY DSD - нарушена синтеза на стероиди
3. 46 XY DSD - дефект в метаболизма на тестостерона
4. 46 XY DSD - дефект в андрогенното действие
5. PMDS
6. Вродени 46 XY DSD без генетични дефекти
7. Некласифицирани форми

46 XY DSD-НАРУШЕНИЕ ВЪВ ФОРМИРАНЕТО НА ГОНАДИТЕ

Частична – гонадите съдържат неразвити сем.каналчета, инфантилни Сертолиеви кл, оскъдно герминативни и Лайдигови кл. Установяват се неопределени гениталии с или без остатъци на мюлерови структури.

Дг - Хипергонадотропен хипогонадизъм. Нормални стероидни прекурсори – 17-OH-Progesteron и DHEA-S

46 XY DSD-НАРУШЕНИЕ ВЪВ ФОРМИРАНЕТО НА ГОНАДИТЕ

Гонадни дисгенезии с автозомни генетични дефекти мутация на SF1 – вътреядрен фактор, регулиращ формирането и функцията на гонади и //б.

Взаимодействието на SF-1 с транскрипционните фактори GATA-4 и FOG2 е необходимо за експресията на SRY в развиващите се тестиси. Също така взаимодейства и със SOX9 гена за регулиране продукцията на AMH от Сертолиевите клетки.

Некласическите варианти – без засягане на NB са много по-чести.

Фенотип - от неопределени гениталии с липсващи тестиси с/без мюлерови структури до изолирана тежка хипоспадия или състояния с нормална гонадна ф-ия и нарушена вирилизация като при PAIS.

46 XY DSD-НАРУШЕНИЕ ВЪВ ФОРМИРАНЕТО НА ГОНАДИТЕ

Синдром на ембрионална тестикуларна регресия - от неопределени до нормално оформени мъжки гениталии, но с празен скротум.

Неясна етиология-генет. мутация/ SF1/, тератогенни ф-ри, дв. торзии вътреутробно. Липсват мюлерови структури. Налице са примитивни епидидими и сем. връв при липсващи тестиси.

Златен стандарт за дг. е лапароскопията, защото образните изследвания обикновено не откриват тестикуларна тъкан.

46 XY DSD С ДЕФЕКТ В СТЕРОИДНАТА СИНТЕЗА

Хипоплазия на Лайдиговите клетки - мутация на рецептора за LH и hCG.

От 10 г.с., когато започва развитието на тестисите основният хормон е ЧГТ, а от третия триместър и до 6 мес. след раждането - LH.

Известни са над 20 различни мутации, които предизвикват различна степен загуба на активност на рецептора.

46 XY DSD С ДЕФЕКТ В СТЕРОИДНАТА СИНТЕЗА

В зависимост от това има:

Пълна форма с напълно феминизирани външни гениталии с/без палпираща се формация по хода на ингв.канал.

Непълни форми с неопределени гениталии-микропенис,крипторхизъм и хипоспадия.

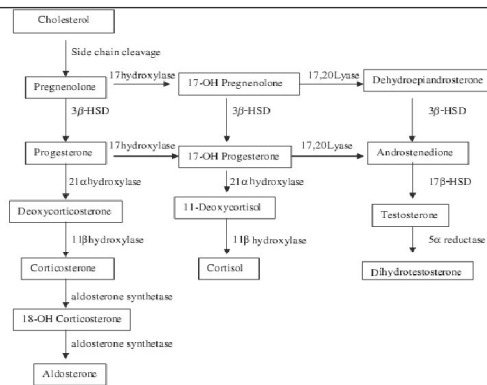
Някои биват диагностицирани по време на пубертета по повод първична аменорея и липса на вторични полови белези при женски фенотип.

46 XY DSD С ДЕФЕКТ В СТЕРОИДНАТА СИНТЕЗА

Липсват мюлерови структури.

Хипергонадотропен хипогонадизъм с преваляване на LH. FSH може да е в норма или по-слабо повишен. Нормални андрогенни прекурсори.

Гонада биопсия-нормални Сертолиеви при липсващи или примитивни Лайдигови клетки хиалинизираны семенни каналчета.



the steroid biosynthetic pathway.

ДЕФЕКТИ В МЕТАБОЛИЗМА НА ТЕСТОСТЕРОНА, В АНДРОГЕННОТО ДЕЙСТВИЕ И АМН

1. Нечувствителност на тестисите към ЛХ и към човешки хорионгонадотропин /аплазия или хипоплазия на Лайдиговите клетки, синдром на Verheijen/
2. Вродени дефекти в тестостероновата синтеза:
 - агенезия на Лайдиговите клетки
 - дефицит на 20,22-десмолаза
 - дефицит на 3-β-хидроксис стероид дехидрогеназа – натрупване на DHEA
 - дефицитна 17-α-хидроксис стероид дехидрогеназа – женски фенотип с арт. хипертензия
3. Нарушения в зависимите от андрогенни тъкани:
 - А. Нечувствителност към мъжките полови хормони /нарушения в андрогенния рецептор или в следрецепторните процеси/ Androgen Insensitivity Syndromes – AIS
 - синдром на пълна нечувствителност към андрогените /Тестикуларна феминизация/
 - синдром на непълна нечувствителност към андрогените
 - Б. Нарушения в метаболизма на тестостерона в периферните тъкани – недостатъчност на 5-Алфа-редуктаза /лъжовлагалищна перинескротална хипоспадия/. Провежда се лечение с дихидротестостерон, ако се запази мъжкият пол
 - 4. Нарушения в синтеза и/или секрецията на антимюлеровия хормон или на чувствителността към него – синдром на запазените мюлерови канали /hemia steri inguinalis/- при мутация на гена за антимюлеровия хормон.

Изолиран дефицит на 17/20 лиаза

- рядко заболяване, обикновено е комбинирано с 17 алфа хидроксиллазен дефицит
- мутация на CYP17 гена
- в тестиси без засягане на надбъбреци
- фенотипно- хипоспадия, микропенис, крипторхизъм
- завишен 17ОНProgesteron и ниски DHEA и Testosterone

Дефицит на 17-β-HSD 3

- най-честият дефект на тестостероновата синтеза
- 14 изоензима като тип 3 се експресира само в тестисите
- 9q22
- катализира превръщането на андростендиона в тестостерон и на естроена в естрадиол.

Дефицит на 17-β-HSD 3

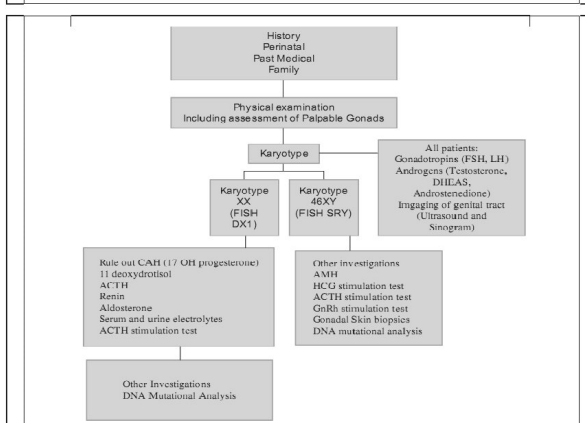
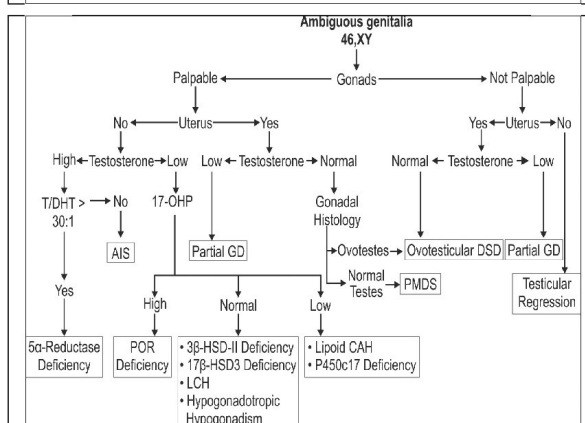
- Фенотипно-според тежестта на дефекта-от почти напълно феминизирани гениталии с клиторомегалия и заднолабиално срастване до микропенис с тежка степен хипоспадия, ингвинално или абдоминално разположени тестиси и разцепен скротум. Липсват мюлерови структури
- При женски граждански пол ако не се направи гонадектомия през пубертета настъпва вирилизация-предполагаема периферна конверсия на Андростендиона в Тестостерон под влияние на тип 5 изоформа на ензима.

Дефицит на 17-β-HSD 3

Патогномонично съотношението андростендион/тестостерон над 15:1 базално при кърмачета до 6 м.в. или след стимулация с Pregnu! при по-големи.

46 XY DSD БЕЗ ГЕНЕТИЧНИ ДЕФЕКТИ

- прием на прогестерон и неговите аналози
- пестициди
- никотинови пачове
- алкохол
- пreeкламсия
- кървене по време на бременността
- ниско тегло при раждане
- ниско тегло на плацентата



ЛЕЧЕНИЕ

- 1.Избор на пол в зависимост от етиологичната диагноза, гениталния фенотип, възможностите за хирургична корекция и предпочитанията на родителите.
- 2.Хирургична корекция преди две годишна възраст
- 3.Хормонално лечение през пубертета
- 4.Психологична подкрепа

Константин М.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

АНАМНЕЗА

1. Насочен за планова хоспитализация поради интерсексуални гениталии установени след раждането.
- 2.Без отклонение в протичането на бременността и раждането
- 3.Роден в срок с тегло 3800 гр. и ръст 50 см.
- 4.Гладък неонатален период

Обективно състояние 1 мес. 6 дни.

- 1.Добро общо състояние
- 2.Липсват малформативни стигми
3. Без отклонение в белодробния и сс статус
- 4.Без хепатоспленомегалия.
- 5.Нормален неврологичен статус
- 6.Полова система- срастнали големи срамни устни/скротум/ с лека хиперпигментация
 - хипертрофирал клитор/пенис/
 - уретрата се отваря в основата му
 - не се палпират тестиси вкл. По хода на ингв. канали

Обективно състояние 11 мес. възраст

1. Полова система
 - оформен и срастнал с рафе скротум
 - не се палпират тестиси на обичайното място
 - микропенис /под 2.5 SDS за възрастта/
- 2.Нормален неврологичен статус-нпр отговарящо на възрастта
- 3.Без малформативни стигми
- 4.Без отклонение в белодробния и сърдечен статус,без хсм



ПАРАКЛИНИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

Показател	1 мес.6 дни	11 мес. възраст
Пкк,суе	Норма за възрастта	Норма за възрастта
Na ; K ; Cl	136 ; 5.9 ; 101 mmol/l	140 ; 4.8 ; 108 mmol/l
Мастен профил	норма	норма
FSH	29.21 iu/l	131.08 iu/l
LH	2.17 iu/l	19.52 iu/l
Testosteron	0.06 ng/ml	0.00 ng/ml
ACTH	38.8 pg/ml	
17ОНР	1.5 ng/ml	0.2 ng/ml
DHEA-S	25.4 ug/dl	

Костна възраст	Отговаря на календарната	Китка-к.в.отговаря на 1 г. 6 мес.; по ядра на вкостяване на фалангите -отговаря на календарната.
Абдоминална ехография	Без патология	
ЕХОКГ	В норма	
Детски хирург	Не се визуализира структура характерна за тестис	Ехографски в дясно наличие на структура 4 мм suspectна за хипопластичен тестис; в ляво тестис не се изобразява
ДЮГ	Не се палпира матка	
генетик	Полов хроматин-отр. XY-кариотип	

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

☞ Касае се за хипергонадотропен хипогонадизъм с първично увреждане на ниво гонади –с нисък до липсващ тестостерон и нормални стойности на андрогенните прекурсори-ДХЕА-С.

Никола Ч. 5 мес.

Клиничен случай

АНАМНЕЗА

- 1.Първа нормално протекла бременност
- 2.Майка на 38 год.
- 3.Сестра на майката с аборт по мед.показания поради плод със синдром на Down
- 4.При пренатална генетична диагностика-XY кариотип
- 5.Тегло при раждане 3000 гр, ръст 50 см;нормален тегловен прираст до момента
- 6.Родителите отричат кръвно родство
- 7.Ехографски установена хидронефроза 1 ст., впоследствие отхвърлена

ОБЕКТИВНО СЪСТОЯНИЕ

- 1.Нормални за възрастта антропометрични показатели-ръст 64 см, тегло 6 кг , обиколка на глава 42 см
- 2.Без малформативни стигми
- 3.Нормален белодробен статус
- 4.ССС-ред, без шумове,кр.нал. 80/45 mmHG
- 5.Без ХСМ
- 6.Нормален неврологичен статус, ННР -отговарящо на възрастта

Пикочо-полова система



- хипопластичен и разделен скротум /срамни устни/
- без хиперпигментации



- пенисът? Е с оформена главичка ,но с разцепване по тялото под формата на перинеална хипоспадия
- уретрата се отваря в основата на главичката

Пикочо-полова система

Пикочо-полова система



- голям понс пубис
- в дясно ингвинална херния
- опипват се хипопластични за възрастта тестиси с плътна консистенция, лесно ритиниращи се в ингвиналните канали

ПАРАКЛИНИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

- 1.Пкк,дкк,суе-без отклонения
- 2.йонograma-K-5.4 mmol/l ;NA-136 mmol/l;CL-107 mmol/l ; CA-2.79 mmol/l ; P-2.19 mmol/l
- 3.Азотни фракции, трансминази-в норма
- 4.холестерол-5.8 mmol/l-завишен,нормални фракции
- 5.урина-без протеинурия
- 6.кас-в норма

ПАРАКЛИНИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

- 7.Хормонални изследвания
- ACTH-15.5 ng/ml ; C-ol-347.5 nmol/l ;17ОНР-0.6 ng/ml ; P-on-3.35--0.59 nmol/l ; DHEA-S-11.6 ug/dl-в референтни стойности
 - FSH-1.97 IU/L / в норма за възрастта/
 - LH-2.51 IU/L /1.1-2.5/
 - T-on-0.00 ng/ml с добър отговор при стимулация с прегнил-1.04/2.64 ng/ml съответно на 24 и 72 час
 - E-ol 54 pmol/l-норма за възрастта и пола

ОБРАЗНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

- 1.Костна възраст-отговаря на 1 мес. Календарна
- 2.Ехография на коремни органи-хидронефроза 1 степен в дясно

КОНСУЛТАТИВНИ ПРЕГЛЕДИ

- 1.Дюг-ехографски и per rectum не се визуализират и палпират матка и оварии
- 2.Детски хирург-наличие на перинеална хипоспадия с нормално широк външен отвор на уретрата;в дясно ингвинално наличие на подвижен тестис,който при натиск сплиза до туберозитас пубикум ; в ляво- на входа на ингвиналния канал се опипва тестис,който при натиск хлътва към корема.ехографски и двата тестиса са с нормални за възрастта размери.матка не се визуализира
- 3.Генетик-повторно цитогенетично изследване-ху кариотип

- Дефицит на 17-б-HSD 3

ВЕРОЯТНА ДИАГНОЗА

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Нарушенията в сексуалната диференциация представляват рядък и може-би затова – недостатъчно проучен проблем в педиатрията.
- Правилното диагностициране на интерсексуалитета и следващото от това – терапевтично поведение представляват мултидисциплинарен проблем, в който детският ендокринолог има водеща роля.
- Познаването на тези проблеми от широк кръг специалисти е наложително – за правилната и навременна диагноза, терапевтичен подход и психологическа помощ.
- В България липсна регистър на интерсексуалните състояния, както и експертен център за тяхната диагностика и лечение.

Постерна сесия



Проучване на разходите за лечение на фенилкетонурия със sapropterin

Манова М., Савова А., Стоименова А., Петрова Г.
Медицински Университет, София



Въведение

Фенилкетонурията е рядко заболяване, което засяга средно 1,7 на всеки 10,000 души в Европа, като заболяемостта варира в различните държави. Нелекуваните високи концентрации на фенилаланин при деца причиняват тежки и необратими увреждания на мозъка, включително умствена изостаналост. Възрастните с фенилкетонурия са изложени на риск от психо-социални ефекти, включително депресия, интровертност и тревожност.

Цел

Настоящото проучване има за цел да изчисли разходите за лечение на фенилкетонурия със sapropterin и да ги съпостави с използваната терапевтична схема понастоящем.

Материали и методи

Проведен е анализ на разходите. Изчислени са лекарствените разходи, разходите за диета и индиректните разходи от загуби на трудоспособност.

Резултати

Клинична ефикасност, разходи за лечение и анализ на бюджетното въздействие

Клинична ефикасност Kuvan® (sapropterin) е единственото лекарство, одобрено за лечение на хиперфенилаланинемия поради фенилкетонурия или ВН4 дефицит. Резултатите от клиничните проучвания потвърждават ефикасността на продукта при различни пациенти, както и безопасността и поносимостта.

Разходи за лечение В България има едно проучване на разходите за лечение на болни от фенилкетонурия. Основната терапия на болните се извършва чрез диета, която е строга и трябва да бъде стриктно изчисляван всеки прием, което често довежда до ниско ниво на съгласие и неспазване. Клиничните проучвания показват, че една трета от децата са с лош контрол на заболяването.

Разходите за лечение на фенилкетонурия с нископротеинова диета са 5 930 евро на пациент на година. Индиректните разходи за икономиката от тези пациенти са по 8000 лв. на година.

Възраст	Пол	Тегло	Дневни разходи
4	Ж	22	125,07
6	М	30	187,61
11	М	41	250,14
12	Ж	52	313,07
30	М	56	375,20
ОБЩО			1251,09

Разходи за лекувани в момента пациенти

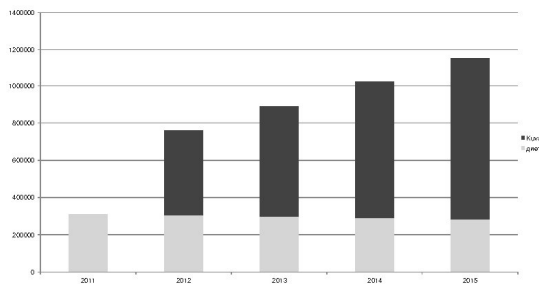
Тези данни позволяват да се оцени годишното бюджетно въздействие от въвеждането на Kuvan®. При оценката са направени предположенията, че всяка година ще намаляват разходите за диета с тези на един пациент (с 6478,52 по НЗОК) и ще се добавя по един нов пациент, чувствителен на терапията с максимално тегло от 60 кг. (дневни разходи 380 лв.).

Резултати

Анализ на бюджетното въздействие По данни на НЗОК в България има 48 регистрирани болни с класическа фенулкетонурия, за които през 2011 година са изплатени 310 969 лв. за протеинови храни или на пациент годишно по 6478,52 лв.

Бюджетното въздействие е изчислено при условие, че през 2012 се лекуват 5 пациенти и от 2013 година се добавя по още един пациент, като са намалени разходите за диета с един пациент.

Така бюджетното въздействие се формира от две променливи величини – намалението на разходите за диета и увеличаване на разходите за sapropterin ежегодно с един пациент.



Модел на бюджетно въздействие на периода 2011-2015 година при въвеждане на Kuvan®

Заклучение

Сравнението между данните от проучването на разходите за лечение на фенилкетонурия у нас и данните на НЗОК показват, че и при нас терапията на болните не е достатъчна и е не дофинансирана.

Sapropterin е единствената възможност за подобряване на състоянието на тези болни, намаляване на бремето на диетата и подобряване на съгласието им.

Той също така ще допринесе за намаляване и на индиректни разходи от нетрудоспособността и менталната изостаналост на болните при лошо лечение, а средствата са това са изключително високи.

Литература

1. Kuvan® лекарствената информация на продукта.
2. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use assessment report for Kuvan. 2008
3. Waasman SE et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. Mol Genet Metab 2007.
4. Loeber J. Neonatal screening in Europe: the situation in 2004. J Inher Metab Dis 2007;30(4):430-438.
5. Burlina A. Tetrahydrobiopterin deficiencies: diagnosis, treatment and follow-up. ESPKU. 2011;10:2010.
6. National Institutes of Health. Phenylketonuria: screening and management. 2000. Available at: <http://consensus.nih.gov/2000/2000Phenylketonuria113.html>. Accessed June 2011.
7. Hoeksma M, Pijntjood R, Plum J, de Vlok H, Paas A, van Spriessen F. Phenylketonuria: High plasma phenylalanine decreases cerebral protein synthesis. Molecular Genetics and Metabolism 2002;66(1):77-82.
8. Waasman SE et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. Mol Genet Metab 2007.
9. Anastasiou V et al. Stability of blood phenylalanine levels and IQ in children with phenylketonuria. Molecular Genetics and Metabolism 2008;91-4.
10. Abstract J. Garbade S, Burgard P. Neuropsychological speed tests and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria: A meta-analysis. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 2009;33:414-421.
11. Gasco R et al. Patients with PKU Under Dietary Treatment Present Neurocognitive Function Deficits Compared to Normal Controls. Dev Med Child Neurol 2005;47:943-948.
12. Anziate M. ADHD, learning, and academic performance in phenylketonuria. Molecular Genetics and Metabolism 2009;99:552-558.
13. Pletz J et al. Psychiatric disorders in adult patients with early-treated phenylketonuria. Pediatrics 1997;99(3):945-950.
14. Weglage J et al. J Inher Metab Dis 2000;23(9):947-949.
15. Arnold G et al. Prevalence of stimulant use for attentional dysfunction in children with phenylketonuria. J Inher Metab Dis 2004;27(2):127-143.
16. Levy HL, Miloszewski A, Chakrapani A et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. Lancet 2007;370(9586):504-510.
17. Lee P, Treacy EP, Crombez E et al. Safety and efficacy of 22 weeks of treatment with sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria. Am J Med Genet A 2003;124A(2):2551-2559.
18. Merck-Serono. PKU-205 addendum: pharmacoeconomic analysis addendum - draft. 2007.
19. Waasman M, Burton B, Cederbaum S, Munser Jea. Interim results of a Phase II, multicentre, open-label study of sapropterin dihydrochloride in subjects with hyperphenylalaninemia related to primary BH4 deficiency. The American Society of Human Genetics. 2008.
20. Waasman M, Burton B, Cederbaum S, Munser Jea. Interim results of a Phase II, multicentre, open-label study of sapropterin dihydrochloride in subjects with hyperphenylalaninemia related to primary BH4 deficiency. The American Society of Human Genetics. 2008.
21. S. Džurancic, A. Stojmenovic, A. Slavova, M. Manova, V. Petrova, G. Petrova. PHARMACOECONOMICS OF RARE DISEASES THERAPY – AN EXAMPLE OF PHENYLKETONURIA. Acta Medica Bulgarica, 2011; 1: 84-89



Клинични и регулаторни предизвикателства при фармакоикономически анализ на лекарства сираци

Генка Петрова, Медицински Университет - София



Въведение

Терминът "ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ" се използва във всички законодателства. Това са Лекарства за лечение на редки заболявания:

Честота под 200,000 засегнати жители (САЩ);

Честота под 5 на 10 000 жители (ЕС).

Редки заболявания - често хронични, генетично определени, тежко протичащи, инвалидизиращи, застрашаващи живота.

Икономическите им характеристики са:

Инвестиции в разработването поради ограниченото познание за заболяванията;

Липса на пазарен и изследователски интерес от фармацевтичните производители,

Висока цена на придобиване;

Възможна употреба през целия живот на пациента.

Цел

Настоящото проучване представя регулаторните изисквания и състоянието на фармакоикономическите анализи на лекарства сираци у нас и в Европейския съюз.

Материали и методи

Проведен е литературен анализ на регулаторни документи и научни публикации за съществуващите изисквания при оценка на лекарства сираци, регулаторната практика и българските изисквания.

Резултати

Ценообразуване и реимбурсиране

Ценообразуването се основава на общите принципи – възстановяване на разходите, доказателства за допълнителни ползи, в редки случаи референтно ценообразуване за клас лекарства (ХМЛ). При оценка на цената се прилагат следните критерии – Таблица 1:

Таблица 1. Формиране и критерии на цена на лекарствата сираци

Критерии	Дефиниране на цените			
	По-ниски	Средни	По-високи	По-високи
Рядкост	1:20000-1:200000 или >3 на 10 000 (11%)	1:20000-1:200000 или 1-3 на 10,000 (51%)	По-малко от 1 на 10 000-38%	По-малко от 1 на 10 000-38%
Ниво на предприсъ изследвания	Литературен преглед	Изградени на база познания	Програма за проучване и изследване (R&D) в непознатата сфера	Програма за проучване и изследване (R&D) в непознатата сфера
Ефективност	Недоразвити, но обещаващи данни	Заместващи крайни резултати	Солидни резултати	Крайни резултати
Сложност	Малка молекула/галенова форма	Средна сложност	Висококомплицирана биологична форма	Висококомплицирана биологична форма
Последващо проследяване	Слаби до липсващи данни	Отговор на специфични въпроси	Смъртност/тежка инвалидизация	Смъртност/тежка инвалидизация при деца
Тежест на заболяване	Забележителна	Забележителна	Забележителна	Забележителна
Налични алтернативи	Сходни алтернативи	Алтернативи, но новия ЛП е иновативен	Алтернативи, но без ЛП	Алтернативи, но без ЛП
Повлияване при уникални състояния	Ниско съществуват други показания за същата молекула	Средно Потенциал за множество показания	Високо Потенциал за уникална индикация	Високо Потенциал за уникална индикация

Реимбурсирането включва освен медицински и социални критерии, като:

- Съответствие с принципа на социална солидарност, при който уязвимите групи пациенти получават подкрепа;
- животозастрашаващи редки болести, за които няма терапевтична алтернатива;
- тежест върху здравните разходи на пациентите.

Освен цената и стойността ефективност в някои страни се взимат в предвид допълнителни критерии като сериозност на заболяването, наличие на алтернативни терапии, разходи за пациента, ако лекарството не се реимбурсира и др. Така максималната цена за единица резултат, която платещът ще е склонен да заплати ще е по-висока за лекарство сирак. В Шотландия има категория ултра редки болести за които заплащането е много високо.

Резултати

Фармакоикономически анализи

Икономическата оценка на лекарствата сираци е различна по света:

1. В Австралия се оценяват отделно от останалите лекарства като се прилагат много стриктни критерии. Съществува специален Комитет за лекарства сираци – LSDP (Life Saving Drugs Program) и отделен бюджет за лекарствата сираци.
2. В Канада, Ирландия, Шотландия процедурите за всички лекарства са еднакви. В Канада провинциите Алберта и Онтарио имат ръководства за лечение на редките заболявания. Оценява се общото бюджетно въздействие на новото лекарство сирак.
3. В UK, NICE няма отговорност по отношение на лекарствата сираци; тези лекарства се оценяват от отделна група – Advisory Group for National Specialised Services (AGNSS). Съществува отделен бюджет за лекарствата сираци.
4. В Белгия и други държави не е необходима пълна фармакоикономическа оценка за лекарства сираци.
5. В Германия се приема изискването за демонстриране на допълнителна полза, само ако продажбите надхвърлят 50 милиона евро на година.
6. В България се слава общият ред на оценката. Броят на публикациите е ограничен, но вече има самостоятелни ФИ анализи на лекарства сираци (вж. примерите).



Заключение

Проучването показва, че някои държави са въвели по-ограничени изисквания при оценката на лекарства сираци, както и по-висок праг на рентабилност.

Този опит може да бъде приет в България с оглед подобряване на достъпа на болните до съвременно лечение.

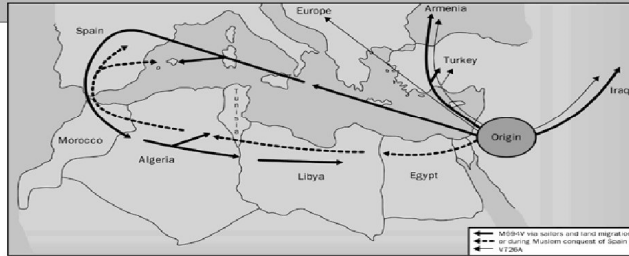
Положително влияние биха имали и мерки като изграждане на регистри за пациентите и за лекарствената терапия, определяне на стандарти за лечение, създаване на Европейски фондове за реимбурсиране на лекарства, както и централизация на процеса на достъп на европейско ниво.

Литература
При автора при поискване.

ДВА СЛУЧАЯ С ФАМИЛНА СРЕДИЗЕМНОМОРСКА ТРЕСКА

М. КОСТУРКОВА¹, ГИНКОВА Я.¹, КОНСТАНТИНОВА Д.², ДИМОВА М.¹, ЖЕЛЯЗКОВА Д.¹

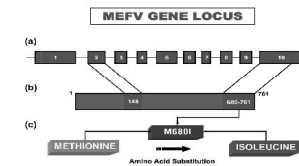
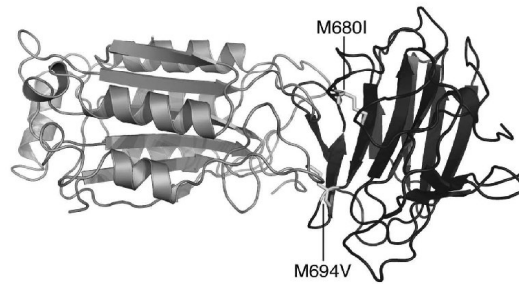
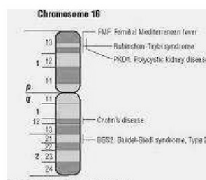
¹Катедра Пропедевтика на ВБ и Клиника по ВБ, ²Катедра по Детски болести и Медицинска Генетика, УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна, МУ „Проф. Д-р П. Стоянов“ - Варна



ВЪВЕДЕНИЕ

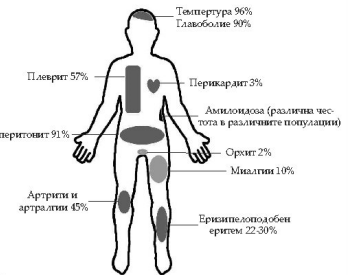
Фамилната средиземноморска треска е моногенен аутоинфламаторен синдром с аутозомно-рецесивно унаследяване. Среща се най-често във фамилии от еврейски, арменски, арабски, турски, италиански, иракски и гръцки произход. Честотата на генната мутация в тези популации е около 1:5 до 1:3. Причината за заболяването са missense или nonsense мутации в MEFV (Mediterranean FeVr) gena, разположен върху късото рамо на хромозома 16 (16p13.3) и кодиращ синтеза на протеин, наречен пирин или марештосин (важен участник в инфламозомата). Към настоящия момент са доказани над 100 мутации, свързани с фенотипна изява на заболяването. Петте най-често срещани са M694V, V726A, V680I, E148Q, M694I. Смята се, че болестта съществува от Библейски времена и специфичното ѝ географско разпределение е резултат на историческите миграционни процеси, свързани с носителството на трите основни мутации – M694V, E148Q и V726A. Пиринът се синтезира основно в гранулоцитите – моноцити, дендритни клетки и синовиялни фибробласти, участва в регулацията на цитокинната активация (чрез ШАа и Ш8) и на апоптозата. Играе ролята на негативен регулатор на възпалението.

ГЕНЕТИКА И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ



КЛИНИЧНА КАРТИНА

Възрастова изява на болестта



НАШИТЕ СЛУЧАИ

	СЛУЧАЙ №1 (Г.Г.С.)	СЛУЧАЙ №2 (Ж.К.Т.)
АНАМНЕЗА	18-годишно момиче с дълготрайни пристъпи на коремна болка и фебрилитет около 38°, колектостомирана и апендектомирана по време на такива пристъпи	34-годишен мъж с епизоди на фебрилитет до 40°, лимфаденопатия, болезнен еритемен обрив и коремна болка от едногодишна възраст, двукратно опериран с диагноза илеус
ОБРАЗНИ ИЗСЛЕДАНИЯ	Рентгенови данни за неясен десностранен плеврален излив	Без патологични находки
ЛАБОРАТОРИЯ	Завишени ОФП, лейкоцитоза; имунология в норма	Завишени ОФП, лейкоцитоза, протениурия от порядъка на 25г/24ч; имунология в норма
ДНК - АНАЛИЗ	Наличие на 1) missense мутация - с.2082C>A; p.(Met694Ile) в екзон 10 и 2) missense мутация - с.2177T>C; p.(Val726Ala) в екзон 10 на MEFV gena	Наличие на хомозиготна нуклеотидна замяна: с.615C>A; p.(Arg202Gln) в екзон 2 на MEFV gena, асоциирана с фенотипна изява на заболяването в турски и гръцки популационни проучвания
ФАМИЛНА АНАМНЕЗА	Наличие у сестра на пациентката на missense мутация в хетерозиготно състояние - с.2082C>A; p.(Met694Ile) в екзон 10 на MEFV gena	Брат, починал на 19-годишна възраст от ХБН с неизвестна генеза (в детска възраст имал подобни фебрилни епизоди)

ОБСЪЖДАНЕ

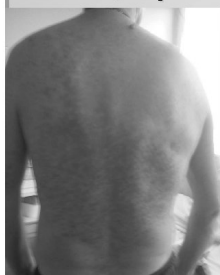
Представени са два случая, различни по отношение на клинична картина, генетични особености и предполагаема тежест на заболяването. Клиничната картина при всеки от пациентите обхваща типичните за заболяването „абдоминални атаки“ и са налице характерните лабораторни промени. И при двата пробанда има фамилии данни, съответстващи на аутозомно-рецесивно унаследяване (всеки пробанд има сибс с аналогични оплаквания). Молекуло-генетичният анализ показва в случай №1 компаунд-хетерозиготно носителство на две от най-често срещаните мутации в MEFV gena, докато при случай №2 се касае за хомозиготен генотип. Нуклеотидната замяна: с.615C>A; p.(Arg202Gln) в екзон 2 на MEFV gena е съвсем отскоро идентифицирана като причина за болестта в популационните проучвания на два колектива – един турски и един гръцки. Във втория случай амбулаторно и започнато лечение с колхицин, довело до почти пълното изчезване на пристъпите. Въпреки това обаче към момента на нашето описание, пациентът вече е с постоянна протениурия, която навяжда мисълта към най-често срещаното усложнение на фамилната средиземноморска треска – амилоидозата. С развитието на генетичната диагностика се увеличава и установената честота на фамилната средиземноморска треска. Установено е, че честотата на заболяването сред евреите сефарди е 1: 250-1000, честотата на генната мутация 1: 8-16; при арменската популация в Ливан и Калифорния-честотата е 1 случай на 500 население, а мутацията се среща при 1:7; сред турци честотата на заболяването е 1:1000; сред араби: 1: 2600, а честота на мутацията 1:50. Макар да се среща значително по-често в етносите със средиземноморски произход, фамилната средиземноморска треска не трябва да се пренебрегва от клиницистите и в България (предишна етническа пълнота на популацията) като причина за рецидивиращи фебрилни полисерозити у деца и млади хора. Още повече, че основното ѝ усложнение - амилоидозата е свързано с висока болестност и смъртност, потенциално предотвратими при рано започване на системно лечение.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Isenberg D. et al. Oxford textbook of rheumatology 2nd ed., 1997.
2. Shoenfeld Y. et al. Diagnostic criteria in autoimmune diseases. 2008.
3. Meyerhoff J.O. Familial Mediterranean Fever. 2012.
4. Ciaglis et al. MEFV alterations and population genetics analysis in a large cohort of Greek patients with familial Mediterranean fever. Clinical Genetics 2007, 71(5): 485-67.
5. Yigit S. et al. Significance of MEFV gene R202Q polymorphism in Turkish familial Mediterranean fever patients. Gene 2012, 506(1): 43-5.

Асоцииран с медикаменти синдром на Gianotti – Crosti - клиничен случай

д-р Светлан Дерменджиев, д.м., д-р Велчо Велев
 Отделение по професионални заболявания и алергология
 УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД – Пловдив
 Десислава Димитрова, МУ-Пловдив
 ЧЕТВЪРТА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ
 13-14 септември 2013 г.
 гр. Пловдив



РЕЗЮМЕ:

Синдромът на Gianotti-Crosti е рядко срещано, характерно за детската възраст заболяване. Неговата етиология се свързва преди всичко с инфекциозни агенти (Ebstein – Barr вирус). Клинично се манифестира с типичен по своята морфологична характеристика и локализация екзантем.

ОБСЪЖДАНЕ:

При представения от нас клиничен случай, приемът на изброените по-горе медикаменти се интерпретира като най-вероятен, отключващ извъта на синдрома фактор. Пълното изключване на предхождаща или съпътстваща инфекциозна етиология на практика е невъзможно предвид широката спектр от инфекциозни агенти, за които в медицинската литература има данни, че могат да предизвикват заболяването – Epstein-Barr вирус, вирусният хепатит (особено HBV), инфекции с цитомегаловирус, коксаки, ЕСНО вируси, бактериални инфекции. В конкретния случай е отхвърлена инфекция с вирусен хепатит. В този смисъл, приеманите от пациента за продължителен период от време медикаменти (Аспирин и Парацетамол) се явяват един своеобразен «терен» и фактор допринасящ за отключване извъта на синдрома. Известно е, че Ацетилсалицилатът причинява алергични реакции по I тип, както и псевдоалергия. Съпътстващият екзантема хепатит, в конкретния случай, най-вероятно е причинен от продължителния прием на парацетамол, макар и в терапевтични дози. С този факт се свързва хепатотоксичността на медикамента, за която е известно, че се изявява при дози от порядъка на 10-15 g. за възрастни. В подобни случаи настъпва дефицит на глутатиона, който е отговорен за обезвреждането на силно реактивния и токсичен метаболит N-acetyl-p-benzoquinoneimine. Следствие на това се увеличава образуването и натрупването на свободни радикали – процес, който е в основата на развитието на токсичен медикаментозен хепатит.

КЛЮЧОВИ ДУМИ:

синдром на Gianotti-Crosti, симетричен акрапен екзантем, токсико-алергични реакции, медикаментозна алергия.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ:

Касае се за мъж на 56 г., насочен за хоспитализация от личния си лекар към клиника по инфекциозни болести след като негови близки му казали, че „пожълтял“. Пациентът не е имал субективни оплаквания, но е бил налице дребнопетнист сърбящ обрив, локализиран предимно в коремната област. Предприето в амбулаторни условия лечение с H1 и H2-блокери във връзка с екзантема, но поради неповлияване на обрива, след изключване на остър хирургичен корем и консултация със специалист-алерголог, лицето е хоспитализирано за диагностика и лечение в отделението.

При снемането на целенасочена алергологична анамнеза се установи, че по повод «чести настинки» пациентът продължително време (над 6 месеца) е приемал Аспирин С и Fergex под формата на ефервесцентни таблетки и прахчета няколко пъти на ден. Фамилна анамнеза-необременена по отношение заболявания с имуно-алергична патогенеза.

От обективното изследване се установява субиктер по склерите, както и силно сърбящ макуло-папулозен уртикариален обрив с предилекция по лицето, окосмената част на главата, корема, гърба, горните и части от долните крайници, на места конфлуиращ.

Поставената на базата на данните от анамнезата, клиничната картина, физикалното изследване и резултатите от параклиничните изследвания работна диагноза е „Уртикария с остро начало, затегнато протичане и неуточнена етиология“. Приложено е лечение със системни кортикостероиди, антихистамини, H2-блокери в адекватни на състоянието на пациента дози, следствие на което се отчита редукция на обрива, тенденция към избледняване на обширните еритемни зони, отзвучаване на сърбежа.

ИЗВОДИ:

1. Представеният от нас случай показва, че синдромът на Gianotti – Crosti би могъл да се отключи и от приема на някои медикаменти.
2. В специализираната медицинска литература са добре описани патофизиологичните фактори и патогенетични механизми, по които приеманите от пациента медикаменти могат да предизвикат заболяването.
3. От значение, в конкретния случай, е и продължителността на приеманите медикаменти, която създава предпоставка за терапевтично предозироване с обременяване функцията на черния дроб и бъбреците – органите в които основно се извършват процесите на биотрансформация, детоксикация и елиминация на конзумираните препарати.
4. Доброто познаване на фармако- и токсикокинетиката на медикаментите, както и на патогенетичните механизми на токсико-алергичните реакции, се явяват необходимо условие в диагностиката и адекватното лечение на подобни случаи.

Hematology	Differential blood count	Biochemistry	Immunology
HGB – 149 g/L	Neut. – 49.6%	gluc – 6.5 mmol/l	HAV IgM /-/ отр.
RBC – 4.74 T/L	Lymph. – 22.4%	f.prot – 69 g/l	HBsAg /-/ отр.
HCT – 0.466	Eos. – 17.6 %	alb – 39 g/l	HBc IgM /-/ отр.
MCH – 31.5	Mono – 7.9%	f.bil – 80.1 mkmol/l	Anti - HCV /-/ отр.
		d.bil – 38.20 mkmol/l	
MCV – 83.5	Baso – 0.4%	AST – 137 U/l	
WBC – 9.47 G/L		ALT – 521 U/l	
		GGT – 509 U/l	
MCHC – 320		urea – 5.0 mmol/l	
PLT – 260 G/L		crea – 96 mkmol/l	
ESR – 6 mm		AC – 242 mkmol/l	
RDW – 12.4 %		K – 4.5 mmol/l	
MPV – 10.7 fL		Na – 137 mmol/l	
		Cl – 101 mmol/l	

Екстранодален маргинално-зонов лимфом при пациент с хронична миелоидна левкемия в пълен молекулярен отговор

М. Генова¹, Г. Балаценко², А. Лилова³, В. Хрисчев³, Г. Михайлов³, Т. Диков^{1,2}



Национална специализирана болница за
АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ НА ХЕМАТОЛОГИЧНИ
ЗАБОЛЯВАНИЯ



Център за външни посещения
ТРАНСКРИПЦИОННИ ИЗСЛЕДВАНИЯ В ХЕМАТОЛОГИЯТА

¹Лаборатория по хематопатология и имунология,

²Лаборатория по цитогенетика и молекулярна биология,

³Клиника по хематология - НСБАЛХЗ, София

⁴Александровска УМБАЛ, МУ, София

margenova@mail.bg

УВОД

За разлика от вторичните злокачествени заболявания след конвенционална химио-/лъчетерапия, приложени за първично злокачествено заболяване, появата на тумор в хода на лечение с тирозин-киназни инхибитори (ТКИ) е сравнително рядко явление, особено по отношение на лимфоидни левкемии и лимфони.

Цел на презентацията

Представяме случай на екстранодален маргинално-зонов лимфом при пациент с BCR-ABL-позитивна хронична миелоидна левкемия (ХМЛ) в пълен молекулярен отговор на лечение с иматиниб.

ОБОБЩЕНО ПРЕДСТАВЯНЕ

Хронична миелогенна левкемия

Жена на 52 години беше диагностицирана в хронична фаза на Ph⁺/BCR-ABL(b3a2)-положителна ХМЛ през август 2003 година. След лечение с хидрея и цитозар, през февруари 2005 г. беше започнато като втора линия лечение с иматиниб в дневна доза 400 mg, довел до пълен молекулярен отговор след 18 месеца, който се запазва стабилен и до настоящия момент.

Екстранодален маргинално-зонов лимфом

■ В началото на 2012 г., 9 години след поставяне на диагнозата ХМЛ, се появи безболезнено подуване на ляво паротидната жлеза, което постепенно нарастна до тумор с размери 5 cm в диаметър.

■ Хематологичните и основните клинично-лабораторни параметри останаха в референтните граници. Контролното изследване също не показва наличие на BCR-ABL транскрипти.

■ Поради клинично съмнение за нов злокачествен процес на паротидната жлеза беше извършена радикална хирургична интервенция.

■ Хистологично се установява наличие на монотонна лимфоидна инфилтрация на слюнчана жлеза, съставена от лимфоидни клетки с характеристика на малки лимфоцити, отделни центроцитидни клетки и лимфоплазмцити, като се оформят лимфо-епителини лезии.

■ Имунохистохимичното изследване показва B-клетъчен фенотип - CD20(+) CD5(-) CD10(-) CD23(-) bcl-2(+) bcl6(-) на доминиращата лимфоидна популация, сред която се намират пръснати CD138(+) плазмцити, и нисък пролиферативен индекс, определен с Ki-67

■ Не бяха идентифицирани миелоидни клетки нито морфологично, нито имунофенотипно, като маркирането за миелопероксидаза, CD235/glycophorin A, CD61, CD34, TdT показва отрицателни резултати.

СТАДИРАНЕ И ЛЕЧЕНИЕ

Стадиращи процедури

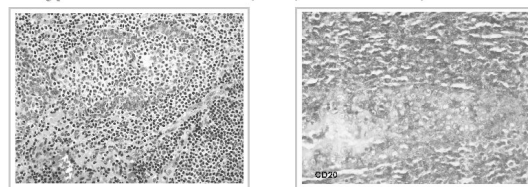
■ Биопсия на костен мозък с данни за нормоцелуларитет с минимална огнищна лимфомна инфилтрация, без субстрат на хронична миелоидна левкемия

■ Образни изследвания, които не демонстрираха участието на лимфни възли, слезка или други органи или тъкани.

■ Към момента на диагностицирането на лимфома, молекулярните изследвания потвърдиха запазването на пълен молекулярен отговор по отношение на ХМЛ.

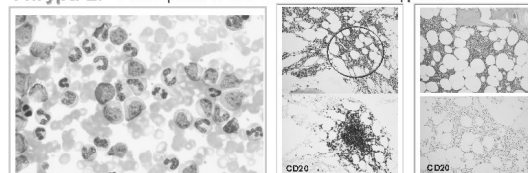
представеният случай повдига въпроси относно възможната роля на предшествашото лечение с цитостатици и тирозин-киназни инхибитори в лимфомната генеза, както и относно стратегиите за лечение.

Фигура 1. Хистологична характеристика на лимфома.



Слюнчана жлеза - септември 2012.

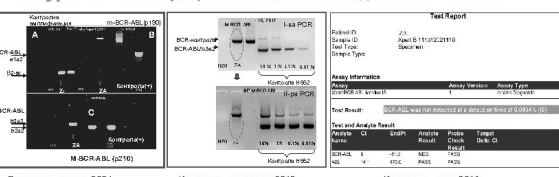
Фигура 2. Хемограма и костно-мозъчно изследване.



Хемограма - диагноза - август 2004.

Костен мозък - септември 2012. Костен мозък - юли 2013.

Фигура 3. Молекулярно-генетично изследване на BCR-ABL.



Диагноза - август 2004.

Контрола - ноември 2012.

Контрола - юли 2013.

Лечение

■ Анти-лимфомно лечение – проведени шест курса полихимиотерапия по схема CVP [C: Cyclophosphamide; V: Vincristine; P: Prednisone]

■ Анти-левкемично лечение без прекъсване с тирозин киназен инхибитор - иматиниб в дневна доза 400 mg.

■ Рестадирването след шест месеца потвърди пълен отговор по отношение и на двете хематологични злокачествени заболявания - ХМЛ и лимфома..

РЯДЪК СЛУЧАЙ НА ОСТЕИТ СЛЕД БЦЖ ВАКСИНА У ЕДНОГОДИШНО ДЕТЕ

Генова С.¹, Д. Делев², Д. Митковски³, А. Стоянова-Делева⁴, Т. Станкова⁵, Г. Вълчев⁵



¹Катедра „Обща и клинична патология“, Медицински университет – Пловдив
²Катедра по Фармакология и клинична фармакология, Медицински университет – Пловдив
³Катедра „Детска хирургия“, Медицински университет – Пловдив
⁴Катедра „Педиатрия“, Медицински университет – Пловдив
⁵Студенти 10^{ти} семестър, Медицински университет – Пловдив

Въведение

BCG (Bacille Calmette Guerin) ваксина се прилага за превенция на туберкулозата и нейните усложнения от около 70 години.

Усложнения:

➤ локални и дисеминирани,

атипични първични комплекси, увреждания на мястото на апликацията (язви, подкожни абсцеси) и по-често супуриативен лимфаденит.

➤ инфекциозни и неинфекциозни [1]

(erythema nodosum и фликтенуларен конюнктивит).

Дисеминираните прояви на BCG ваксината са свързани с хематогенно разсейване на ваксиналния шам с оформяне на уни- или мултифокални костни и отдалечени подкожни възпаления /абсцеси/. BCG остейтит най-често засяга тибия, фемур, прешлени, стернум и ребра.

По литературни данни остейтит (BCGOST) е най-честото късно постваксинално усложнение – 0,39/1 000 000 новородени. В периода между 1970 година и 1989 година най-засегнати от BCG усложнения са Скандинавските страни. В Швеция 97% от усложненията настъпват след ваксиниране на новородени, като честотата достига 1 на 3000 ваксинирани и остава постоянна до прекъсване на имунизацията през 1975 година [4,5,6,7].

В УК например BCG ваксината се прилага като първа доза на деца във възрастта между 10-14 години.

Критерии за диагноза

Клинични критерии на Foucard [1,6,13]

- а/ приложена е BCG ваксина.
- б/ изминали 4 години или по-малко от имунизацията.
- в/ липсва контакт с туберкулозно болни.
- г/ диагностиран остеомиелит или остеоартрит.
- д/ наличие на туберкули от хистологично изследване

Клинично наблюдение

Клиничен случай

Момче на възраст 13 месеца, ваксинирано с БЦЖ е в родилното заведение, без никакви локални реакции.

На 1 годишна възраст родителите забелязват плътна неболезнена подутина в долната част на гръдния кош вляво, без предхождаща травма или друга провокация.

Девето е насочено от Катедра по Педиатрия за оперативно отстраняване на “тумора”.

Интраоперативно гистрирно изследване: „Епителоидноклетъчни грануломи” – туберкулозен процес.

Особена хистологична картина

Преобладава грануляционна тъкан с обилно количество плазматични клетки и съдове.

Некротата е оскъдна,

Лангхансовите клетки са малко на брой и пръснати, без да са групирани около нея.

Типичната структура на туберкула липсва.

Лечението включва два последователни етапа

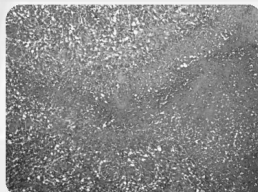
I. Хирургично, с екскохлеация на каверната, артротомия с лаваж, парциална синовектомия или резекция.

II. Противотуберкулозната терапия включва рифамицин и изониазид. В случая лечението се проведе с кларитромицин, а след микробиологичните резултати, и с тубоцин в продължение на 1 месец. Поради широката резекция и отказа на родителите туберкуло-статичното лечение е преустановено, като детето е в пълно здраве.

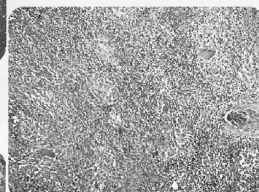
Авторите декларират, че няма конфликт на интереси. Работата е субсидирана с грант от МУ-Пловдив.

Литература

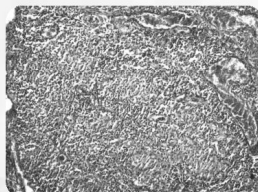
1. Мисол Хр. и А. Стоянова. Усложнения от БЦЖ ваксината. Педиатрия, 31, 1992, №3, 27-31
2. Стоянова А. и Хр. Мисол. Наблюдение на метастатични усложнения от БЦЖ ваксина.
3. Божанов Н.Г., Кс. Чучуков, Л. Грозевец, Н. Аванасимова, Т. Голубева и Е. Козлева. Клинично-епидемиологическа особеност: туберкулозен остейт у детей, вакцинированных БЦЖ. Проблемы Туберкулеза и Болезней Легких, 2009, №1, 16-20
4. Bergsj   S., M. Fallander and B. Robertson. BCG osteomyelitis. Experience in the Stockholm region over the years 1961-1974. The J Bone Joint Surgery, 58-B, 1976, №2, 212-16
5. Rottger M., V. Romanus, C. de Verhulst, Boman O. Osteitis and other complications caused by generalized BCG-II in. Experiences in Sweden. Acta Paediatr Scand, 71, 1982, №3, 471-8
6. Castro-Rodriguez J.A., Gonzalez R. and Giraldi G. Osteitis caused by Bacille Calmette-Guerrin vaccination: an emergent problem in Chile. Int J Tuberc Lung Dis, 1, 1997, №5, 417-421
7. Daneshgou KB, Farzan M, Gha MR, and Zamani A. BCG osteitis. Acta Med Iranica 42, 2004, №1, 73-77



Фиг. 1. Огнище на казеозна некроза, HE, ув. 20 X



Фиг. 2. Единични, пръснати Лангхансови клетки, HE, ув. 20 X



Фиг. 3. Хистологичната находка включва съзряваща грануляционна тъкан, с множество плазматични клетки и съдове с ендартеритни промени



Фиг. 4. Деструкция на костните структури от неспецифичен възпалителен ексудат и грануляционна тъкан.



Фиг. 5. Лангхансовите клетки са единични и пръснати

Параклиника:

Изследвания за лусес – VDRL и TRHA - отрицателни.
РРД – положителна 12 мм.
Квантиферонов тест (QFT) - отрицателен

След 45 дни от микробиологичната лаборатория при Болница по Белодробни Болестисе получи положителен резултат за ТБК от посевя на средата на Лъвенщайн-Йенсен.

Диференциална диагноза

1. Туберкулоза причинена от вирулентни микобактерии.
2. Други специфични остеоартрити – луетичен, микотичен и др.
3. Неспецифичен остеомиелит.
4. Хроничен, ювенилен артрит.
5. Неоплазми – еозинофилен гранулом, първичен малигнен тумор или метастаза [1,6].

8. Grange JM. Complications of bacille Calmette-Guerrin (BCG) vaccination and immunotherapy and their management. Comm Dis Publ Health, 1, 1998, №2, 84-88
9. Kato Y, Hoshikawa Y, Nishimura Y, Shimoda H, Shigeto E, Ueda K. Sternal tuberculosis in a 9-month-old infant after BCG vaccination. Acta Paediatr, 89, 2000, №12, 1495-97
10. Kayama A, Tada I, Nakata S. Osteitis as a complication of BCG vaccination.
11. Marks I, Kishor R, Filipecki J and Galloway J. Osteitis caused by BCG vaccination. J Pediatr Orthop, 8, 1988, №3, 353-357
12. MMWR. The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States. US Government Printing Office, Washington, DC 20402-2025, 1996, 45[RR-4]
13. Yamada A.F., Pellegrini JB, Cunha LM and Fernandez RC. Osteitis after BCG vaccination. J Bras Pneumol, 35, 2009, №3, 285-89
14. WHO bulletin: OMS, Mkitseti JB and Gibson JJ. Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. 68, 1990, 93-106

ВРОДЕНИ СЪРДЕЧНИ МАЛФОРМАЦИИ ПРИ НАРУШЕНА ТЕЛЕСНА ЛАТЕРАЛИЗАЦИЯ И ХЕТЕРОТАКСИЯ

Шивачев П.
 МБАЛ „Св. Марина“ ЕАД – Варна

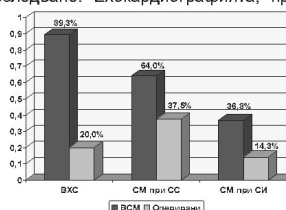
Хетеротаксичните синдроми (ХТС) се дефинират като аномалии, свързани с абнормално подреждане на вътрешните торако-абдоминални органи спрямо телесната ляво-дясна ос. Те включват изомеризма, при който се развива лява или дясна телесна симетрия. Латерализацията в сърдечната ембриогенеза е заложена още в мезодермалните сърдечни полета, поради което ХТС обикновено се асоциират с комплексни ВСМ (7). Препоръчва се използването на сегментарния подход при анализа на сърдечната анатомия и връзките с останалите торако-абдоминални органи (5).

Целта на настоящото проучване е да се установи честотата и характеристиката на вродените сърдечни малформации (ВСМ) при пациентите с аномална телесна латерализация и тяхното значение за прогноза.

Пациенти и методи Ретроспективно са анализирани 72 деца с аномални висцерални ситуации от района на североизточна България за период от 20 години. От тях 40 са от мъжки, а 32 - от женски пол. Средната възраст на проследяване е 6 години (от 0 до 33 год.). Пациентите са разпределени в 3 групи: висцерални хетеротаксични синдроми (ВХС) – 28 деца, сърдечни малпозиции (СМ) при situs solitus (СС) – 25 и СМ при situs inversus (СИ) – 19 деца. Използвани са ехографски, рентгенологични, компютъртомографски и ангиографски методи на изследване. Ехокардиографията, при спазване на сегментарния подход, е основният метод за анализ на сърдечната анатомия и функция.

Резултати и обсъждане

ВСМ при нарушена телесна латерализация са установени в 66,7% – 48 деца. Най-висока е честотата при пациентите с ВХС – 89,3% (25 от 28 деца), като по-често сърцето е в положение на левокардия – 16 деца (57,1%). При лявостранен изомеризъм (ЛИ) ВСМ са установени в 62,5%, а при дясностраниен изомеризъм (ДИ) – до 100% (фиг.1). Честотата на сърдечните аномалии при ВХС по литературни данни е до и над 90% (6), като преобладава левокардията (9). В случаите със СМ при СС вродени кардиопатии се срещат в 64%, а при СИ – в 37%. При огледална декстрокардия ВСМ са установени в 14,3% – 2 от 14 деца. Въпреки, че в тези случаи се касае за конкордантна инверсия, редица автори също съобщават за по-висока от нормалната честота на сърдечни аномалии (2, 6, 8) и по-висок риск за потомството (1, 3).

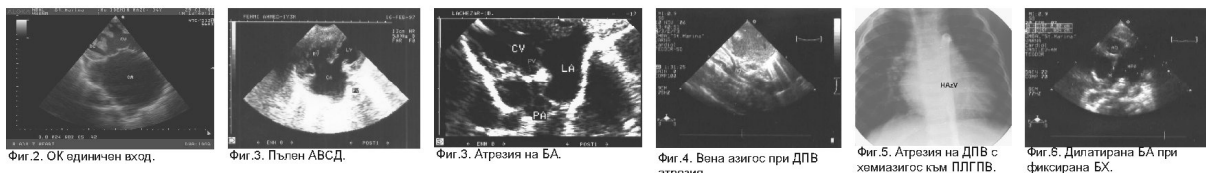


Фиг.1 ВСМ и оперирани пациенти

В 88% от случаите с ВСМ се касае за пороци с еднокамерна сърдечна анатомия – 42 деца. Най-чести са различните варианти на обща камера (ОК) (фиг.2) и пълно атриовентрикуларен септален дефект (АВСД) (фиг.3). Установи се висока честота на пулмонална стеноза или атрезия – 56,2% (27 деца) (фиг.3) и на аномалии в системния и пулмонален венозен дренаж (фиг.4-5), което се подкрепя и от други автори (4, 19). При незашитен бял дроб еволютивно се развива обструктивна белодробна хипертония (БХ) (фиг.6). Често са налице аномални предсърдно-камерни и камерно-артериални връзки (фиг.7-8). Критични кардиопатии ние установихме в 52,4% от пациентите с ВСМ – 22 деца. Според Hashmi и съавт. клиничната изява на сърдечните аномалии най-често е веднага след раждането (62%) или до края на 1-я месец от живота – 89% (4).

Оперативната активност е 25% (12 деца), като е най-висока при СМ и СС - 37,5% (фиг.1). Общо са извършени 16 корективни процедури. Най-чести са палиативните (ПК) – 6 (5 модифицирани Blalock-Taussig анастомози и 1 бандинг на БА) и функционални корекции – 7 (Glenn – 4, TCPC – 1 и едноетапен Fontan – 2). Радикална корекция е извършена при 1 пациент. Следоперативният леталитет е 33% - 4 от 12 оперирани деца, като 3 от тях са ДИ. Смъртността е най-висока след ПК – 3 от 4-те починали деца.

При значима част от пациентите с ВХС са установени други екстракардиални аномалии и синдроми - 40% (29 деца), които допълнително влошават прогнозата при пациентите (фиг.9-11). При 3 от децата с ВХС са установени аномалии на екстрапалатните жлъчни пътища – BASMS (фиг.11). Морфологията на спезката не винаги корелира с телесния изомеризъм (5).



Фиг.2. ОК единичен вход.

Фиг.3. Пълно АВСД.

Фиг.4. Атризния на БА.

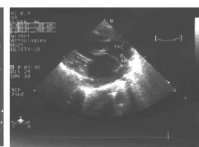
Фиг.5. Вена азигос при ДПВ атрезия.

Фиг.6. Атризния на ДПВ с хемиазигос към ПЛПВ.

Фиг.8. Дилатирана БА при фиксирана БХ.



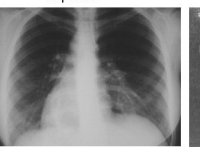
Фиг.7. Предсърдно-камерна дискордантност.



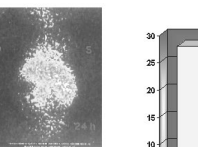
Фиг.8. ОАС II тип.



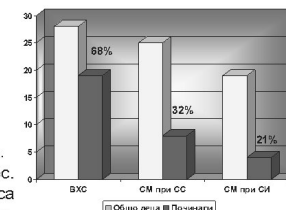
Фиг.9. Goldenhair sy.



Фиг.10. Бронхектазии при Kartagener sy.



Фиг.11. Чернодробна сцинтиграфия – BASMS.



Фиг. 12. Обща смъртност при нарушена телесна латерализация.

Общата смъртност при пациенти с нарушена латерализация е 43% - 31 деца на средна възраст от 6,3 мес. (фиг.12). Тя е най-висока при ВХС – 68% (ЛИ – 62,5% и ДИ – 76,5%). Основна роля имат ВСМ – само 2 от децата са без кардиопатии. Леталитетът при пациентите с ВСМ е 60,4% – починали са 29 от общо 48 деца. Yildirim и съавт. също установяват, че ДИ по-често се асоциира с комплексни кардиопатии и има по-висока болестност и смъртност от лявостранния (9). По литературни данни общата смъртност при ВХС е 69%, като при пациентите без интервенция достига до 95% при средна възраст от 4 дни (5).

Изводи

Комплексните ВСМ, основно с еднокамерна анатомия, са чести при пациентите с хетеротаксия, като достигат 89,3% при тези с изомерични ситуации. Най-благоприятна е прогнозата в случаите с дясностраниен изомеризъм – вродени кардиопатии до 100% и леталитет от 76,5%. При поставянето на диагноза е необходимо прилагането на сегментарния подход за анализ на сърдечната анатомия и висцеро-атриалното свързване.

Литература:
 1. Burn J. Disturbance of morphological laterality in humans. In Beck, G.R. Marsh, J. (Eds.), Ciba Found. Symp., 1991 vol.162. Wiley Chichester, pp. 282-298.
 2. Ferenoz C, et al. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. Am. J. Epidemiol. 1985;121:131-136.
 3. Galbraith M, et al. X-linked situs abnormalities result from mutations in ZK3. 1997 Nat. Genet. 17, 305-308.
 4. Hashmi A, et al. Management and Outcomes of Right Atrial Isomerism: A 26-Year Experience. J Am Coll Cardiol 1998;31:1120-8.
 5. Jacobs JP, et al. The nomenclature, definition and classification of cardiac structures in the setting of heterotaxy. Cardiol Young 2007; 17 Suppl 2:1-26.
 6. Nugent EW, et al. The Pathology, Pathophysiology, Recognition and Treatment of Congenital Heart Disease. McGraw-Hill, New York.
 7. Ramsdell AF. Left-right asymmetry and congenital cardiac defects: Getting to the heart of the matter in vertebrate left-right axis determination. Developmental Biology 288 (2005) 1-20.
 8. Stamm EB, et al. Radiofrequency catheter ablation of an accessory pathway in a patient with Wolff-Parkinson-White and Kartagener's syndrome. Pacing Clin Electrophysiol 2004; 27, 401-404.
 9. Yildirim SV, et al. Clinical investigation over 13 years to establish the nature of the cardiac defects in patients having abnormalities of lateralization. Cardiol Young 2007; 17(9):275-82.

Фетус от Варна с вродена валва на задната част на уретрата

Таня Китова¹, Милков Д.², Минков Р.³, Килова К.⁴, Черванский Д.¹, Ангелова М.⁵, Тончев А.⁵

¹Катедра по Анатомия, хистология и ембриология, Медицински Университет, Пловдив

²Медицински Университет, Пловдив

³Специализирана болница по Акушерство и Гинекология за активно лечение "Проф. Д-р Д. Стаматов", Варна

⁴Катедра по Медицинска информатика, биостатистика и електронно обучение, ФОЗ, Медицински Университет, Пловдив

⁵Катедра по Анатомия, хистология и ембриология, Медицински Университет, Варна

Въведение

Валвата на задната част на уретрата представлява рядко срещана вродена малформация с честота 1/8000 мъжки фетуса. Малформацията се изразява в наличие на малка клапа, заловена за veru montanum (colliculus seminalis), в простатната част на уретрата. Наличието и прави невъзможна микцията на плода. Много често тя е комбинирана с други малформации и може да бъде открита, чрез пренаталното ехографско изследване и пренатална цистография на фетуса.

Цел

Целта на работата е да се представи постнатално диагностицирана валва простатика уретре у фетус с полималформативен синдром.

Метод

Фетусът е резултат от спонтанен аборт в 15-16 гестационна седмица от майка на 27 години. Осъществен е през април 2013 г. в Специализирана болница по Акушерство и Гинекология за активно лечение "Проф. Д-р Д. Стаматов", Варна.

След подписване на декларация за информирано съгласие за участие в научно изследване от страна на майката е приложена класическа аутопсия за фетуси след консервация с 40% воден разтвор на формалдехид в продължение на един месец.

Резултати

Фетус от мъжки пол с тегло 91.9 g. Биометричните параметри отговарят на 16-17 г.с. на развитие. Макроскопското изследване откри: facies Potter, дълъг филтрум, микростомия, микротрегнатия, жабешки корем, микропенис и липса на микция при натиск върху предна коремна стена. От дисекцията на мозъка беше открита агенезия на корпус калозум, хидроцефалия, и хипоплазия на малкия мозък. Изследването на коремната кухина установи двустранна хипоплазия на надбъбречните жлези, хипоплазия на бъбреците, пиело-каликсна и балонна дилатация на пикочния мехур. Микроскопското изследване потвърди хипоплазията на бъбреците и валва простатика уретре.

Заключение

За първи път в България се представя фетус в 16-17 гестационна седмица с вродена валва простатика, която е част от полималформативен синдром. При съмнение за подобна аномалия при ехографското изследване е необходимо да се осъществи пренатална цистография на фетуса, която може да я диагностира.



Профилна снимка на фетус 15-16 г.с.



Лицева дисморфия, дълъг филтрум, микростомия, микрогнатия, чип нос, къса пия, микропенис



Дилатация на пикочния мехур, два тестиса, две артерии умбиликалис



Хидронефроза, препълнен пикочен мехур, пиело-каликсна дилатация, бъбреците нямат оформен кортекс и медула, бъбречна хипоплазия



Мезентериална аномалия



Агенезия на корпус калозум, хидроцефалия, хипоплазия на малкия мозък

Случай на фетус с краниорахисхизис от Варна

Таня Китова¹, Милков Д.², Минков Р.³, Килова К.⁴, Черванский Д.¹,
Ангелова М.⁵, Атанасова П.¹, Тончев А.⁵

¹Катедра по Анатомия, хистология и ембриология, Медицински Университет, Пловдив

²Медицински Университет, Пловдив

³Специализирана болница по Акушерство и Гинекология за активно лечение "Проф. Д-р Д. Стаматов", Варна

⁴Катедра по Медицинска информатика, биостатистика и електронно обучение, ФОЗ, Медицински Университет, Пловдив

⁵Катедра по Анатомия, хистология и ембриология, Медицински Университет, Варна

Въведение

Краниорахисхизисът е вродена малформация на затварянето на нервната тръба по цялата и дължина. Дефектите на нервната тръба в САЩ са с честота 1/1000, като рискът при сродници е 2-5 пъти по-висок сред общата популация. Честотата на краниорахисхизиса варира за различните щати, но като цяло е много по-ниска от установената в северен Китай.

Цел

Целта на работата е да се представи за пръв път постнатално диагностициран краниорахисхизис у фетус, резултат от спонтанен аборт.

Метод

Фетусът е резултат от спонтанен аборт в 19 гестационна седмица от майка мюсюлманка, за която няма данни за предшестващи бременности и раждания. Получен е в клиниката по Акушерство и гинекология на Специализирана болница за активно лечение "Проф. Д-р Д. Стаматов" Варна, след подписване на декларация за информирано съгласие за участие в научно изследване от страна на майката.

Приложена е класическа аутопсия за фетуси след консервация с 40% воден разтвор на формалдехид за един месец.

Резултати

Фетусът е от мъжки пол и с тегло 216 g, като биометричните му параметри отговарят на развитие за 19 гестационна седмица. Макроскопското изследване откри външни ушни миди, ниско заловени с неправилна форма, силно прегънати, макроглия, frenulum linguae, двустранна маймунска бразда, акrania, плоскостъпие, микропенис, краниорахисхизис тоталис, хипоспадиес, анална имперфорация. Дисекцията потвърди последните три находки, както и 2 тестиса, бифуркация на сърдечния връх, междукामерен дефект на сърцето, двустранна, силно изразена хипоплазия на надбъбречните жлези. Макроскопски бърещите са без оформен кортекс и медула. Микроскопското изследване потвърди хипоплазията на надбъбречна жлеза и установи ренална дисплазия, силно видоизменена и васкуларизирана глиоматозна мозъчна тъкан.



Краниорахисхизис тоталис, кожен дефект, липса на преилени дъги по цялото протежение на зръбначния стълб, аниенефалия, акrania



Профилна снимка на краниорахисхизис, силно деформирани ушни миди, екзофталми, плоскостъпие, къса шия



Плоскостъпие, хипоспадиес



Бифуркация на сърдечния връх



Междукамерен дефект на сърцето (връха на сондата е поставен в дефекта)



Двустранно изразена маймунска бразда, дълъг филтрум, плосък нос

Анална имперфорация



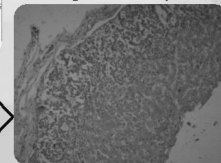
Двустранна, силно изразена хипоплазия, наличие на 2 а. умбиликалес



Микроскопско изследване на надбъбречната жлеза. Имунохистохимия. Хипоплазия на кортикалната зона



Макроскопски без оформен кортекс и медула



Заклучение

Касае се за фетус 19 гестационна седмица с вродена малформация на нервната система – краниорахисхизис тоталис, междукамерен порок на сърцето и анална имперфорация.



FORDYCE SPOTS – ДЕРМАТОСКОПСКИ ХАРАКТЕРИСТИКИ. ОПИСАНИЕ НА СЛУЧАЙ.

Д. НОЧЕВА, Н. ВУТОВА, Р. ХРИСТОВА, Х. ДОБРЕВ
КЛИНИКА ПО КОЖНИ И ВЕНЕРИЧЕСКИ БОЛЕСТИ, УМБАЛ – ПЛОВДИВ

ВЪВЕДЕНИЕ

Fordyce spots (Fordyce granules; Sebaceous prominence) е рядко състояние, описано за първи път от американския дерматолог John Addison Fordyce (1858-1925).

Етиопатогенеза. Представяват ектопични мастни жлези, които са разположени извън космения фоликул.

Клинична картина. Появяват се в пубертета и персистират цял живот, като е възможно редуциране с възрастта. Представят се като малки петънца или подутинки с диаметър 1-3 mm, жълтобял, бледорозов или цвят на кожата. Биват единични или многобройни, разположени линеарно или на групички. Локализират се по граничната зона на устните на устата, бузите (двата пола), тялото на пениса и скротума (при мъже) и срамните устни (при жени). Могат да се наблюдават също върху препуциума (т.н. Tyson's glands). Липсват субективни оплаквания.

Диференциална диагноза. С лихен планус, молуски, брадавици, перлени папули и др.

Прогноза. Отлична. Те не са асоциирани с друго заболяване и представляват единствено козметичен проблем. Въпреки това, хората, които ги имат могат да развият изразено безпокойство и депресия.

Лечение. Прилага се при наличие на изразен козметичен проблем. Използват се с различен успех изотретиноин, себорегулаторни кремове, електрокоагулация, CO₂ лазер, фотодинамична терапия и микропънчова техника.



ЦЕЛ

ДА СЕ ПРЕДСТАВИ СЛУЧАЙ НА FORDYCE SPOTS НА УСТНИТЕ И ДА СЕ ОПИШАТ ДЕРМАТОСКОПСКИТЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ЛЕЗИИТЕ

ОПИСАНИЕ НА СЛУЧАЙ

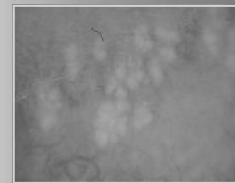
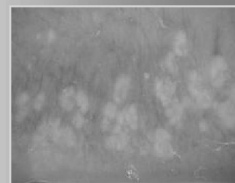
Жена на 33 год. Преди около три месеца забелязала малки жълто-бели петънца и подутини на горната устна. Провела лечение с антихистамини и дипрогента крем – без ефект. От няколко седмици забелязала подобни изменения и на срамните устни. Извършена е видеодерматоскопия (нативна и с поляризирана светлина) с увеличение 70 пъти.

КЛИНИЧНА КАРТИНА И ДЕРМАТОСКОПСКА ХАРАКТЕРИСТИКА

Клинична картина



Дерматоскопия



Предимно в латералните участъци на горната устна се наблюдават жълтеникавобели петна и папули с диаметър до 2 mm, разположени линеарно и на групи. При дерматоскопия, освен посочените изменения се наблюдават и множество кръвни съдове.

ОБСЪЖДАНЕ

В сравнение с невъоръженото човешко око, видеодерматоскопията позволява значително по-добра визуализация и диагностициране както на пигментни, така и на нелигментни кожни лезии. До момента дерматоскопските характеристики на Fordyce spots не са били проучвани.

Нашите резултати показват, че дерматоскопията може да замени вземането на биопсия. Наблюдаваните от нас единични или множествени бяложълтеникави петна и папули, разположени линеарно или сгруппирани са сходни с тези, наблюдавани при състояния на себацейна хиперплазия с друга локализация.

Обикновено пациентите с Fordyce spots на устните често посещават множество дерматолози или лекари, занимаващи се с естетична медицина, установявайки, че малцинство от тях са способни да идентифицират тяхното състояние и да им предоставят информация за естеството на състоянието и възможностите за лечение. Видеодерматоскопията е особено полезна в това отношение, тъй като спомага за избягване извършването на биопсия и отстраняване на тревожността и безпокойството на пациента.

КНИГОПИС

1. Scully C, Hegarty A. Ch. 69. The oral cavity and lips. In: Rook's Textbook of Dermatology. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (eds), Blackwell Publishing, Oxford, UK, 2010.
2. Brzeziński P. et al. Dermatology eponyms – phenomenon / sign lexicon (F). Our Dermatol Online. 2012; 3 (1): 66-78.
3. Fordyce spots. <http://www.dermnetz.org/acne/fordyce.html>
4. Treatment of Fordyce spots with Anti Sebum cream (CU-skin Cosmeceuticals). <http://www.fordycespots.com>

ПОСТЕРЪТ Е ПРЕДСТАВЕН НА IV-ТА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ, 13-14.09.2013, ПЛОВДИВ, БЪЛГАРИЯ



МНОЖЕСТВЕНИ HALO NEVI – ДЕРМАТОСКОПСКИ ХАРАКТЕРИСТИКИ. ОПИСАНИЕ НА СЛУЧАЙ.

Д. НОЧЕВА, Н. ВУТОВА, Р. ХРИСТОВА, Х. ДОБРЕВ
КЛИНИКА ПО КОЖНИ И ВЕНЕРИЧЕСКИ БОЛЕСТИ, УМБАЛ – ПЛОВДИВ

ВЪВЕДЕНИЕ

Множествените Halo Nevi са включени в списъка на редките заболявания от Националния здравен институт на САЩ, защото се срещат при по-малко от 200 000 жители от населението в страната.

С наименованието "Halo nevus" (HN) се обозначават доброкачествени меланоцитни невуси, около които се развива пръстеновидна депигментирана зона. Описани са първи път през 1916 год. от американския дерматолог Richard Sutton като Leukoderma acquisita centrifugum (Nevus Sutton). Срещат се най-често при деца и младежи от двата пола, като понякога имат фамилност. Могат да се съчетават с витилиго, тиреоидит на Hashimoto и синдром на Turner.

Етиопатогенезата - неизвестна. Предполага се развитие на имуен механизъм с цитотоксичен ефект върху меланоцитите, тъй като (1) подобно на витилиго, в обезцветената зона около невуса напълно липсват меланоцити; (2) в лезията е налице възпалителен инфилтрат, състоящ се предимно от Т-лимфоцити (съотношение цитотоксични (CD8) към хелперни (CD4) лимфоцити = 4:1) и малък брой макрофаги, съдържащи части от невусни клетки.

Клинична картина – Лезиите са асимптоматични, развиват се навсякъде, но най-често по туловището, и се представят като един или повече еднакво оцветени, кръгли или овални невоцелуларни невуси с периферна апигментна зона. За няколко месеца или години централно разположения невус може да претърпи пълно обратно развитие с регигментиране на зоната. Понякога се развива възпалителна реакция с образуване на крусти.

Диференциална диагноза – с атипични пигментни лезии и регресиращ меланом.

Лечение - не се налага.

Прогноза – отлична.

Поведение – проследяване.

Клинични стадии на Halo nevus (с продължителност до няколко години)

Стадий 1	Появява се равномерен обезцветен пръстен заобикалящ невуса
Стадий 2	Невусът намалява по размер, става по-розов или по-слабо пигментиран
Стадий 3	Персистиране на кръгла или овална депигментна зона
Стадий 4	Кожата в засегнатия участък постепенно възвръща нормалния си цвят

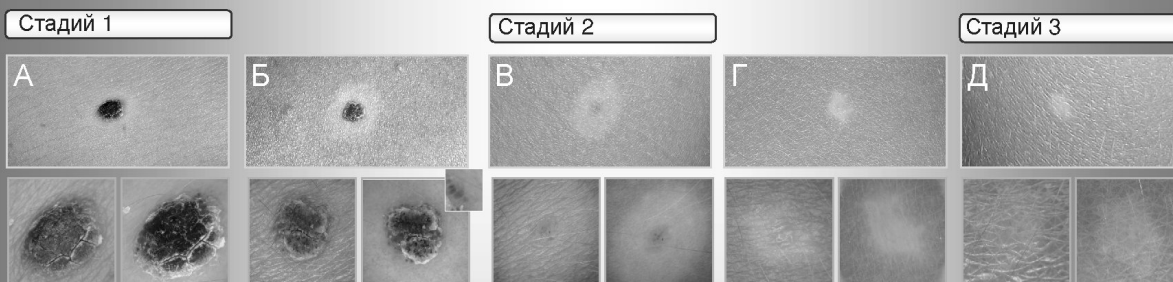
ЦЕЛ

ДА СЕ ПРЕДСТАВЯТ ДЕРМАТОСКОПСКИТЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА HALO NEVI В РАЗЛИЧНИ СТАДИИ НА РАЗВИТИЕ

ОПИСАНИЕ НА СЛУЧАЙ

Младеж на 15 год. с около 3 год. давност на множествени HN по лицето, шията, раменете, мишниците, гърдите и гърба. Общ брой на невусите - 23, като от тях 3 са в първи стадий, 9 във втори стадий и 11 в трети стадий. На всички лезии е извършена видеодерматоскопия (нативна, с имерсия и с поляризирана светлина) с увеличение 70 пъти.

КЛИНИЧНА КАРТИНА И ДЕРМАТОСКОПСКА ХАРАКТЕРИСТИКА



Дерматоскопски характеристики на отделните клинични стадии на Halo nevus

Стадий 1 – А и Б	Централно разположен невоцелуларни невуси (глобуларен тип) и заобикалящ ги пръстен с бяла безструктурна зона.
Стадий 2 – В и Г	Частично регресиращи невуси, представящи се с (В) централна светлокафява зона с кафяви глобули и (Г) розова зона с точковидни капилляри.
Стадий 3 – Д	Напълно регресиращ невус с резидуална апигментна зона с точковидни капилляри.
Стадий 4	Нормална кожа

ОБСЪЖДАНЕ

Видеодерматоскопията позволява много по-точна визуализация и диагностициране на пигментните кожни лезии отколкото невъоръженото човешко око. До момента дерматоскопските характеристики на HN са слабо проучени. Нашите резултати са сходни с тези на Kolm и сътр. (2006) и Ehram (2008).

Дерматоскопските белези на HN корелират с клиничната картина и еволюцията на невуса.

При преход между I-ви и II-ри стадий дерматоскопски се установява заобикаляща невуса депигментирана зона и постепенно изсветляване на невуса с разреждане на кафеникавите глобули.

При преход между II-ри и III-ти стадий кафеникавите глобули постепенно изчезват, като в оставащата апигментна зона се наблюдават точковидни васкуларни структури.

Важно е да се отбележи, че при HN не се наблюдават атипични дерматоскопски белези в подкрепа на меланом.

Въпреки, че HN са доброкачествени лезии неизискващи лечение, уместно е те да бъдат проследявани 1 път годишно, което се осъществява обективно и прецизно с помощта на съвременната видеодерматоскопия.

КНИГОПИС

Zabawski Jr. E. Halo Nevus. Updated: Jan 13, 2012. <http://emedicine.medscape.com/article/1057446-overview>
Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Rook's Textbook of Dermatology. Wiley-Blackwell UK, 2010
Kolm I, Di Stefani A, Hofmann-Wellerhof R. Dermoscopy Patterns of Halo Nevi. Arch Dermatol. 2006;142:1627-1632.
Soyer HP, Hofmann-Wellerhof R, John R. (eds), Color Atlas of Melanocytic lesions of the skin. Springer, Berlin Heidelberg, 2007: 124-128.
Ehram E. Halo nevus. Dermoscopy blog. 9 July 2008. <http://dermoscopic.blogspot.com/search/label/halo%20nevus>

ПОСТЕРЪТ Е ПРЕДСТАВЕН НА IV-ТА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ, 13-14.09.2013, ПЛОВДИВ, БЪЛГАРИЯ

Псевдоартрит, хипертрофична кардиомиопатия и хемимегаленцефалия – редки прояви на Неврофиброматоза тип 1

Д. Авджиева¹, А. Кадъм¹, И. Литвиненко², Р. Маринов³, В. Василев⁴, Р. Тинчева¹

Увод

Неврофиброматоза тип 1 (NF1) е мултисистемно заболяване, следващо в област на тумор-супресорния NF1 ген, водеща до загуба на активност на протеина неврофибромин. Популационна и честота е 1:3500. Характерен за болестта е широк спектър на интер- и инфрафамилна вариабилност, като голяма част от пациентите са само с кожни прояви (петна café-au-lait, кожни неврофиброми и нодули на Lisch), които представляват само козметичен проблем. Заболяването обаче е прогресиращо и при ¼ от пациентите се появяват едно или повече сериозни усложнения, засягащи нервната, сърдечната, храносмилателната, костната или ендокринната система. Представиме ви пациент с три редки усложнения на NF1 – псевдоартрит, хипертрофична кардиомиопатия и хемимегаленцефалия, изискващи специално наблюдение.

Клиничен случай

Момче на 4г.3м. родено от втора (първа – спонтанен аборт в 5-6 г.с.) нормално протекла бременност и раждане чрез оперативно родоразрешение (по показания на майката) с тегло 3550 гр. С нормално НТР до момента. От раждането с деформация на долен крайник – преценена от ортопеди и рентгенолози като метафизарна дисплазия. По повод необясними повърхания след закуска, около 11 часа, след които се отпуска и заспива, събужда се гладен, е проведена консултация с невролог. При прегледа неврологът установява наличие на множество хиперпигментни петна по кожата и го насочва към Клинична генетика със съмнение за NF1.

Обективно: Ръст, тегло и обиколка на главата в рамките на нормите за възрастта (SDSt = -0.14, SDSr = 1.5, SDSot = 1.22). Кожна с множество петна café au lait (Сн. 1), лунчини в ингвиналната област, под дясната арсела се палпира множество образувания, неясно свързано с околните тъкани с големина 1/1.5 см. Главата с бигеморално стеснение, антимонолоидни очни щели. Дихателна с-ма, ССС, корем, неврологичен статус в норма. Антеролатерална девиация на лява подбедрица (Сн. 2), ляво стъпало – втори пръст възвисява третия.

Изследвания: ЕЕГ: Параоктирите на основната активност в бодро състояние са в долна граница на възрастовата норма. Тенденция за повече бавни вълни в лява хемисфера. Засяването се придружава от подемостративно забавяне на ритмите запловидно. При задълбочаване на съня се очертават залпове от симултани 5-хч с левостранен ацирит. Постепенно се очертава огнище от остри вълни в лява централно-теменна област; ЕхоКТ: Граница хипертрофия на лявата камера (септум и задна стена на ЛК по 7.5 мм), нагваща ХМКП; Ръ-графия на подбедрица: Скотоствоза на лява тибия и фибула със супериостална остеохондроза и стеснение на медуларния канал на лява тибия, единични зони на Лоовер в дистална метафиза на лява тибия – метафизарна дисплазия. (Сн. 3); МРТ главен мозък: Локостепенна асиметрия в двете големи мозъчни хемисфери за сметка на по-голямата ляв окципитален дял. В структурата на таламусите двустранно и в двете хипокампуса се визуализират неправилни по форма зони на патологично променени сигнали интензитет. Находките са с висок сигнал интензитет при T2 FLAIR образите и хипоинтензи при T1. Идентични на гореописаните находки се визуализират и в структурата на двете средни малкоозонни крачета и в ствола. След и в. възбуждане на контрастна ватерия не се отчита промяна в сигналния интензитет на находките. Заключение – МР промени от основно заболяване, ограничена хемимегаленцефалия (Сн. 4). Ехография на коремни органи и очни дъна в норма.

Прецени се, че очертаващата се в ЕЕГ ясна възбудна активност тълкувателно, може да се свърже с пристъпите с вегетативен характер при детето, както и с находката от МРТ и се започна антиконвулсивна терапия.

Таблица 1. Диагностични критерии за NF1.

Трябва да бъдат представени 2 или повече от следните критерии:
1. Шест или повече петна café-au-lait с диаметър над 5 мм при предубедителни индивиди и над 15 мм след настъпването на пубертета.
2. Два или повече неврофиброми или един или повече плексиформен неврофибром.
3. Лунчини в аксиларна или ингвинална област.
4. Оптичен глиом.
5. Два или повече нодули на Lisch (ирисови хамартоми).
6. Характерна костна лезия като сфероидна дисплазия или изтъняване на кортекса на дългите със или без псевдоартрит.
7. Първа степен родственик с NF-1.

¹ Клиника по ендокринология и генетика, СБАЛДБ, МФ, МУ - София

² Клиника по неврология, СБАЛДБ, МФ, МУ - София

³ Клиника по детски болести и детска кардиология, СБАЛССЗ, МФ, МУ - София

⁴ Рентгеново отделение, СБАЛДБ, МФ, МУ - София



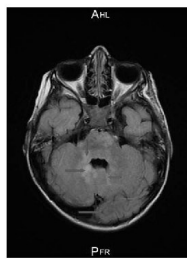
Снимка 1. Петна тип café au lait



Снимка 2. Антеролатерална девиация на лява подбедрица



Снимка 3. Антеролатерално изкривяване на лява тибия и фибула със субперистостална остеохондроза и стеснение на медуларния канал на лява тибия



Снимка 4. Ограничена хемимегаленцефалия и неправилни по форма хиперинтензи в T2 зони

Обсъждане

Диагностицирането на NF1 е сравнително лесно и става на базата на създадените през 1987 г. критерии (1), представени в Табл. 1. Нашият пациент покрива три от споменатите критерии – наличие на петна café au lait, лунчини в ингвиналната област и псевдоартрит, което категорично потвърждава диагнозата NF1.

С гърчове са 6-7% от пациентите с NF1 (2), като в този случай е задължително да се направи образно изследване на ЦНС. Чрез МРТ при нашия пациент се визуализира ограничена хемимегаленцефалия и неправилни по форма хиперинтензи в T2 зони в таламусите, хипокампусите, малкоозонните крачета и ствола. Хиперинтензи в T2 фокални промени се откриват при 60% от пациентите. Смята се че са следствие на повишено количество течност в миелина, но водят до неврологични симптоми, ролата им за изясняване на интелектуален дефицит в спорна и обикновено намаляват и изчезват с времето (3). Асоциация на NF1 с хемимегаленцефалия е описана много рядко (4), като наличието на тази мозъчна аномалия се свързва с редкостта на епилепсията.

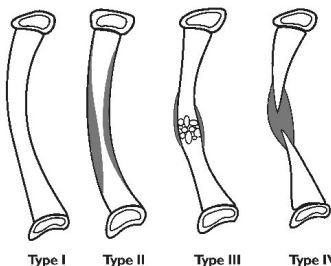
Дисплазия на тибията с псевдоартрит се среща при 2-3% от пациентите с NF1, като 40-80% от пациентите с псевдоартрит са с болестта на von Recklinghausen (5). Заболяването се манифестира още през първата година от живота с антеролатерална девиация на подбедрицата. В 1/3 от случаите се засяга и фибулата (6). Дисплазията и изкривяването на тибията увеличават значително риска от фрактури, които имат много нисък капацитет за спонтанно заравняване, водят до поява на псевдоартрит, съсъвяване и деформация на крайника, като прилаганите ортопедични интервенции са с неутрален ефект (7). Рентгенологичните промени при нашия пациент отговарят на псевдоартрит тип II според класификацията на Crawford (Фиг. 1) (8).

Хипертрофичната кардиомиопатия (ХМКП), водеща до тежки аритмии и внезапна смърт, се среща много рядко при NF1. Два са предполагаемите механизма, които заедно или поотделно водят до появата на ХМКП при тези пациенти – формиране на неврофиброми или септална хипертрофия вследствие на нарушен катехоламинен метаболизъм (9).

Заклучение

NF1 е мултисистемно заболяване, като много от усложненията се проявяват още в детска възраст. Необходимо е ежегодно проследяване. За целта могат да се използват създадените консенсуси, съобразени с възрастовите особености на заболяването (10-12).

Фигура 1. Класификация на врождения псевдоартрит на тибията според Crawford. При всички типове има антеролатерална девиация на тибията. Тип I – запазен медуларен канал, възможен уплътняване на кортекса; тип II – стеснен медуларен канал, забобелен кортекс; тип III – костични лезии; тип IV – псевдоартрит.



Литература:

1. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: neurofibromatosis. Bethesda, Md., USA, July 13-15, 1987. Neurofibromatosis. 1988;1(3):172-178.
2. Viskochil D. Neurofibromatosis type 1. In: Cassidy SB, Allanson JE, eds. Management of Genetic Syndromes. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc; 2005:369-384.
3. Feldmann P, Denckow J, Gnehmloch M, Schulerer G, Weglage J. Neurofibromatosis type 1: motor and cognitive function and T2-weighted MRI hyperintensities. Neurology. 2003;61(12):1723-1728.
4. Cusmai R, Curakio P, Mangano S, Chennini R, Echenne B. Hemimegalencephaly and neurofibromatosis. Neuroepidemiology. 1990;21(4):179-82.
5. Stevenson DA, Birch FH, Friedman JM, et al. Descriptive analysis of tibial pseudarthrosis in patients with neurofibromatosis 1. Am J Med Genet. 1996;94(3):413-419.
6. Hefti F, Bolini G, Dangi P, et al. Congenital pseudarthrosis of the tibia: history, etiology, classification, and epidemiologic data. J Pediatr Orthop B. 2000;9:11-15.
7. Vitale M3, Guha A, Skaggs DL. Orthopaedic manifestations of neurofibromatosis in children: an update. Clin Orthop. 2002;107-18.
8. Crawford AH. Neurofibromatosis in children. Acta Orthop Scand (Suppl) 1966;2161-60.
9. Jurko A Jr, Mnarik M, Mnarikova E, Nagl AS. Neurofibromatosis associated with hypertrophic cardiomyopathy. Saudi Med J. 2010;34(9):933-6.
10. UK Neurofibromatosis Association. <http://www.nfuk.org/>
11. Hersh JH and Committee on Genetics. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis. Pediatrics. 2008;121:633-642.
12. Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Kerf B, Mera BL. Neurofibromatosis type 1 review. Pediatrics. 2009;123:124-133.

СЛУЧАЙ НА СИНДРОМ НА АПЕРТ

X. Иванов¹, Ал. Лиев², Л. Грозданова², А. Тодорова², Т. Тодоров³, М. Кръстева⁴, В. Стоянов^{1,2}

1. Медицински Университет, Катедра по Педиатрия и Мед. Генетика, Пловдив.

2. УМБАЛ "Св. Георги" Отделение медицинска генетика – Пловдив

3. Генетична Медико-Диагностична Лаборатория Геника

4. УМБАЛ "Св. Георги" Отделение по неонатология – Пловдив



Въведение

Синдромът на Аперт е рядко аутозомно-доминантно заболяване дължащо се на мутация във FGFR2 (fibroblast growth factor receptor 2) гена. Характеризира се с криансиностоза, акроцефалия, хипертелоризъм, хипоплазия на средната част на лицето, синдактилия на пръстите на ръцете и краката. Описан е за първи път от Wheaton през 1894, а френският педиатър Eugene Apert описва девет случая през 1904. Повечето случаи на синдрома са спорадични с честота от 1:65 000 до 1:160 000.

Материали и методи

Клинично описание:

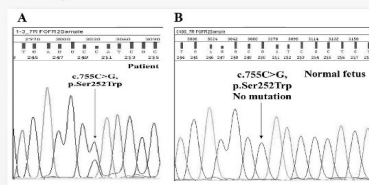
Анамнеза:

Касае се за малоформативно новородено, от първа бременност, протекла с полихидрамнион, редовно следена с ултразвук. Родено по нормален механизъм.

Тегло при раждането – 3870 грама, ръст – 53см. Фамилна анамнеза: необременена.

От статуса: задоволително общо състояние. Криансиностоза, препокрити шевове, изпъкнало чело, хипоплазия на средната част на лицето. Хипертелоризъм, екзофталм; седловиден нос; готическо небце; ниско разположени уши. Синдактилия между 2-ри и 3-ти пръст на дланите двустранно. Пълна синдактилия на пръстите на краката. Без отклонения в дихателната и сърдечно съдовата система.

Проведени изследвания: цитогенетичен анализ на култивирани лимфоцити от периферна кръв, последван от изолиране на ДНК и секвениране на FGFR2 гена (Фиг. 1А). Анализите са извършени и при родителите. При следващата бременност на майката е извършена молекулярно-генетична пренатална диагностика за анализ на същия ген (Фиг. 1В).



Фигура 1. Секвенционен анализ на FGFR2 гена при пациента (А) и пренатална диагностика при майката (В).



Фиг. 2. Фенотип на пробанда.

Резултати

Генетични изследвания:

Цитогенетичен анализ на култивирани лимфоцити от периферна кръв: установява се нормален женски кариотип, без бройни и видими структурни хромозомни аномалии – 46, XX. Родителите са с нормален кариотип. Секвениране на FGFR2 гена при пробанда: установи се мутация c.755C>G, p.(Ser252Trp) в екзон 7. при родителите не се установява мутация в FGFR2 гена.

Дискусия

Наблюдаваната клинична картина насочи към предполагаема диагноза Аперт синдром, който бе потвърден с молекулярно-генетичен анализ. Голямата част от случаите на Аперт възникват де ново. Поради вероятността за съществуване на герминативен мозайцизъм, който по литературни данни при Аперт е често срещан, и поради родено дете с този синдром, независимо че в случая се касае най-вероятно за де ново мутация, при генетична консултация на семейството се предложи и осъществи пренатална диагностика на следващата бременност. Изследването не установи мутация в FGFR2 гена при плода.

Заклучение

Представеният случай потвърждава необходимостта от медикогенетична консултация и генетичен анализ при всяко дете с вродени аномалии, с оглед пренатална профилактика при следващи бременности.



Остеоид-остеом в областта на проксималния фемур.
 Танчев П.П., Цветанов Л., Кинов П.
 УМБАЛ "Царица Йоанна – ИСУЛ" – гр. София, Клиника по Ортопедия и Травматология

Въведение

Настоящият доклад представя опита на клиниката с остеоид-остеом в областта на проксималния фемур. Остеоид-остеомът представлява доброкачествено тумороподобно заболяване на костната тъкан, засягащо главно юношеската възраст, по-често мъжкия пол (2:3:1), с честотата от 2,6 до 4,3% от всички костни тумори. Среща се най-често в диафизите на големите тръбести кости – тибия , фемур и хумерус. Други възможни локализации на процеса са гръбнак, костите на ходилото и ръката. Интраартикуларната локализация се среща в 13% от случаите, главно в тазобедрената става. Образованието е с големина от 1,5 – 2 см и представлява богат на остеоид nidus (гнездо), заобиколен от съединителна тъкан (фиг. 1). Остеоид-остеомът предизвиква силна възпалителна реакция с периостоза и остеохлероза около него, както и синовит, когато е вътрешно. Този възпалителен отговор, породен от продукцията на голямо количество простагландини от образованието, кара някои автори да го смятат за възпалителен процес. Други смятат че процесът е с бластомен произход, поради подобния хистологичен строеж с остеобластома и липсата на предшестващо поражение. Клиничната картина се представя с локализирана болка, отначало слаба, интермитентна, а по-късно с почти постоянен характер. Много характерно е появянето ѝ от *аналгин* и *аспирин*. Болката не е зависима от натоварването и се *засилва през нощта*, като може да предшества рентгенологичните промени с месеци. По-късно настъпват мускулна хипотрофия, контрактури и накуцване. Рентгенологично остеоид-остеомът се вижда като малко, закръглено или овално просветляване т.нар. nidus (фиг. 2). Около гнездото може да има дискретна остеохлероза, но най-манifestна е периосталната реакция, най-често при диафизарна локализация. При интраартикуларно поражение периостозата липсва или е на разстояние от образованието, което поставя диагностични проблеми и рядко забавя точната диагноза (фиг. 3). В такива случаи се налага използването на допълнителни изследвания - ЯМР, ангиография, радиоизотопно изследване и др., като най-достоверна е КТ (фиг. 4). Хирургическото лечение е метод на избор при остеоид-остеома. Известни са три оперативни подхода - широка en-block резекция със съседната костна тъкан, ексхолеация на гнездото чрез кюретаж и КТ – асистирани "core-drill" ексцизия, радиочестотна и лазерна аблация. Естественото развитие на образованието, при липса на лечение е неизяснено. Консервативното лечение може да доведе до отшумяване на симптомите, но случаите на спонтанна регресия не са доказани хистологично. В представената серия са включени случаи на остеоид – остеом със сравнително рядка интраартикуларна локализация - шийката на бедрената кост.

Материали и методи

Ретроспективно са проследени 7 случая с остеоид-остеом в областта на бедрената шийка, лекувани оперативно в клиниката за периода 2004 г – 2013 г. Средната възраст на пациентите по време на операцията е била 17 години (7 - 32), като средната давност на оплакванията до оперативната намеса е била 1 година и 9 месеца (4м. -3 г.). Един от пациентите е бил с персистиращи оплаквания преди да бъде приет в клиниката, след операция по повод същото заболяване в друга клиника. Извършени са 5 ексхолеации и 2 блок-резекции, като в един от случаите от втората група се е извършила допълнително и коригираща остеотомия по повод кокса валга. Средният срок на проследяване е бил 7 години (3м. – 9 г.). Проследени са следните показатели: болкова симптоматика по VAS, Harris hip score (постоперативно) и обем на движение на засегнатата става предоперативно и постоперативно.

Резултати

Диагнозата остеоид-остеом е потвърдена при всичките случаи хистологично с материал, взет по време на операцията. Осъществени са и рентгенографии на засегнатата става, както и КТ, която се оказва един много демонстративен метод при това заболяване (фиг. 4). Извършените оперативни интервенции, 5 кюретажа и 2 блок резекции, са били с гладък постоперативен период, като оплакванията на шест от пациентите са отшумели още по време на престоя в клиниката. При един от случаите се е получил рецидив, с персистиране на болковата симптоматика, което е наложило реоперация с добър резултат. При 6 от случаите постоперативният режим е бил ненатоварване на оперирания крайник (да не стъпва на него) и походка с 2 помощни средства за срок от 45 дни до 2 месеца, а на пациента с допълнителната коригираща остеотомия е поставен поясно-крачолнен гипс за 2 месеца. При проследяването всички пациенти съобщиха че нямат съществени оплаквания от оперираната става и нямат ограничение на своята активност, като някои от тях спортуват активно – бягане, фитнес. На таблица 1 са представени резултатите от въпросника NHS, силата на болката по VAS и обема на движение на съответната тазобедрена става.

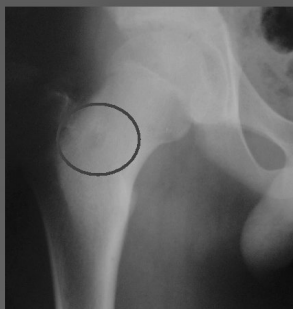
пациент	години	операция	VAS pre	VAS post	ROM -pre	ROM - post	NHS - post
1	12	ексхолеация	5	0	130-0-0 f.40-0-30 r.35-0-20	135-0-5 f.40-0-30 R35-0-30	93
2	7	блок-резекция	7	0	190-0-0 f.40-0-30 f.40-0-10	120-0-0 f.40-0-30 f.40-0-20	91
3	10	блок-резекция + остеотомия	3	0	140-0-10 f.40-0-40 f.45-0-30	140-0-10 f.40-0-40 R 45-0-30	91
4	21	ексхолеация	5	0	140-0-10 f.40-0-35 f.45-0-30	140-0-10 f.40-0-35 R45-0-35	91
5	24	ексхолеация	4	1	140-0-10 f.40-0-30 f.40-0-5	140-0-10 f.40-0-30 f.45-0-25	85
6	32	ексхолеация	6	1	130-0-0 f.30-0-30 f.35-0-20	135-0-10 f.35-0-30 f.40-0-30	80
7	13	ексхолеация	6	0	135-0-5 f.35-0-25 f.35-0-30	140-0-5 f.35-0-30 f.35-0-30	95



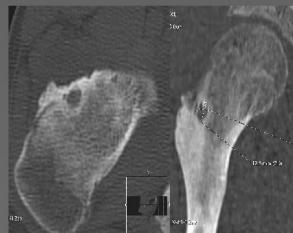
Фиг. 1 Макроскопски препарат на остеоид-остеом - nidus със силно изразена периостална реакция (по Иван Андреев).



Фиг.2 Остеоид-остеом в областта на диафизата на бедрената кост (по Иван Андреев).



Фиг. 3 Рентгенологичен вид на остеоид-остеом в областта на диафизата на бедрената шийка. Липсва периостална реакция.



Фиг. 4 КТ на бедрена шийка с ясен образ на остеоид-остеом

Остеоид-остеомът представлява туморно образование, което се смята за остеобластен процес, вероятно от ембрионален произход. Друга теория го свързва с възпалителна генеза. Предилекционно място на развитие е диафизата на тибията и фемура. Само в 13 процента от случаите се среща интраартикуларно, главно в тазобедрената става. Въпреки типичната клинична и рентгенова картина, заболяването често се пропуска, тъй като в диференциално-диагностичен план рядко влиза в съображение. Неговото интраартикуларно локализация допълнително затруднява диагностиката поради липсата на периостална реакция и остеохлероза в рентгеновата находка. В тези случаи диференциалната диагноза включва инфекция на тазобедрената става, ювенилен хроничен артрит и постравматичен артрит. Това налага допълнителна образна диагностика – КАТ, ЯМР и по-рядко радиоизотопно изследване и ангиография. Оперативното лечение е метод на избор при остеоид-остеома, като при добре извършена процедура оплакванията отшумяват още първите дни след операцията. Консервативните методи са с несигурен резултат.

Библиография

1. Андреев Ив., Райчев Р. Тумори на костите . София, Медицина и Физкултура, 1993.
2. Андреев Ив. Диференциална диагноза на костните тумори. Докт. Дис. 1981.
3. Sim FH, Dahlin CD, Beabout JW. Osteoid osteoma: diagnostic problems. J Bone Joint Surg [Am] 1975;57:154-9
4. Ward WG, Eckardt JJ, Shayestehfar S, et al. Osteoid osteoma diagnosis nad management with low morbidity. Clin Orthop 1993;291:229-35.

4-ТА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ
1-ВА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ ЗА СТУДЕНТИ ПО МЕДИЦИНА



Рядък случай на мултифокална остеонекроза при пациент с дерматомиозит със засягане на двете хумерални глави.
Танчев П.П., Цветанов Л., Кинов П.
УМБАЛ "Царица Йоанна – ИСУЛ" гр. София, Клиника по Ортопедия и Травматология

Въведение

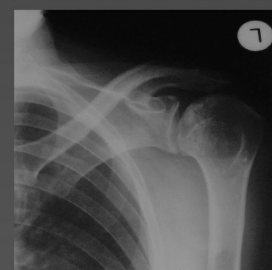
Аваскуларната некроза или остеонекроза е патологичен процес, който е причинен от прекъсване на кръвоснабдяването на костта и има мултифакторна етиология (алкохол, дислипидемия, травма, КС и др.). Хумералната глава е локализация, която според литературата е втора по честота след остеонекрозата на бедрената глава (1,2). Въпреки това, тя е доста по-рядка и понякога остава неразпозната. В повечето случаи се свързва с предшестваша терапия с високи дози кортикостероиди по повод заболявания като ревматоиден полиартрит, системен лупус еритематозес, хроничен гломерулонефрит, състояние след ренална трансплантация и др. (3). Тъй като раменната и тазобедрената стави имат подобен, макар и неидентичен анатомичен строеж, аваскуларната некроза и при двете стави тържи подобна по механизъм еволюция. Но поради това, че раменната става е подложена на по-малко аксиално натоварване, то при нея остеонекрозата може да остане олигосимптомна дори и при по-напреднал стадий. Известен е също фактът, че в практиката не се правят рутинно рентгенографии на рамото при пациенти на кортикостероидно лечение. Всичко това прави аваскуларната некроза на хумералната глава рядко диагностицирана. Представяме лекуван в нашата клиника рядък случай на мултифокална остеонекроза, засягаща двете хумерални и едната бедрена глава, вследствие на кортикостероидно лечение при пациент с дерматомиозит и автоимунна хемолитична анемия.

Клиничен случай

Касае се за жена на 42 г. по време на последната ѝ хоспитализация в клиниката през 2006 г., диагностицирана с дерматомиозит през 1979 г. (15 годишна възраст). Заболяването ѝ е протичало с проксимална мускулна слабост, отоци по лицето, кожни промени, смущения в гълтането и говората, както и калцификати в областта на тазобедрената става, бедрата и раменете. Хоспитализирана е многократно в ревматологични клиники, като медикаментозната терапия е включвала кортикостероидно лечение. От м. 2003 г. е с доказана автоимунна хемолитична анемия. Първият прием на пациентката в нашата клиника е през месец ноември 2003 г. по повод оплаквания от болка в областта на лявата ТБС. Поставена е диагноза остеонекроза на бедрената глава. Извършена е декомпресия (core decompression) на същата става. Тази процедура се използва често за лечение на остеонекрозата на бедрената глава, като има за цел да намали интрасалното налягане и да спомогне за реваacularизацията на бедрената глава (4,5). Резултатът от операцията при проследяването е много добър с добър обем на движение в оперираната става (флекс/екстензия - 120°/5°, абд./абд. - 20°/20°, втр. рот./външ. рот. - 10°/35°), Тренделенбург – отрицателен, походка без накуцване. През месец февруари 2004 г. пациентката е лекувана в друга клиника по повод инфекция на дясната ТБС, като лечението е завършило с поставяне на изкуствена става (фиг.1). През месец март 2006 г. пациентката бе хоспитализирана в клиниката с оплаквания от болки и ограничение на движенията в двете рамена, по-силно вдясно (ROM дясно: S 10-0-100, 10-0-80, 0-10-30; ляво: S10-0-180, F 30-0-135, R 10-0-135). Бяха направени рентгенографии (фиг. 2 и фиг.3) и КТ (фиг. 4) и бе поставена диагноза – остеонекроза. По класификацията предложена от Cruess (6) за остеонекроза на хумерална глава модифицирана от тази за бедрената глава на Ficat и Arlet (4) определението състоянието на лява раменна става като 2-ри стадий с наличие на склероза в областта на горния квадрант на главата, а като 4-ти стадий с напреднал колапс – дясната раменна става. След обсъждане се взе решение за оперативно лечение на двете стави, въпреки голямата давност на оплакванията и напредналите стадии на дясната раменна става (2 години). И при двете интервенции, които бяха извършени с интервал от 9 дни между тях, се наблюдава гладък постоперативен период. При проследяването, което се осъществи 2013 г. пациентката показва добър обем на движение в лявата раменна става (S 170-0-20, F 30-0-135, R 50-0-135), като сподели че има незначителни оплаквания от нея и те не ограничават ежедневието ѝ и заниманията. Въпреки безболковия период от около 2 години след операцията, оплакванията в дясната раменна става възстановили предишната си интензивност и по настоящем пациентката обмисля смяна на ставата с изкуствена.



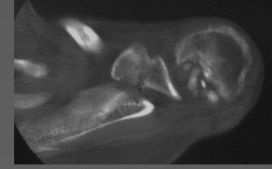
Фиг. 1 Снимка на двете тазобедрени стави с поставена изкуствена става вдясно и наличие на остеонекроза в лява бедрена глава. Личи ясно наличието на калцификати в областта, които маскират рентгеновата картина на аваскуларната остеонекроза.



Фиг.2 Фасова проекция на лява раменна става стадий 2 по Cruess с остеоексклеротична зона.



Фиг.3 Фасова проекция на дясна раменна става с остеонекроза 4ти стадий по Cruess с напреднал колапс на хумералната глава.



Фиг. 4 КАТ на дясна раменна става.

Кор декомпресията се понастоящем най-често прилаганата процедура в ранните етапи на остеонекрозата на бедрената глава (4,5). Неината цел е декомпресия, намаляване на интрасалното налягане, възстановяване на нормалния кръвен ток и намаляване на болката. По отношения на главата на хумеруса са известни две техники на кор декомпресия. Първата се извършва чрез преден достъп над сухожилието на м. пекторалис майор, като се прониква тъпо в делтоидо-пекторалния интервал и се борира латерално от сълкуса на дългата глава на бицепса (8). Вторият вариант, който ние предпочетохме, се извърши при пациент в легнало положение така, че да може да се осъществи добър флуороскопски контрол в АП и аксиларен центраж (9). Изполвахме латерален достъп на протежение от около 1 см, 2-3 см дистално от акромиона, след което се проникна тъпо през делтовидния мускул, като се внимава да не се достигне твърде дистално, поради опасност от увреда на аксиларния нерв. Чрез водеща игла под рентгенов контрол, а след това по нея с борер (БММ) се достигна до некротичната зона. Извърши се юртаж на некротичната кост и автоостеопластика. Смятаме че тази техника е по-удачна, поради миниинвазивния достъп, избягване на увредите на сухожилието на дългата глава на бицепса и на асцендентната циркуфлексна артерия (допълнително увреждане на кръвоснабдяването на хумералната глава), които биха се наблюдавали при първата техника. (Фиг. 5)

Според литературата, разглеждаща проблемите на остеонекрозата, най-честата причина за нейното развитие е предшествашото лечение с кортикостероиди. Като основни механизми на кортикостероидно-индуцираната остеонекроза се посочват *хиперкоагулационен статус*, *остеопоротични промени* (трабекуларни фрактури и колапс) и *мастна дегенерация* на черния дроб с последваща *хиперлипидемия* и *мастна микро-емболизация* (7). В този случай на фона на едно рядко ревматологично заболяване – дерматомиозит (2-7 случая на един милион човека) се развива мултифокална остеонекроза с рядка локализация – главата на раменната кост. Аваскуларната некроза на хумералната глава, макар и втора по честота след бедрената глава е доста рядка и често пъти остава недиагностицирана. Това се дължи на анатомичните особености на раменната става, вследствие на което тя протича олигосимптомно и на липсата на диагностичен опит с тази локализация. Кор декомпресията на хумералната глава е процедура разисквана в литературните източници. Постоперативните резултатите от нея показват добри и отлични резултати в голям процент от случаите. Важно е също да се отбележи, че кор декомпресията на хумералната глава би могла да бъде ефективна в по-късни етапи от развитието на остеонекрозата, какъвто е и представения случай, за разлика от тазобедрената става. Причините за това са анатомичните особености на раменната става – плитка гленоидна става и неясната функция на ставата. За това раменната става би могла да не дава оплаквания и да не нарушава ежедневието активен и при по-сериозни деформации. Настоящият клиничен случай показва една сравнително рядка и често пропускана патология на раменната става, която би могла да се лекува в ранните стадии с посочената миниинвазивна оперативна техника.



Фиг. 5 Кор декомпресия на лява раменна става.

- Cruess RL. Experience with Steroid-induced Avascular Necrosis of the Shoulder and Etiologic Considerations Regarding Osteonecrosis of the Hip. Clin. Orthop. 1976; 130: 88-93.
- Hasan SS, Romeo AA. Nontraumatic osteonecrosis of the humeral head. J Shoulder Elbow Surg. 2002; 11: 281-86.
- Anderton JM, Helm MB. Multiple Joint Osteonecrosis following Short-Term Steroid Therapy. Case Report. J Bone Surg Am 1982; 64-A: 139-1.
- Ficat RP. Idiopathic Bone Necrosis of the Femoral Head: Early Diagnosis and Treatment. J Bone and Joint Surg. 1995; 67-B(1): 3-9.
- Camp JP and Caldwell CW. Core decompression of the Femoral Head for Osteonecrosis. J Bone and Joint Surg. 1993; 69-A: 1313-1319.
- Cruess RL. Steroid-induced avascular necrosis of the head of the humerus. J Bone Surg Br. 1976; 58: 13-7.
- Wang GJ, Sweet DE, Reager SI, et al. Fat cell changes as a mechanism of avascular necrosis. J Bone Joint Surgery 1982; 64-A: 1: 139-141.
- Mont MA, Maar DC, Urquhart MW, et al. Avascular necrosis of the humeral head treated by core decompression. J Bone Joint Surg Br 1993; 75: 795-8.
- Sahejpal DT, Zuckerman JD. Core decompression for nontraumatic osteonecrosis of the humeral head: a technique article. Bull NYU Hosp. Jt. Dis 2008; 69(2): 118-9.



Медицинските изделия в терапията на редки болести

Николай Герасимов¹, Асена Стоименова², Александра Савова², Мария Димитрова²,
Миглена Донева², Генка Петрова²

¹Фармацевтичен факултет, Медицински Университет-Варна
²Фармацевтичен факултет, Медицински Университет-София



Въведение



Редките заболявания са животозастрашаващи или хронично протичащи заболявания със слабо разпространение и високо ниво на сложност.(1)
Лекарствената терапия на редките заболявания може да модифицира заболяването, да го излекува или да промени иззвата на симптом или функция. (2,3) Тя може да се реализира с малки молекули (imatinib при хронична миелоидна левкемия, малигнен гастростромален тумор, дерматофибросаркома), с протеини (ензимозаместителна терапия – напр. laronidase при мукополизахаридоза; терапия с моноклонални антитела – brentiximab при лимфом на Ходжкин и др. При лечението на редки заболявания се прилагат и ограничения в диетата (фенилааланин-ограничителна диета), модификация в действащите фактори на околната среда (избягване на слънчевото греене при ксероидерма пигментоза), медицински процедури (флеботомия при тетралогия на Фало), медицински изделия (ортопедична имплантация при синдром на Желе), органична трансплантация (трансплантация на бъбрек и черен дроб при първична хипероксалурия), костномозъчна трансплантация (при синдром на Хърлър) и др.(4)

Като цяло обаче, основният акцент на изследователската дейност в областта на лечението на редки заболявания е разработването на лекарства (лекарства-сираци) и се отделя ограничено внимание на нуждата от разработване на медицински изделия. Медицинските изделия са предмет на дискусии в научната литература сравнително рядко и основно във връзка с употребата им от педиатрични пациенти.

Разработването на мед. изделия е скъпа, динамична и рискована инвестиция. Известни са редки болести, които могат да бъдат лекувани само с помощта на мед. изделия (най-често активни имплантируеми), напр. неповлияваща се от лекарствата Паркинсонова болест и спастична множествена склероза, а много редки заболявания се повлияват благоприятно от мед. изделия. Това поставя на дневен ред въпросът за въвеждането на стимули, подобни на тези за лекарствата-сираци и за мед. изделия.

Цел

Целта на нашето проучване е да сравни законодателството в САЩ, Япония и ЕС по отношение на регулацията на мед. изделия в светлината на терапията на редките заболявания и наличието на стимули за разработване на подобни продукти.

Материали и методи

Настоящата публикация е преглед на дискусиите и специфични законодателни мерки в три региона – ЕС, САЩ и Япония, насърчаващи разработването на медицински изделия за редки заболявания.

Резултати

Регулаторните изисквания и разработването и развойната дейност на лекарствата и медицинските изделия имат съществени различия. В сравнение с лекарствата, медицинските изделия са много по-разнородна група продукти, като съществуват редица различия по отношение на механизма и обхвата на действието, разходите за разработване и производство, начина на производство и ефекта. Независимо от различията, една основна прилика прави впечатление – високите разходи за разработване и развойна дейност и при двете групи продукти.

Анализът на регулацията на мед. изделия в трите изследвани региона показва наличието на стимули за разработване на мед. изделия за редки болести в САЩ и Япония и отсъствието им в ЕС. Още през 1990 г. в САЩ с обнародването на *Safe Medical Devices Act* се документира за първи път насърчаването на разработването на мед. изделия за малки групи пациенти (*Humanitarian Device Exemption*) (5). (Таблица 1).

Програмите Humanitarian Use Device (HUD) и Humanitarian Device Exemption (HDE) са разработени с цел да окуражат развойната и изследователска дейност в областта на медицинските изделия за лечение на редки заболявания или състояния, които се срещат при по-малко от 4000 души годишно в САЩ. HUD/HDE е процедура за поискване на съответното изделие на пазара при наличието на специални условия. През 1997 г. е пуснато на пазара първото изделие за терапия на рядко заболяване – за лечение на фетална декомпресия на уринарния тракт.

Таблица 1. Специфично законодателство за медицински изделия за редки заболявания в трите региона

Показател	САЩ	Япония	ЕС
Наличие на специфично законодателство за мед. изделия за редки болести	Да	Да	Не (водят се дискусии)
Критерии за мед. изделие-сирак	Да	Да	Няма
Предлагани услуги	Консултации, грантове за производството	Консултации, грантове за производството, приоритети за процедури	

Създаването на специфично законодателство за медицински изделия за лечение на редки заболявания е провокирано от факта, че много изделия са получили статут на мед. изделия-сираци след значително "закъснение", като напр. Vertical Expandable Prosthetic Titanium Rib (VEPTR). На създателя на продукта, д-р Robert Campbell е отнето 13 години, за да получи регулаторното одобрение на Food and Drug Administration (FDA) поради липса на достатъчен брой пациенти за клинични изпитвания. Медицинските изделия, получили регулаторно одобрение чрез програмата HDE се считат за експериментални.

През 1993 г. в Япония стартира програма за подпомагане на производителите на медицински изделия за редки болести. Националният институт за биомедицински иновации (NIBIO) прави преценка за степента на покриване на критериите, които са три: честотата на заболяването, наличието на алтернативно лечение и вероятността от пазарен успех.(6) Медицинските изделия се оценяват така, като и лекарствата, като "разрешението за употреба" е валидно от 4 до 7 години, след което следва подновяване. Заедно с MHLW и Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), NIBIO осигурява безплатни консултации и ръководене, като в тази функция представители на NIBIO могат присъстват на работните срещи между PMDA и производителите на медицински изделия

В Япония от 1993 до 04.04.2013 г. 23 медицински изделия са определени като изделия-сираци

През 2008 г. Европейската Комисия (ЕК) провежда публично обсъждане на *'Recast of the Medical Device Directive'* Обсъждано е създаването на комитет по медицински изделия в Европейската Агенция по Лекарствата, тъй като към настоящия момент приложимото европейско законодателство (Регламент 141/2000) не включва медицинските изделия като част от политиката за насърчване на разработването на продукти за лечение на редки заболявания.

Действащото българско законодателство и в частност Закона за медицинските изделия (7) и издадените въз основа на него подзаконовни нормативни актове са приведени в съответствие с действащата европейска нормативна рамка. Поради тази причина в българското законодателство също няма специфични изисквания и облекчения, касаещи медицински изделия за терапия на редки заболявания.

Дискусия

В ЕС липсва специфична нормативна уредба, уреждаща специален статут на медицинските изделия за редки заболявания, както и стимули за производителите на подобни изделия. Това поставя пациентите с редки заболявания, които могат да се лекуват с мед. изделия в неравнопоставено положение. Създаването на единна европейска HDE регулаторна рамка би облекчило националните процедури, намалило времето за одобрение, както и облекчило достъпа на хора с редки заболявания.

Необходимо е разработване на специфични законодателни мерки, както и прилагане на възможностите на оценката на *Здравните технологии (HTA)* за осигуряването на адекватен достъп до европейските пациенти до "медицински изделия-сираци".

Литература

- 28 February 2009, INFOPACK"Patient care, a public affair", EURORDIS, European Union, 2010, Available at: <http://download.ardisecase.org/infopack%20Disease%20Day%20Info%20Pack%202010.pdf> (Accessed 18.07.2013)
- Fischer, A., Borenstein, P., Rossell, C. The European Rare Diseases Therapeutic Initiative, PLoS Medicine, 2006, 2 (9), 243: 0845-0848, Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1188253/pdf/med020243.pdf> (Accessed 18.07.2013)
- Feld, M., Boat, T., Rare Diseases and Orphan Products: Accelerating Research and Development, The National Academies Press, 2010.
- List of medicinal products for rare disease in Europe, Orphanet Report Series, January 2013, Available at: http://www.orpha.net/orphacomp/histories/GS/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf, (Accessed 02.2013)
- <http://www.fda.gov>
- Excerpt from notice No. 0331007 by the Director of the Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, MHLW, March 31, 2006.
- Закон за медицинските изделия, обн. ДВ: 69-46 от 12 Юни 2007 г.

РЯДЪК СЛУЧАЙ НА ХЕТЕРОЗИГОТНА МИКРОДЕЛЕЦИЯ 9q21.11-q21.2 – КЛИНИЧНА И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Р. Вържарова^{3,4}, Х. Иванов¹, С. Иванов⁴, Л. Балабански⁴, А. Линева², Л. Грозданова², В. Стоянова^{1,2}, Д. Тончева^{4,5}
1. Медицински Университет, Катедра по Педиатрия и Мед. Генетика, Пловдив. 2. УМБАЛ "Св. Георги" – Пловдив
3. СУ „Св. Климент Охридски“, Катедра по Биология, Медицинска генетика и микробиология; 4 СБАЛГАР «Др Малиново»;
5. Медицински Университет – София, Катедра по медицинска генетика



Введение

Небалансираните хромозомни пренареждания са сред най-честите причини водещи до изоставане в интелектуалното развитие и вродени аномалии при хората. Въвеждането в клиничната практика на съвременните методи за молекулярно каротипиране (arrayCGH, SNP-каротипиране) доведе до разкриване на множество небалансирани микроструктурни хромозомни пренареждания при пациенти с интелектуален дефицит. Болшинството от новосписаните микроделеции / микродупликации са наблюдавани при малък брой пациенти и нямат добре дефиниран клинично разпознаваем фенотип. Микроделециите на 9q21 са изключително рядко срещани. До момента са съобщени 13 случая. Заболяването се характеризира с дискретен лицев дисморфизъм, интелектуален дефицит, аутистично поведение и епилепсия.

Материали и методи

Клинично описание:

Анамнеза: Касас св момиче на 9 годишна възраст, родено от втора, нормално протекла бременност. Родителите са здрави. При детето е установено изоставане в нервно психичното развитие на 7 месечна възраст. На възраст 9 години детето посещава общообразователно училище и се обучава с ресурсен учител.

Фамилна анамнеза: Няма данни за родственици с интелектуален дефицит.

Лицев дисморфизъм: широко чело, коса разположени гъсти вежди, хипертелоризъм, изпъкнал, широк корен на носа, готическо небце, тънка горна уста, къс и груб филтрум, рядко разположени дистрофични зъби, обилно слюнотделяне, изразена брадичка;

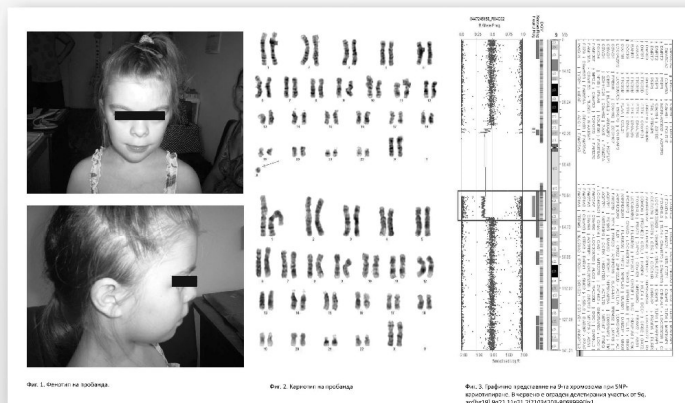
От статуса: ръст – 135 см, тегло – 29 кг, широк гърден кош, плоскостъпие с широки ходила и къси пръсти, няма данни за аномалии на вътрешните органи;

Консултация с детски психолог:

Изоставане в интелектуалното развитие в границите на лека умствена изостаналост IQ=55. Когнитивни дефицити в областта на вниманието- намален обем, устойчивост и концентрация. Памет: затруднена в запаметяването и възпроизвеждане на информацията. Мислене: нагледно, образно

Проведени изследвания:

Цитогенетичен анализ на лимфоцитни и фибробластни култури, последвани от молекулярно каротипиране. При майката е проведен цитогенетичен анализ. SNP каротипиране: ползан е микроарей Illumina Human CytoSNP12. Микрочипът съдържа общо 301232 SNP-варианти, представителни за целия човешки геном. Картирането на сондите в според GRCh37/hg19. Изследването позволява откриване на делеции / дупликации (CNV) с размер над 100 kb и хромозомни райони с нормален брой копия, но със загуба на хетерозиготност (CNLOH) с дължина над 8 Mb. Данните са анализирани със софтуер Illumina CopyStudio 1.4.3.0.



Резултати:

Цитогенетичният анализ на лимфоцитни култури на пробанда показва мозаичен кариотип с наличие на допълнителна маркерна хромозома: mos 47,XX,+mar[4]/46,XX[96]. Цитогенетичният анализ на култивирани кожни фибробласти показва кариотип: mos 47,XX,+mar[16] / 46,XX [84]. Майката е с нормален кариотип, бащата не е изследван.

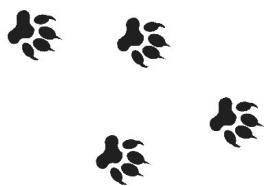
Изследването чрез SNP-каротипиране показва наличие на хетерозиготна делеция на част от дългото рамо на 9-та хромозома с дължина 9,655 Mb. В района са картирани общо 43 гени: PGM5; C9orf71; PIP5K1B; FAM122A; PRKACG; FXN; TJP2; FAM189A2; APBA1; PTAR1; C9orf135; MAMDC2; SMC5; KLF9; TRPM3; MIR204; TMEM2; FAM108B1; C9orf85; C9orf57; GDA; ZFAND5; TMC1; ALDH1A1; ANXA1; RORβ; TRPM6; C9orf40; C9orf41; C9orf95; OSTF1; MIR548H3; PCSK5; RFX; LAMR1P15; GCNT1; PRUNE2; PCA3; FOXB2; LOC100130426; VPS13A; GNA14; GNAQ.

Дискусия:

По литературни данни микроделеция на 9q21, сходна с наблюдаваната при пациентката, е описана при 13 случая. Клиничните симптоми в описаният от нас случай са подобни на наблюдаваните при другите пациенти. Някои от симптомите са по-слабо изразени в сравнение с описаните, което вероятно е свързано с установения при пациентката мозаицизм и относително по-малкия размер на делецията. Четири от гените картирани в района вероятно са асоциирани с интелектуален дефицит и наблюдаваните при някои от пациентите неврологични симптоми: RORβ (RAR-related orphan receptor β), PRUNE2 (KIAA0367), PCSK5 (pro-protein convertase subtilisin/kexin type 5) и TRPM6 (transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 6). От тях досега само TRPM6 е категорично асоцииран със заболяване (OMIM 602014). Останалите гени картирани в района не са експресирани в ЦНС и е малко вероятно да са етиологично свързани с невро-когнитивните симптоми.

Заклучение

Настоящият случай илюстрира необходимостта от прилагане на методи с висока резолюция при изясняване произхода на маркерни хромозоми в кариотипа. Прецизното определяне на хромозомния произход и геномното съдържание на малки по размер количествени промени в генома предоставя важна информация за нуждите на генетичното консултиране, като дава възможност за прогнозиране на хода на заболяването и планиране на адекватна терапия и профилактика в засегнатите семейства.



СИСТЕМНИ АВТОИМУННИ ПРОЯВИ ПРИ HIV - ПОЗИТИВНА ПАЦИЕНТКА

Р. Шумналиева¹, С. Монов¹, В. Шумналиева – Иванова², Р. Рашков¹, Р. Стоилов¹

¹ Медицински Университет – София, Клиника по Ревматология, ² Медицински Университет – София, Клиника по Офталмология

ВЪВЕДЕНИЕ

Връзката между автоимунните болести и ретровирусните инфекции се изучава от години. Известно е, че Human Immunodeficiency Virus (HIV) инфекцията може да имитира автоимунни феномени. Според някои автори HIV инфекцията може да участва в развитието на Systemic Lupus Erythematosus (SLE) синдром на Sjögren [1,2,3].



АНАМНЕЗА

Пациентка на 39г. постъпва в клиника по ревматология по повод на:

- ➔ болки в малки стави на пръсти на ръце и глезенни стави;
- ➔ изтръпване на пръсти на ръцете;
- ➔ мускулна слабост;
- ➔ улцерации в устна кухина;
- ➔ редукция на телесна маса (15kg/1година);
- ➔ фебрилитет (до 38,5°C);
- ➔ изразен косопад.

При пациентката не се установяват данни за фамилна обремененост, минали заболявания, вредни навици. Съобщава за алергия към Analgin.

За предходните 2 месеца е хоспитализирана двукратно във вътрешно отделение. Там са установени:

- ➔ лабораторни отклонения: ускорена СУЕ и хемолитична анемия с наличие на антиеритроцитни антитела (положителен тест на Coombs);
- ➔ без отклонения в проведените инструментални изследвания (ехография на коремни органи, КТ на гръден кош, медиастиnum и главен мозък);
- ➔ консултация с акушер – гинеколог – данни за erosio colli uteri, II група по PAP.

Проведено е лечение с антибиотици и кортикостероиди без ефект.

ФИЗИКАЛЕН СТАТУС

- ➔ макуло-папулозни лезии по долни крайници;
- ➔ видими лигавици – улцерации в устна кухина;
- ➔ увеличени, неболезнени периферни ЛВ – ингвинални, аксиларни (ляво) и субмандибуларни – до 1 см;
- ➔ тахикардична сърдечна дейност с честота 100 уд/мин., систолен шум II степен, без пропация на Боткин-Ерб и митрална клапа, АН - 120/80mmHg;
- ➔ запазена перисталтика, мек, палпаторно неболезнен корем, черен дроб на 2,5 см под ребрена дъга, слезка – неувеличена;
- ➔ нарушена походка, намалена мускулна сила на горни и долни крайници, болки в малките стави на ръцете и коленни стави, болка и оток в глезенни стави без зачервяване на надлежащата кожа.

NB! Посочени са само установените отклонения при изследване по органи и системи!

ЛАБОРАТОРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

ESR	92	Tprot	81.38	AsAT	32
CRP	4.0	ALB	38.8	AIAT	52
RBC	3.86	tBR	6.54	GGTP	40
Hb	101	dBR	2.24	AF	67
WBC	8.1	Cr	63	LDH	593
Ly	0.6	Glucose	6.24	CPK	16
PLT	409	K ⁺	5.29	урина	белтък+

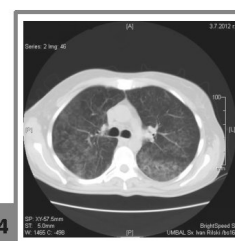
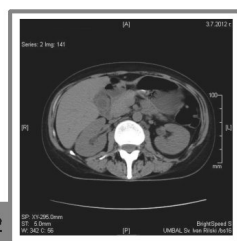
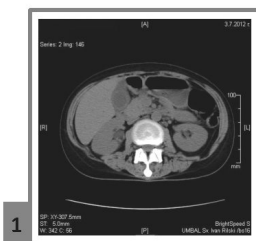
Пълните резултати от имунологичните изследвания, получени на четвърти ден от постъпването на пациентката, показват:

отрицателни: ANA scr., ANA профил (a-dsDNA, a-SM, a-RNP/Sm, a-RibP, a-Ro52, a-ssA, a-ssB, a-nucleosome, a-PM/Sc170, a-Sc170, a-Jo1, a-PCNA, a-Histone, a-M2, a-Cent.B), ANCA, a-HbsAg, a-HCV, Quantiferon TB, C3 и C4 в реф. граници.

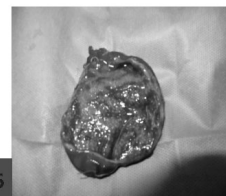
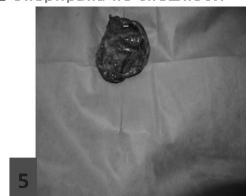
положителни: СЕА (4.0), аССР (29.8), HIV (ELISA).

Въз основа на данните за: фоточувствителност, лигавични улцерации, артралгии/артрит, миалгии, анемичен синдром, лимфцитопения, се прие, че се касае за SLE при съпътстваща инфекция от жлъчен произход и се започна терапия парентерална терапия с Methylprednisolone 60mg/24 часа, Ceftriaxon 2 gr/24 часа, Metronidazole 1gr/24 часа.

На фона на провежданото лечение при пациентката се установиха клинични и инструментални (ултразвук, КТ) данни за холецистит (снимка 1 и 2) и интерстициално белодробно засягане - пневмония/пулмонит (снимки 3 и 4).



Във връзка с влошаване на състоянието на фона на провежданото лечение се направи консултация с коремен хирург и пациентката беше оперирана по спешност.



Хистоморфологична находка: уголемен, напрегнат жлъчен мехур, микрокалкулоза по цялата стена с микроперфорация по задната стена, перихолецистит със сраствания към черен дроб и съседни органи и перихепатит със сраствания между десен черен дробен лоб и десен диафрагмален купол (снимки 5 и 6).

Въпреки проведеното лечение и реанимационните мероприятия в периода след оперативната интервенция, пациентката почива с картина на сърдечна и белодробна недостатъчност.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Всички прояви при представената пациентка могат да се обяснят както с HIV-инфекцията, така и със системно заболяване на съединителната тъкан или с комбинация от тези заболявания, усложнени с насложена инфекция на жлъчната система.

Представянето на клиничния случай цели да подчертае: важноста на серологичното изследване за HIV при подозирано системно автоимуно заболяване; необходимостта от валидиране на тестовете за SLE при наличие на HIV- позитивност и/или насложена банална инфекция; необходимостта от изграждане на прецизна терапевтична стратегия при пациенти със SLE, които са HIV – позитивни.

1. Fox, R. D. Isenberg Human Immunodeficiency Virus Infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 1168-1172.
2. Klein, S. Rheumatic manifestations of infection with human immunodeficiency virus. *Semin (Orthop. Med.)* 1989; 1(1): 138-147.
3. McGehey, A. L. Does the role of environment in systemic lupus erythematosus and associated disorders. In Wallace D, Hahn E, editors. *Dupont's lupus erythematosus.* 6th ed.; 2002; pp. 33-44.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА СИНДРОМ НА ТЪРНЕР (МОЗАЙКА), В СЪЧЕТАНИЕ С ДИАБЕТ ТИП 1



Ковачева К¹, Тодорова К², Камбурова З¹, Ангелова П¹, Симеонова М¹

¹Сектор Медицинска генетика, ²Клиника по Ендокринология; Медицински Университет, Плевен

Синдром на Търнер (Turner syndrome - TS) - генетична аномалия със загуба на половите хромозоми, при която има загуба на цялата или част от едната полово хромозома, в присъствието на една нормална X хромозома.

Честота – 1 на 2500-3000 живородени момичета

Цитогенетични варианти на TS [6]

- **Стандартна монозоμία X** – около 46-50% от кариотипния спектър на TS (45, X класически вариант)
- **X мозайцизъм** – 7% (45,X/46,XX; 45,X/47,XXX и др.)
- **Изохромозома Xq** Isochromosome Xq – 18% (46, Xa(Xq) или 45, X46, Xa(Xq))
- **Пръстеновидна X хромозома** ring X – 16% (46, Xr(X) или 45, X46, Xr(X))
- **Делеция Xp/Deletion Xp** – 5% (46, X, del(Xp) или 45, X/46, X, del(Xp))
- **Структурни аномалии на Y хромозома** – 6% (46, X, del(Yp) или 46, X, del(Yq) или 45, X/46, X, del(Yp))
- **Други варианти** – 2%

Произход – В пресоблаващата част 75-78% от случаите на TS, липсващата X хромозома е бащина (paternal-**pat**) по произход

Механизъм на получаване – възможни три начина [6]

- Грешки в рат гаметогенеза (мейоза), с образуване на нулозомиен (за полово хромозома) сперматозоид – малка вероятност поради тежкия генетичен дефект
- Постмитозично (в митозата), след първоначално формирана мозайка, загуба на едната X хромозома – като „45, X“ детето е всъщност мозайка 45, X/46, XX с много нисък дял и неравнопоставена 46, XX клетъчна линия – рядко възможно (визуално без грешки събития)
- Нарушения в рат гаметогенеза (мейоза) с формиране на структурно абнормна гонозома (X или Y) и образуване на 46, X/abn(X) конюсус. В последствие митотична загуба на abn(X) (по-често) или abn(Y), като остава кариотип 45, X - смята се за най-честия механизъм

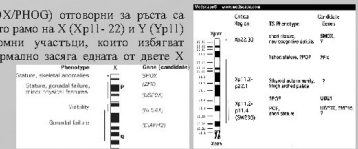
Мозайки на монозоμία X (45, X/46, XX) [6]

- Жените с 45, X мозайка и фенотипни белези на TS, вероятно носят тези две клетъчни линии както в соматичните клетки така и в гонадите – нормалните клетки в гонадите осигуряват преживяемост на мозайкичките, които иначе не биха преживели.
- Овариялната функция по-често е ниска, но с преходно временно изчerpване.
- Изключително вариран фенотип, по отношение на соматични белези [3,4,6,10].
- Само хромозомният мозайкизъм с дял на монозомичната линия над 6% може да има ефект върху клиничните изяви (под 6% се говори за нискостепенна мозайка без клинична значимост) [10].
- нисък ръст – при мозайки над 8%
- висок BMI – над 6%
- менархе (спонтанно) – над 10%
- спонтанни аборт – по-чести при по-висок % мозайкичките
- Възможни шансове както за спонтанна менструация, така и за стимулирана след хормонална терапия при такива жени.
- По-висок шанс за постигане на бременности – Да не се отлага зашто с времето шансове намалява поради настъпването на ранна менопауза!!!
- Описани резултати от такива бременности – висок риск за спонтанни аборт, висок риск (предполагам около 15%) за деца с анеуплоидии (монозоμία X, тризоμία 21), но и нормални деца [4,6]
- Задължителна пренатална диагностика при постигнати вече бременности [4,6]

Кандидат гени за „Turner фенотип“

„Turner critical region“ Xp11.2 - p22.1 [4,13]

- **Нисък ръст** – Гените (напр. SHOX/THOX) отговорни за ръста са разположени в дистална част на късото рамо на X (Xp11-22) и Y (Yp11) хромозомата, това са псевдоавтозоми участъци, които избягват механизми на инактивация (който нормално засага едната от двете X хромозоми в женските индивиди).
- **Оварианна недостатъчност**
- **Висока небце**



Diabetes Mellitus и Turner syndrome

Ненаследствени тип захарен диабет (DM type 2) [1,4,9,12]

- **Честотата на DM2**, която проучване на Bakalov V et al, 2009 [1] намира сред индивиди с TS е 25%, в сравнение с общата популация (около 6-7%).
- **Честотата като цяло е 2 до 4 пъти** е по-висока сред жени с TS, в сравнение с жените от общата популация [1, 4, 9, 12].
- **Диабетът** показва тенденция за развитие в по-млада възраст, но обикновено не е тежък и се повлиява от намаляване на телесно и от монотерапия.
- **Първичните механизми**, които играят роля в патогенезата му са дисфункция на β-клетките, но инсулиновата резистентност също играе ключова роля, апошава се в присъствието на хипертония, obezитет и дислипидемия (честа при TS).
- **Смята се също**, че DM2 свързан с недостатъчно освобождаване на инсулин, е сигнификантно по-чест при жени с монозоμία X, като още по-висока е честота установена сред жените с вариант - изохромозома Xq (при които освен монозоμία Xr има тризомично състояние за Xq) [1].
- **Предполага се**, че това се дължи на хипоинсуфициенция по отношение на неизвестни гени в Xr, които повишават риска за развитие на DM, като при съчетание с повишена доза за гени в Xq (при варианти с изохромозома Xq) рискът допълнително се повишава [1].

Инсулинзависим захарен диабет (DM type 1)

- **Много рядко** в литературата [7,8,5] се докладват случаи на TS в съчетание с DM type 1.
- **Данните за честотата** на този тип диабет при пациенти с TS са противоречиви.
- **Според проучване** на Gravholt CH et al, 1998 [9] DM type 1 е 11 пъти по-чест при пациенти с TS, в сравнение с общата популация.
- **Друго проучване** на Bakalov V. et al, 2009 [1] установява честота на DM1 под 0.5% (същата както в общата популация), които данни авторите обясняват с вероятно по-малък брой на изследваните случаи с TS.

Аutoимунни заболявания, спо-висока честота сред жени с TS

- **Аutoимунен тиреоидит (Hashimoto thyroiditis -HT)** – до 37% сред жени с TS [2]
- **Улцерацив колит (Inflammatory bowel disease -IBD)** – около 4% [2]
- **Целиакия (Celiac disease -CD)** – 2,7% [2]
- **Захарен диабет тип 1 (DM type1) -рядко** [2]
- **Псориазис** – 2 пъти по-често от общата популация [4]
- **Смята се**, че овариялната инсуфициенция е сред основните рискови фактори, вземащи участие в развитието на HT при жени с TS [2].
- **От друга страна**, доказано е че хипоинсуфициенцията за X хромозомни гени е свързана с цитогините и определя един проинфламаторен фенотип. Предполага се, че поне 10 гена (гена FOXP3 Xp11.23) локализиран в X хромозомата имат регулаторна роля в имунните процеси. Така липсата на нормално второ копие на X хромозомата допълнително повишава риска за развитие на HT, IBD/CD или друго autoимунно заболяване [2]

Клиничен случай

- Момиче М.В.С. - 19 год. възраст
- с първична аменорея
- студентка лаборант в Медицински колеж



Фенотип на пациентката

Анамнестични данни

- На 1 годишна възраст диагностициран **Захарен диабет тип 1**, започнато лечение с инсулин
- На 10 год. възраст поставена диагноза синдром на Търнер и установен **Пероидис вулгарис** (поземна първоначално по екстензорните повърхности на лакти и колена, в последствие и по други участъци капилшулма и трупя)
- На 10 год. възраст започнато лечение с растежен хормон, като за период от 2-3 години пациентката израстнала с 10,5 см
- Не е провеждана хормонална (естрогенна) заместителна терапия

История на бременности и раждане - Ролена от I-ва субективно нормално протекла бременност; възраст на майката при раждане – 27 год.; на термин – 39 г.; при раждане: ръст – 46 см, тегло - 2900 гр

Фамилни данни

- майка – в момента на 48 год., ръст 165 см
 - менархе на 17-18 год. възраст
- сестра – в момента на 17 год., ръст 170 см
 - менархе на 15 год. възраст
- Няма фамилни данни за вродени аномалии и наследствени заболявания

Изследвания

- Рентген – костната възраст изостава от хронологичната, съответства на 14 год.
- УЗД на коремни органи – без патологични промени на черен дроб, жлъчен мехур, панкреас, далак, бъбреци – с нормални размери, форма и дренаж
- УЗД и КАТ на малък таз – хипопластично маточно тяло, без оформен ендометриум, недобре структурирани яйчници??
- Хормони: FSH-66.6 LH-23.0 E2-3.0 Prog-0.71

Цитогенетичен анализ

- Кариотип 46,XX [36]/45,X [14] – **28% мозайка на монозоμία X**

Литература

1. Bakalov K, Cheng CM, Zhou J, Bondy A. X-chromosome gene dosage and risk of Diabetes in Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(9): 3289-96.
2. Bakalov K, Gulin L, Cheng CM et al. Autism spectrum disorders in women Turner syndrome and women with karyotypically normal primary ovarian insufficiency. Journal of Autism and Developmental Disorders 2012; 38:315-21.
3. El-Mawazany M, Burens M, Bruyan J et al. Clin Endocrinol 2007; 66 (5): 744-51.
4. Elster M, Dinger DA, Simonay-Duss A, et al. Turner syndrome and diabetes. Endocrine Review 2002; 23(1): 120-140.
5. Frauzese A, De Filippo G, Argentea A, Salerno MC. Turner syndrome and insulin-dependent diabetes mellitus. Arch. Pediatr 1994; 1(8): 727-9.

Фенотипни белези при нашата пациентка и сравнение с честота на проява при класическия вариант на TS

Белег	Нашият случай	Промяна по литературни данни [4,6,11]
Нисък ръст	(+)	98%
Наподробно тегло	149 см/ 38DS	около 135-150 см
Антимоголовизидни очни цепки	(+)	30%
Еквивалт	(+)	40%
Къс широк връх, нисък линия на окосвяване	(+)	74-80%
Аномалии на гръден кош	(+)	53-80%
Нарушени крачни вези	(+)	80-80%
Слабо окосвяване на везици и пубис	(+)	80%
Пигментни везици по цялото	(+)	25-63%
Конюсирани пръсти на ръцете	(+)	не се описва
Врождените IV пръсти	(+)	не се описва
Псориазични изменения	(+) окосвяването част на главата, трупя и крачички	2 пъти по-често от общата популация
Pterygium colli	()	46%
Лимфедем по ръцете и краката	()	38-80% (по-често при раждане и до 2 месеца)
Вродени сърдечни аномалии	()	10-30% (асортни, VSD)
Вродени аномалии на бъбреци	()	38-80%
Скъпна шия	()	47-70%
Къса IV метатарзалиа/метатарзалиа кост	()	37-50%
Аменорея	(+)	почти винаги
Парична свързана инсуфициенция със стероидлет	(+?)	най-често (80%)
Интелект	(+) запазен	най-често в нормални граници
Психична емоционална лабилност	(+)	много често

Кое прави този случай интересен?

- Мозайчен вариант на Търнер синдром, с нисък (28%) процент на монозомичната 45, X клетъчна линия – „шафт“ по отношение на фенотипните прояви на TS
- Отсъствието от фенотипните белези на класическия вариант:
 - pterygium colli (46% от случаите с класически TS)
 - Вродени бъбречни аномалии (10-16%)
 - Вродени сърдечни аномалии (38%)
- Съчетанието на по-редкия мозайчен вариант на Търнер с две други заболявания,
 - Диабет 1 тип
 - Пероидис вулгарис
 които по-рядко показват асоциация с TS

Препоръки (Gawlik A et al, 2002) [7]

- Всеки случай с TS заслужава да бъде „аполовизиран“ и изследван за диабет
- При всяка жена с нисък ръст и захарен диабет се препоръчва клинична насоченост и изследване в посока на TS.

6. Cantow, RIM, Suthed and GR (eds.). Chromosome abnormalities and genetic counseling. New York, Oxford University Press, 2004.
7. Gawlik A, Jarczok-Czobor P. Endocrinol Diabetol) Char Prezentyni Materni Wiekia Rozw 2002; 8(1):47-51.
8. Goto EN, Ozon A, Aikawafoglia, Kafandemir N. Type 1 diabetes mellitus in a 3 1/2 year-old girl with Turner's syndrome. J. Pediatr Endocrinol Metab 2002; 15(8):1293-6
9. Gravholt CH, Juul S, Nielsen RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. J Clin Epidemiol 1998; 54:147-58.
10. Honer L, Le Marechal MT, Morel F et al. 45,X/46,XX mosaicism below 30% of aneuploidy: clinical implications in adult women from a reproductive medicine unit. European Journal of Endocrinology 2010; 162: 617-23
11. Jones KL (ed.). Smith's recognizable patterns of human malformations. 5th ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1997.
12. Lichardopoul C, Mosa M, Brasica D et al. Diabetes mellitus and Turner syndrome. Rom Intern Med 2007; 45 (3): 299-304.
13. Zinn AR, Took VS, Flejter WL et al. Evidence for a Turner syndrome locus on Xp11.2-p22.1. Am J Hum Genet 1998; 63:1757-66.

**ПЪРВИЧЕН НЕХОДЖКИНОВ ЛИМФОМ НА МАТОЧНАТА ШИЙКА –
КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ И ОБЗОР НА ЛИТЕРАТУРАТА**

Ненова И, Тумбева Д, Белева Е, Грудева-Попова Ж
Клиника по Онкология и Хематология, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив
Катедра „Клинична онкология“, Медицински Университет, Пловдив

Първичният неходжкинов лимфом (НХЛ) на маточната шийка е рядкост. Описаните няколко десетки случаи не са били обект на статистическа обработка, съществуват трудности в диагностиката и няма утвърден стандарт на терапевтично поведение.

Клиничен случай: 74 годишна жена с коремна болка и КТ данни за туморна формация в таза е оперирана през март 2012. Осъществена е тотална хистеректомия с двустранна салпингоовариектомия. Интраоперативна находка-туморна формация изхождаща от маточната шийка, миоматозна матка, аднекси с фиброзни промени.

Табл. 1

Диагностични процедури	Резултат
Хистоморфологично изследване	Неходжкинов лимфом
Имунохистохимично оцветяване	Атипични лимфоцити СД 20+ в значителна част от лимфоидната популация; СД 5 + в реактивни лимфоиди; СД 10-отр; Bcl – 2 + пол в значителна част от лимфоидната популация; Bcl – 6 – отр; Ki 67 нисък пролиферативен индекс под 5%; cyclin D1-отр. Заключение: екстранодален индолентен В лимфом, маргинално зонов.

Табл.2

Стадиращи процедури	Резултат
ПКК, биохимия	В референтни граници
Миелограма	Без данни за инфилтрация от лимфопрлиферативен процес
КТ изследване	Паренхимните органи са с нормална за възрастта КТ характеристика. Вътрешни илиачни лимфни възли в дясно 21 мм, в ляво 18 мм.

- Стадираен II E, A (Ann Arbor) клиничен стадий; прогностичен риск (IPI) 2
- Лечение – адювантна полихимиотерапия по протокол СНОР 4 курса и локална лъчетерапия на таза
- Проследяване: В продължение на 18 месеца не са регистрирани данни за рецидив локално или за разпространение на болестта в други екстранодални или нодални области – потвърдено с DFG-PET

Обсъждане и заключение.

Първичните НХЛ на гениталната система у жената засягат средна и напреднала възраст (44-83) и се проявяват с неспецифични симптоми – болка, неясен фебрилитет, генитално кървене, обструкция на уретерите¹. Патоморфологично произхождат от стромата на матката. Има наблюдения, че е по-често ангажирането на маточната шийка, отколкото на тялото на матката^{2,3}.

Публикувани са казуистични случаи със следните хистологични варианти на първичен НХЛ на женската репродуктивна система – дифузен В едроклетъчен, фоликуларен, маргинално зонов, интраваскуларен В едроклетъчен, НК/Т клетъчен и Бъркитов лимфом^{4,5,6,7}.

В диагностиката все по-голямо значение има MRI /ангажиране на тазови структури/ и PET/CT/ангажиране на лимфните възли/, а също молекулярно-генетични методи (FISH, PCR).

Лечението е комбинирано - с ПХТ, към което може да се добави оперативно и лъчелечение. Имунохимиотерапия се прилага при фоликуларни и дифузен В едроклетъчен лимфом.⁸

Заключение: Възможността за ангажиране на женската репродуктивна система от първичен НХЛ трябва да се има предвид при ДД на туморите в таза. Ранната диагностика, комбинирана химио-лъчетерапия и оперативното лечение са необходими за благоприятен изход.

Литература

1. el Omari-Alaoui H, Kebdani T, Benjaafar N, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the uterus: apropos of 4 cases and review of the literature. *Cancer Radiother.* 2002 Feb;6(1):39-45.
2. Binesh F, Karimi zarchi M, Vahedian H, et al. Primary malignant lymphoma of the uterine cervix. *BMJ Case Rep.* 2012 Sep 24;2012.
3. Venizelos ID, Zafrakas M, Dragoumis K, et al. Non-Hodgkin's lymphoma involving the uterine cervix after treatment for Hodgkin disease. *Leuk Lymphoma.* 2003 Dec;44(12):21
4. Samama M, van Poelgeest M. Primary malignant lymphoma of the uterus: a case report and review of the literature. *Case Rep Oncol.* 2011 Sep;4(3):560-3.
5. Heeren JH, Croonen AM, Pijnenborg JM. Primary extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the female genital tract: a case report and literature review. *Int J Gynecol Pathol.* 2008 Apr;27(2):243-6.
6. Hatami M, Whitney K, Goldberg GL. Primary bilateral ovarian and uterine Burkitt's lymphoma following chemotherapy for breast cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2010 Apr;281(4):697-702.
7. Wei JW, HSun M, Liu WMeng. Primary endometrial natural killer (NK)/T cell lymphoma: case report and review of literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2012;33(4):425-7.
8. Su CF, Tsai HJ, Kuo C, Chen GD, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the uterus, cervix and parametrium treated by combined immunochemotherapy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008 Aug;34(4 Pt 2):749-53.

4-ТА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ
1-ВА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ ЗА СТУДЕНТИ ПО МЕДИЦИНА

ХИПЕРКАЛЦИЕМИЯТА КАТО ПРОЯВА НА ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕН СИНДРОМ

ПРИ НЕХОДЖКИНОВ ЛИМФОМ

Ненова И, Белева Е, Грудева-Попова Ж

Клиника по Онкология и Хематология, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив
Катедра „Клинична онкология“, Медицински Университет, Пловдив

Въведение: Туморната хиперкалциемия се среща при 10-15% от малигнените заболявания. Характерна е за карцином на бял дроб, гърда, бъбрек и миеломна болест. По-често е във връзка с напреднали остеолитични костни метастази, но те могат и да липсват. В тези случаи т.н. хуморална хиперкалциемия е резултат на неинвазивното дистантно действие на тумора и е проява на паранеопластичен синдром. Най-често се доказва ектопична секреция на parathyroid hormone-related protein или 1,25(OH)2D3 от туморните клетки с последваща остеокластна активация. Хиперкалциемия при Ходжкин и Не-Ходжкинови лимфоми (НХЛ), с изключение на миеломната болест е рядкост (0,26%-7%).^{1,2,3}

Клиничен случай: 68 годишна жена с дифузен В едроклетъчен неходжкинов лимфом, с масивно ангажиране на шийни, аксиларни и ретроперитонеални лимфни възли КТ изследване визуализира компресия на трахеята от пакети лимфни възли до 6,6 см. Клинично стадиране – II В, прогностичен риск висок (PI 3). Лекувана е с 6 курса полихимиотерапия по протокол R-CHOP. Постигната е частична ремисия.

След година /пациентката отказала проследяване през този период/ се регистрира рецидив с туморна формация аксиларно и голяма формация, свързана с черния дроб със същата хистология. Състоянието бързо се влошава с поява на мускулна слабост, брадиархия, дезориентираност. Клиничната картина на рецидива се определя от хиперкалциемия без костно ангажиране от лимфома и при нормални серумни нива на паратхормон.

Табл. 1

Изследвания	Резултати
Хемоглобин	104 G/l
Левкоцити	15 x10 ⁵ /l
Креатинин	162-121 µmol/l
Калций общ	5,04-2,7 mmol/l
Калций йонизиран	2,5-1,8 mmol/l
Паратхормон	17,7 (12-88) pg/ml

Лечение: Проведени са спешни реанимационни мерки, включващи хидратация 2000 мл/ден, фурантрил, бифосфонати (Зомета) и.в., кортикостероиди, калцитонин с.к. Лечението е с временен ефект, месец след регистрирането на хиперкалциемията следва летален изход.

Ретроспективният анализ показва, че това е единственият случай на туморна хиперкалциемия при 315 пациенти с лимфоми, диагностицирани в клиниката ни за периода 2009-2013 (0,31%).

Обсъждане: Известни са следните остеокласт-активиращи фактори секретирани от малигнените клетки⁴:

- parathyroid hormone-related protein (PTH-RP) – доказва се с имунохистохимични реакции в туморните лимфоцити или макрофаги
 - интерлевкин 1
 - интерлевкин 6 (множествен миелом)
 - трансформиращ растежен фактор алфа
- Освен тях характерна за лимфомите е неконтролираните синтез и секреция на 1,25(OH)2D3 от малигнените лимфоцити.

Клиничните прояви на напреднала хиперкалциемия включват:

- полиурия, дехидратация с последваща ОБН, нефрокалциноза, нефролитиаза;
- гастроинтестинални: повръщане, язвена болест, панкреатит; констипация до илеус;
- сърдечносъдови – брадикардия, аритмии и
- прояви от ЦНС – увредено зрение, сомноленост, кома.

Диагностиката изисква наред с рутинните лабораторни и рентгенови изследвания да се определи серумния паратхормон и PTH-RP.

Диференциална диагноза на подобни случаи – първичен хиперпаратиреоидизъм, хипертиреоидизъм, болест на Paget, интоксикация с витамин Д и вит А, саркоидоза, имобилизация.

Заклучение: Хиперкалциемия свързана с НХЛ (различен от миелом) е рядко усложнение, чиято поява може да е сигнал за рецидив. Характерна е за напреднал стадий на лимфома и с лоша прогноза.

Литература

1. Koethe J, Kulesza P. Hypercalcemia and lymphadenopathy. Am J Med. 2006 ;11:920-2.
2. Luceri PM, Haenel LC 4th. A challenging case of hypercalcemia. J Am Osteopath Assoc 2013, 113, 490-3.
3. Chinen Y, Nakao M, Sugitani-Yamamoto M et al. Intravascular B-cell lymphoma with hypercalcemia as the initial presentation. Int J Hematol, 2011, 94, 567-70
4. Seymour JF, Gadel RF. Calcitriol: The major humoral mediator of hypercalcemia in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. Blood, 1993, 82, 1383-94.



Антимюлеров хормон: значение за диагнозата на хипогонадотропния хипогонадизъм у момчета – първи резултати.

Ани Аройо, Ива Стоева, Ганка Динева

Хормонална Лаборатория "Скрининг и Функционална ендокринна диагностика", СБАЛДБ "Проф. Иван Митев"



Въведение

Вроденият хипогонадотропен хипогонадизъм (XX) представлява липса на спонтанно пубертетно развитие, вследствие на намалена стимулация или продукция на гонадотропни хормони (1). Вродените форми на XX са проява на редки заболявания с варираща честота от 1/4000 до 1/10 000 (2). Клинично може да се изяви като изолирана форма, в комбинация с други тропни хормони или при редица синдроми, напр. синдром на Kallman, синдром на Prader-Willi (3). Диагнозата XX най-често се поставя късно, при липса на вторични полови белези или непрогресиращо пубертетно развитие.

Фиг. 1. Анатомична и хистологична структура на тестис (<http://www.uroloil-laparoskopi.com>).

Антимюлеровият хормон (AMH) е показател за активността на незрелите Сертолиевы клетки. Това *подпомага* диагнозата на XX преди достигане на пубертетна възраст.

AMH е гликопротеин, секретирани от незрелите Сертолиевы клетки при момчетата (Фиг. 1). Основната му функция е да инхибира развитието на Мюлеровите структури през ембрионалния период, което определя диференцирането на бипотентната гонада в мъжка посока (4).

Фиг. 2. Специфичната секреторна динамика на AMH е възрастово обусловена и се характеризира с: *начало* – около 5 г.с., постепенно увеличаване, *пик* – 3-6 месеца след раждането, *постепенно спадане* до навлизане в пубертета, последвано от *бързо спадане* на нивото на AMH по време на пубертета до достигане на нива, характерни за възрастни мъже (Фиг. 2) (5).

Фиг. 3. Нормално, секретцията на AMH се регулира от ФСХ, който я стимулира.

Интракестикалният тестостерон има инхибиращ ефект. Поради липса на андрогенни рецептори в незрелите Сертолиевы клетки през неонаталния и ранния детски период, нивата на AMH остават високи (5).

Фиг. 4. Специфична секреторна динамика на AMH в различните възрастови периоди при XX (5).

В неонаталния период – ниски нива на AMH; причина – липсва стимулация от ФСХ, в съчетание с намалена експресия на гена, кодиращ AMH.

В пубертета – понижени за пубертетния стадий (по Tanner).

Цел

Да се определи значението на AMH за диагнозата и проследяването на XX при момчета с хипопитуитаризъм в предпубертетна и пубертетна възраст.

Материал и методи

- Пациенти: 22 момчета, средна възраст 13.3 години (de), SD ± 7.2, медиана 12.48 (от 1 месец до 35 години). *Критерии за включване:* дефицит на растежен хормон, хипопитуитаризъм (ЯМР). При 12 от пациентите е доказан дефицит на ТСХ, а при 8 – дефицит на АКТХ. XX е диагностициран при 10 от изследваните пациенти (по клинични данни, базални нива на ЛХ, ФСХ, тестостерон). За определяне на пубертетния статус са използвани стадийте на Tanner. На лечение с тестостерон са 5 от пациентите.
- Определяне на серумни нова на AMH: индиректна "сандвич" ELISA (AMH Gen II ELISA, Beckman Coulter). Обхват на кривата от 1.24 до 180.7 pmol/l.
- Статистически методи: дескриптивен анализ. Като норми са използвани публикуваните от Aksglaede (6).

Резултати

Табл. 1. Нормални стойности за възрастови и пубертетни стадии по Aksglaede (6)

Норми за възрастови и пубертетни стадии			Изследвани пациенти, групирани според пубертетен стадий			
п	Норма AMH (pmol/l)	Възраст (min-max)	Възрастови и пубертетни периоди	Собствани пациенти (пациент)	AMH (pmol/l)	Средна стойност AMH (pmol/l)
82	149 (53-340)	0	Раждане	М.И.Г.	0.08	207.2
72	1047 (749-1930)	0.2-0.5	Мини-пубертет	-	-	-
117	1082 (395-1397)	0.9-1.3	12 месеца	-	-	-
116	765 (395-1335)	4.5-5.8	Детство	М.Н.С.	4.72	28.8
				К.И.К.	10	5.3
				К.А.Ф.	7.16	192.5
				К.К.И.	5.16	206.6
				С.Б.М.	14.4	195.9
129	597 (321-1216)	6.1-8.9	G1a	И.И.Б.	8.6	185.3
204	585 (297-1113)	9.0-13.7	G1b	Б.Н.К.	13	170.6
				Л.С.Т.	12	216.8
				Б.Г.Г.	12.48	219.3
				Р.С.Р.	36	163.1
				Х.Г.Х.	17	172.6
				М.С.И.	9.48	206
				Д.П.У.	11.24	213.9
				Д.Р.К.	11.08	183.6
				Р.Ц.Б.	15	151.4
				С.Х.К.	15.56	141.5
				М.М.Н.	12.48	51.4
				С.Л.И.	19.24	188.4
27	66 (22-734)	11.1-14.4	G2	-	-	188.4 (163.1-219.3)
24	43 (15-112)	11.7-15.6	G4	-	-	133.2 (51.4-188.4)
135	49 (23-128)	12.1-19.6	G5	Н.Я.М.	16.48	61.6
150	42 (13-98)	21.6-24.4	Възрастни	С.А.И.	25.6	32.4

* Пациенти с доказан XX са маркирани с удебелени и наклонени букви
* Нормите за AMH са дадени със средна, 5-95^{ти} перцентил

Изводи

- Определенето на AMH подпомага диагнозата на XX, особено в неонатална и предпубертетна възраст;
- Заместване на ЛХРХ-стимулационен тест чрез базално определяне на AMH;
- AMH е надежден маркер за проследяване на пациенти с МТД, които все още не са достигнали пубертетна възраст, както и на такива със спонтанно отключен, но непрогресиращ пубертет.

Благодарности

Благодарности на Д-р Е. Стефанова, д-р К. Казакова, Отделение по Ендокринология, Диабет и Генетика, СБАЛДБ "Проф. Иван Митев".

Източници

1. Brook, C., Brook's Clinical Pediatric Endocrinology, 2005, 5th Edition, Blackwell Publishing; 2. Brioude, F., Bouligand, J., Trabado, S., et al., Non-Syndromic Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism: Clinical Presentation and Genotype-Phenotype Relationships; Eur J Endocrinol, 2010, 162: 839-851; 3. Fraietta, R., Zylberstajn, I., Esteves, L., et al., Hypogonadotropic Hypogonadism Revisited; Clinics, 2013, Suppl 1, 09: 81-88; 4. Grinspon, R., Rey, R., New Perspectives in the Diagnosis of Pediatric Male Hypogonadism: the Importance of AMH as a Sertoli Cell Marker, Arq Bras Endocrinol Metab, 2011, 55: 512-519; 5. Grinspon, R., Rey, R., Anti-Mullerian Hormone and Sertoli Cell Function in Paediatric Male Hypogonadism, Horm Res Paediatr 2010; 73: 81-92; 6. Aksglaede, L., Sorensen, K., Boas, M.; Changes in Anti-Mullerian Hormone (AMH) throughout the Life Span: A Population-Based Study of 1027 Healthy Males from Birth (Cord Blood) to the Age of 69 Years, J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(12): 5357-5364.

4-ТА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ
1-ВА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ ЗА СТУДЕНТИ ПО МЕДИЦИНА

Даун синдром- настояще и перспективи

Р. Колева¹, И. Стоева², К. Коприварова², М. Сандева³, Г. Узунов³

¹ДКЦ I гр. Ст. Загора

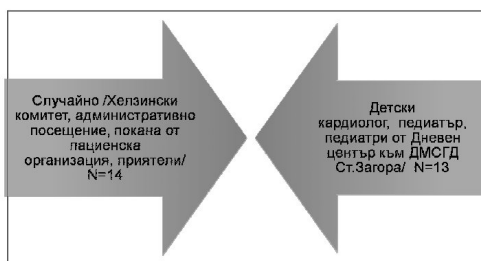
²СБАИДБ, София, Скрининг и функционална ендокриинна диагностика

³ДМСГД гр. Ст. Загора

Синдромът на Даун е най-често срещаното генетично заболяване с честота 1:700 деца.

Настоящото трансверзално проучване обхваща група от 27 деца, насочени за консултация към детски ендокринолог в периода 2009 - 2013 г. При повечето от пациентите това не е било по лекарска препоръка (вж. фиг. 1)

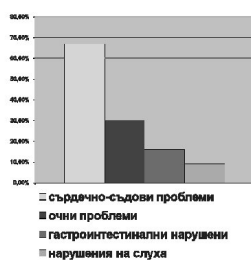
Пациенти и методи		Резултати	
Консултирани са 27 деца: 16 момчета и 11 момичета; 10 от децата се отглеждат в институции; Средната възраст на първата консултация е 7.29 години (диапазон 0.24 - 21.56 десимиали)	Перинатална и постнатална анамнеза и статус; Провеждане на генетични изследвания; Търсени са отклонения в ПКК, кръвна захар, както и съпътстващи основното заболяване състояния.	При майки над 35 годишна възраст генетичен скрининг е проведен в 30%. Среден брой бременности -2.2 (диапазон: 1-8) Среден брой живородени -1.8 (диапазон: 1-8) Спонтанни аборти -15%	Най-честото отклонение в лабораторните показатели е анемичен синдром /29.6%/. Липса на еутиреоидно състояние се диагностицира в 44.5%. Най-честите съпътстващи състояния са кардиологични /66.6%/, последвани от офталмологични /30%/(фиг.3).



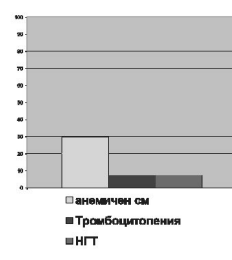
Фигура 1- Насочване на пациентите към консултация с детски ендокринолог



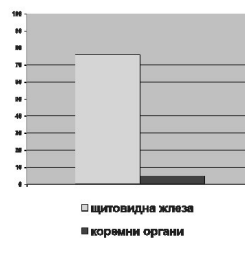
Фигура 2 – пре- и перинатална анамнеза



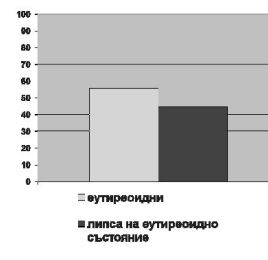
Фигура 3- съпътстваща патология



Фигура 4 - изследвания



Фигура 5 – патологичен външен вид



Фигура 6- тиреоидна функция

Изводи :

- Децата със синдром на Даун обикновено се насочват за консултация от детски кардиолог
- Най-чести съпътстващи състояния са сърдечно-съдовите
- Близи по разпространение са заболяванията на щитовидната жлеза. 13-54% при деца с Даун см vs 0.8-1.1% в общата популация
- Ехографското изследване на щитовидната жлеза е високоинформативно, лесноизпълнимо и с възможности за проследяване
- Необходимо е стриктно спазване на действащите наредби за майчино здравеопазване, касаещи скриниране за Даун см

Обсъждане:

- Генетичното изследване за Даун см да бъде рутинно при всички бременности
- Обучение на неонатолози и семейни лекари за рано насочване на семействата за консултация с детски ендокринолог с цел оценка на растеж, развитие и ендокринни проблеми
- Ранното и адекватното заместително лечение на хипотиреоидизма би могло да спомогне за по-добро развитие на децата
- Разпространение на "Здравен протокол за хората със синдром на Даун" (EDSA), пригоден "към стандартите за здравни грижи на по-голяма част от страните в Европа със специално внимание към Източно Европейските страни".

ТЕСТОТОКСИКОЗА (ФАМИЛЕН МЪЖКИ РАНЕН ПУБЕРТЕТ) – РЯДКА ФОРМА НА ГОНАДОТРОПИН РИЛИЙЗИНГ ХОРМОН НЕЗАВИСИМ РАНЕН ПУБЕРТЕТ



Е. Василева, Цветанова Цв., Калева Н.
Катедра по педиатрия и медицинска генетика,
Медицински университет – Пловдив

Клиничен случай:

Анамнеза:

- Касае се за момче на 2 г и 8 м. възраст, от първа, нормално протекла бременност, неstimулирана с хормонални препарати. Родено чрез секцио цезарва по индикации от страна на майката.
- Тегло при раждане – 3600 гр., ръст – 48 см. Гладко протекъл неонатален период.
- На естествено хранене до 4 месечна възраст.
- Проведени имунизации по имунизационен календар.
- На 1 г и 8 м. възраст е проведена консултативна с детски ендокринолог по повод повлило се пубиско окосмяване и спонтанна ерекция. Още тогава е установено ускорено физическо развитие – ръст 85 см, голям за възрастта penis с дължина и диаметър 8 см.
- От съществените амбулаторно изследвания е с нормални стойности на 17-ОН-прогестерон, ДХЕА-С, Тестостерон, ФСХ, ЛХ. Ускорена костна възраст – 2 г и 8 м. и увеличени размери на надбъбречните жлези ехографски – двустранно.
- Поради авансиране на белесите за преждевременен пубертет, детето е насочено за хоспитализация.

Обективно състояние:

- Наличие на хиперпигментни петна в областта на лява подбедрица и дясно бедро.
- Дихателна система – често везикуларно дишане.
- ССС – ритмична сърдечна дейност, ясно тоново, систолен шум 2/6 с р. max. на Erb, без пропация.
- Корем мек, не се палпират туморни формации, черен дроб на 1 см под ребрената дъга с меко еластична консистенция, слезка не се палпира.
- Без неврологична симптоматика.

При приемането:

- ръст – 105 см (P97),
- SDS на ръст + 3.40,
- тегло – 20 кг (P97), растежна скорост за последната една година от 15 см при нормална за възрастта 9.5 см.
- Полова система – пубархе – II степен, голям за възрастта penis – дължина 9 см и обиколка 9 см – в състояние на ерекция, каквато се установява при всеки преглед.
- Тестисите са също с по-големи размери за възрастта – дължина 4 см и ширина 2 см, обем – 8 мл. С добре оформен и отпуснат скротум, умерено хипертрофиран тирал.

Изследвания:

- ПКК – в норма.
- КАС – в норма. Урина – без отклонения.
- Биохимични изследвания: общ белтък, албумин, АСАТ, АПАТ, ЛДХ – 555 U/L, урея, креатинин, глюкозна киселина, йонограма – калий, натрий, хлор – в референтни стойности.
- Хормонални изследвания: ACTH – 24.3 PG/ML/ N: 5.00-47.0f, ДХЕА-S – 38.8 – в норма. 17-ОН-прогестерон – 0.6 ng/ml – нормална стойност 0.05-1.17 ng/ml; TESTOSTERON – 2.59 ng/ml, завишен, при норма за възраст – 0.02-0.09 ng/ml, FSH – 2.04 IU/L/ N: 0.4-2.7f, LH – 1.11 IU/L/ N: 1.1-2.5f, hCG – 0.46 IU/L – в норма, AFP – 1.80 ng/ml/ N: 0.00-9.00f, CEA – 0.742 ug/l/ n: 0.20- 3.00f – туморни маркери в референтни стойности.

Образни изследвания:

- Рентгенография на китка за костна възраст – отговаря на 3 години календарна.
- Ехокардиография – структурно и функционално нормална ехокардиография. Акц. хорда в ЛК. Заключение – нормален режим. Контролен преглед след една година.
- Абдоминална ехография – черен дроб и слезка б.о. Жлъчен мехур и жл. пътища – б.о. Панкреас – б.о. Бъбреци с нормални размери, форма и тонус – лявата статен сметат дренаж на десен бъбрек. Надбъбръци с обем 18 куб.мм опнищи изменения на се установяват.
- Ехография на тестиси – простата, уголемена за възрастта 18x12 мм сапигитално; семенните мехурчета също са уголемени 13x7 мм; пулпата на тестисите в хормонална, опнищи изменения не се установяват.
- MRI на коремни органи с контрастно усилване – черен дроб в гранични размери, запазена съдова архитектура. Нераширени интрахепатални и екстрахепатални жлъчни пътища. Жлъчен мехур без патология. Слезка и панкреас – б.о. Бъбреци – запазен паренхим без дренажни нарушения. След контрастна апликация не се виждат фокуси с променена каптация в органите и перигорганите пространства в коремната кухина и малкия таз.
- Заключение – нормална MRT находка за органите в коремната кухина и малкия таз.

Диагноза

- От направените в Клиниката множество хормонални, образни изследвания и по клинични данни, считаме че се касае за рядка форма на гонадотропин-рилийзинг хормон независим ранен пубертет – тестотоксикоза или фамилен мъжки ранен пубертет. Основание за това е ускорено физическо развитие на детето, изявило се между 1,5 и 2,5 г. възраст с бърз растеж, ускорена костна възраст, уголемяване на penis, скротум и тестиси, поява на пубархе.
- От хормоналните изследвания се установяват високи нива на тестостерон в пубертетни стойности, долнограничен LH и FSH в референтни стойности – хормонална конституция за периферен PP.

Диференциална диагноза

- Често диагнозата се основава на изключване на други причини за преждевременен пубертет с ниски нива на гонадотропини:
- Адренален GnRH – независим PP
 - Тумори на адреналната кора – нормални лабораторни и образни изследвания, отрицателни туморни маркери;
 - BHx – също изключена поради нормалната стойност на 17-ОН прогестерон, който трябва да е повишен при най-честата форма – дефицит на 21-хидроксилазата
 - Гонаден GnRH – независим PP
 - McCune-Albright синдром
Клинично синдромът се проявява с автономна хиперфункция на няколко ендокринни жлези, включително и надбъбречната кора с развитие на микронодуларна пигментна двустранна хиперпигментация. Характеризира се с триадата костна фиброзна дисплазия на една или повече кости, пигментни и петна по кожата с цвят на кафе (cafe au lait). Кафевите петна са по-малко на брой, но са по-големи. Нивата на гонадотропни хормони са повишени, а хипофизитът – на предпубертетно ниво. Болестта засяга предимно момичетата и се причинява от мутация на G-субединицата на G-протеина (Gsc).
 - Тестисуларни тумори (семиноми и несиминомни тумори, Лайдигово клетъчни, Сертолигово клетъчни)
Плпсва асиметрия на тестисите, нормални образни изследвания, отрицателни туморни маркери.

3. Ектопични тумори, секретирани човешки хорионгонадотропин:

- гонадни (хорионкарцином).
- извънгонадни (хепатобластом, герминативно-клетъчни тумори на ЦНС.

ЧХГ има подробен ефект на ЛХ – тестостерон стимулиращ

И тази ДД възможност отпада поради нормалните стойности на хорионгонадотропина и липсата на изменения при ЯМР.

4. Ятрогенен ранен пубертет – липсва анамнеза за приложение на медикаменти, съдържащи полови хормони.

Обзор и обсъждане

Пубертетът е биологична фаза на растеж и развитие, през която от незрял детски организъм чрез сложни невро-хормонални процеси се достига до:

- пълно развитие на вторичните полови белеси;
 - узряване на гонадите;
 - установяване на репродуктивна способност.
- Основните структури, които контролират сексуалното узряване и представяват комплексната репродуктивна система у човека са:
- Хипоталамус – нуклеус аркуатус, където се образува гонадотропин – releasing хормон (GnRH);
 - Гонадотропни клетки на хипофизата, които под влияние на GnRH екскретират FSH и LH;
 - Гонади, произвеждащи и секретирани мъжки (тестостерон) и женски (естрогени) полови хормони;
 - Кора на надбъбречните жлези, която произвежда глюкокортикоиди, минералкортикоиди и андрогени

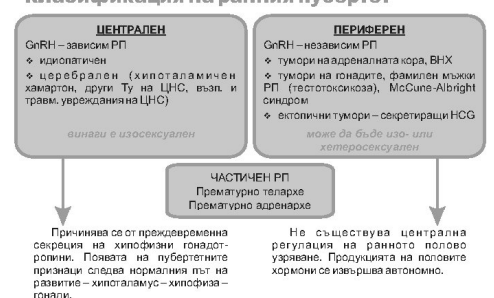
Пубертет у момчетата

Възрастта за поява на първите пубертетни признаци варира в доста широки граници – у момчетата 10 +/- 2 години, у момичетата 12 +/- 2 години.

Увеличаване размера на тестисите е първият физикално доловим признак за началото на пубертета. Когато тестикуларният обем стане 4 мл, може да се приеме, че пубертетът е отключен. След това се появява пубисното окосмяване (пубархе), а след това настъпва пубертетният скок в растежа.

Всеки пубертетен признак, появил се преди 8-мата година при момичетата и преди 9-тата година при момчетата, следва да се приема за патологичен и да се търси причината за ранния пубертет.

Класификация на ранния пубертет



Тестотоксикозата (фамилен мъжки ранен пубертет) е рядко заболяване с честота 1-9 / 1 млн., което причинява признаци на преждевременен пубертет при момчетата в ранна детска възраст между 2 и 5 г.

Заболяването е фамилно с автономно доминантно унаследяване, ограничено само в мъжкия пол.

Патогенетично се касае за мутация на рецепторите за LH върху Лайдиговите тестикуларни клетки, които автономно секретират тестостерон.

При нашия пациент по данни на близките липсва такава обремененост, но има описани и нефамилни случаи.

Жените с мутации, свързани с фамилен мъжки преждевременен пубертет изглеждат неасянгати.

Тестотоксикозата се характеризира с бърза вирилизация, преждевременно затваряне на епифизите и нисък окончателен ръст, увеличена секреция на тестостерон с ниски нива на гонадотропини, дори след стимулация с LH.

Молекулярно-генетични изследвания доказват активиращи мутации на рецептора на LH, като 18% от хората с фамилен ранен пубертет са без установена гонна мутация. При тези лица причината за заболяването е неизвестна.

Лечение

Лечението цели блокиране на периферното действие на гонадите стероиди и намаляване на хиперандрогенизма чрез антигонадотропни и антиандрогенни медикаменти:

Medroxyprogesteron acetate, Androcur и Spironolactone.

Други медикаменти:

- Ketoconazole** потиска синтеза на тестостерон. Приложението се избягва поради хепатотоксичното му действие.

- Testolacton** потиска ензима ароматаза, блокира синтеза на естрогени.

За лечението се препоръчва комбинация от няколко препарата.

Заключение

Представен е случай на рядкото фамилно състояние тестотоксикоза, представляващо диагностичен и терапевтичен проблем. Липсва стандартна терапевтична схема. Въпреки опитите за различни медикаментозни комбинации, няма добри постижения в лечението на тестотоксикозата. Медикаментите не повлияват бързия растеж и узряването на костите, което доведе до нисък терминален ръст. Имат значителни странични явления: затлъстяване, глюкокортикоидни ефекти и силно потискане на гонадната функция.

Research of personal opinion of young people for the role of genetic testing in the prevention of children's health

Alekova S., Petrova V., Popov B., Georgieva S

sevdalina.alekova@yahoo.com, vesepetr@abv.bg, dr_b_popov@abv.bg



Introduction:

Genetics and molecular biology are one of the fastest developing sciences. Their achievements are faster and mass influx in our daily work and life. In many countries are developed, implemented and conducted various genetic screening programs. Increasingly married couples manage to realize its intimate desire for children, using the new techniques for assisted reproduction. Widely are advertised the benefits and the success of preimplantation, preconception and prenatal diagnosis. In their application, however, often occur several ethical and moral issues, debates and dilemmas both for each particular families and for each particular person.

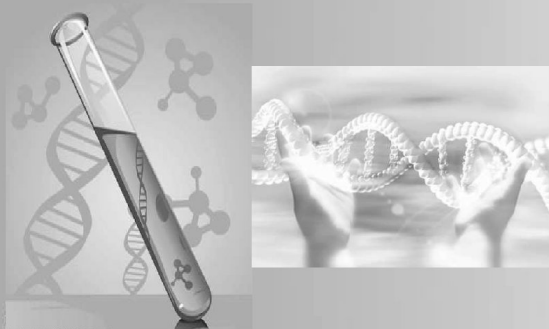


Goal:

We aimed to study and analyze the personal position of persons of reproductive age on predictive medicine and the application of genetic testing as options for its implementation, especially the prevention of children's health.

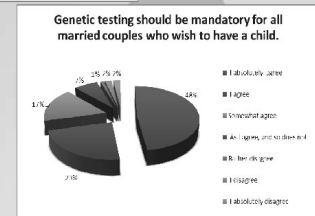
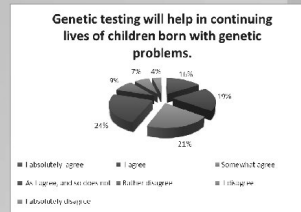
Material and methods:

In our study we surveyed 140 people from Stara Zagora region, and we used the sociological method - direct individual poll with obligatory observance of the principles of anonymity and voluntary.

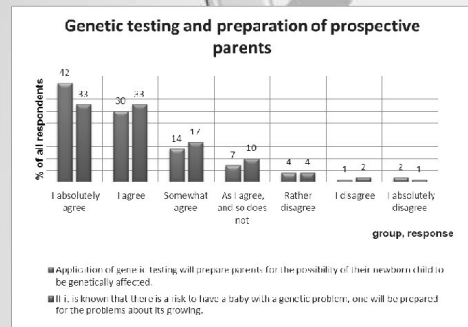


Discussion and results:

In the current report we present part of processed and analyzed results of our extensive sociological study. A significant percentage of respondent group support the implementation of genetic testing for early detection of risk pregnancies and early implementation of diagnostic genetic tests with the subsequent issuance of medical information for the health status of the fetus.



So in this way informed, young family can make a decisions for the future of their fetus, to be informed of the difficulties, problems and possible ways to address them, if the fetus is with established certain genetic disease and even before the birth of the child to take, organize in full and begin as soon as possible for our country therapeutic measures.



Conclusion:

Based on the analyzed results, we make the following conclusions:

Genetic tests can greatly assist personal choices concerning:

- Preventing or helping the birth of a child with a hereditary defect / disease
- Taking responsibility and providing a necessary care in the growing of genetically damaged generation.



Фенотипна характеристика при двама български пациенти с вроден множествен тропен дефицит и хомозиготна мутация 150 delA в PROP1: сравнителен анализ

Ива Стоева¹, Ани Аройо¹, Силвия Антонова², Ганка Динева¹, Елисавета Стефанова³, Радослава Емилова¹, Шина Пашова¹, Алексей Савоз²
¹ Хормонална лаборатория "Скрининг и функционална ендокринна диагностика", Университетска СБАЛДБ "Проф. Иван Митев", ² Национална генетична лаборатория, СБАЛАГ "Майчин Дом", ³ Клиника по Ендокринология, Диабет и Генетика, Университетска СБАЛДБ "Проф. Иван Митев".



Дискусия и заключение

Табл. 1. Клинични и хормонални фенотипи на пациенти от български и световни проучвания с хомозиготна мутация 150 delA в PROP1

Източници	С.М.Б., Х.И.Д.										
	П1	П2	П3	П4	П5	П6	П7	П8	П9	П10	
Пол	М	Ж	М	Ж	Ж	Ж	Ж	Ж	Ж	Ж	Ж
Тяло (g)	3200	4150	4000	4000	ND	3015	ND	ND	ND	ND	ND
Дължина (SDS)	1.04	0.59	ND	ND	ND	47	ND	ND	ND	ND	ND
Неонатален период	Жълтеница	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-
Хипогликемия	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-
Миротризм	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Крипторхизъм	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Възраст при началото (децивали)	ДРХ	12-48	9.0	58	33	29	4	50	42	19	
Депресия на ТСХ	Депресия на ТСХ	12-48	9.0	58	33	29	4	50	42	19	
Депресия на ДРХ	Депресия на ДРХ	12-48	14	58	33	15	14-48	50	42	19	
Депресия на АКТХ	Депресия на АКТХ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	19
ЯМР	Нормал	ХТХ	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Нормал

*ND – Няма данни

За проследените пациенти с хомозиготна "hot spot" мутация 150 delA в PROP1 са характерни

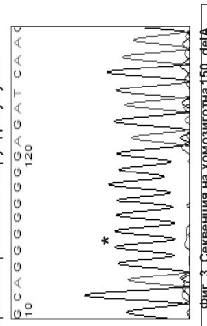
- Нормално тягло и дължина при раждане;
- Бедна клинична изява в неонаталния период; единствено микропенис и крипторхизъм при момчета насочват към заболяването;
- Изоставането в растежа се забелязва след 4-годишна възраст при спорадични случаи и след 2-годишна в индексни семейства;
- Най-честите тропни дефицити на РХ и ТСХ, като обикновено се диагностицират едновременно;
- Обилгате дефицит на ЛХ/ФСХ, като диагнозата често закъснява;
- Дефицит на АКТХ по правило не се наблюдава през първите 2 декади от живота;
- ЯМР – хипоплазия на аденохипофизата не е задължителен признак. Неврохипофизата и инфундибулума не се засягат.

Грант 57/2011 Медицински Университет София

Източници

1. Kallman, D., Rizzol, K., Lovell-Badger, F. et al., Genetic Regulation of Pituitary Gland Development in Human and Mouse, *Endocr Rev.* 2009, 30: 790-839; 2. Strove, I., Druva, C., Savoy, A., et al., First Results of the PROP1 Mutation Screening in Bulgarian Patients with Isolated Growth Hormone Deficiency, *Journal of Endocrinology* 2010, 197: 103-108; 3. The European Society of Human Endocrinology, Longstanding Idiopathic Growth Hormone Deficiency: A Review of the European Society of Human Endocrinology Consensus Statement, *Journal of Endocrinology* 2009, 163: 1-10; 4. Kozlowski, Z., Kozlowski, T., et al., The "little people" of the Island Kik, *Review of Endocrinology and Metabolism* 2009, 15: 1-10; 5. Kozlowski, Z., Kozlowski, T., et al., The "little people" of the Island Kik, *Review of Endocrinology and Metabolism* 2009, 15: 1-10; 6. Kozlowski, Z., Kozlowski, T., et al., The "little people" of the Island Kik, *Review of Endocrinology and Metabolism* 2009, 15: 1-10; 7. Kozlowski, Z., Kozlowski, T., et al., The "little people" of the Island Kik, *Review of Endocrinology and Metabolism* 2009, 15: 1-10; 8. Gilbert, S. F., 2010, *Developmental Biology*, Ninth Edition, Garland Science, Baltimore, Maryland, 11(2): 188-188.

ЯМР на хипоталамо-хипофизарна област на 12г 11м, нормално изображение на адено-, неврохипофизата и инфундибулума.

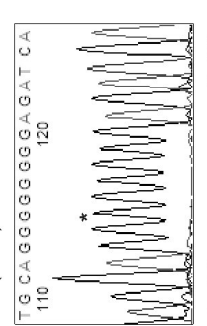


Фиг. 2. Растяжна крива 1-18 години

Фамилна анамнеза: MPH-SDS_{Радар}-0.6; TH-SDS_{Радар}-0.46; без данни за изоставане в растежа в семейството.

Перинатална анамнеза: момче, родено от 2^{ва} нормално протекала и завършила бременност, с телго 4150g (50^{та} перцентил), дължина 52 см (75^{та} перцентил), асфиксия, асфлексия, крипторхизъм. Изоставането в растежа е забелязано на 6 години (Фиг. 4).

Диагноза на 8г 3м: Кардинален симптом – пропорционален нисък ръст SDS_н-2.6; изоставане в KB с 6 години, KB/XB 0.4; TRX стимуляционен тест показва вторичен хипотиреоидизъм – започнато лечение с Л-Тироксин; абсолютен ДРХ (пик на РХ след Arginin HCL 3.2 µg/ml); начало на лечението с пГН на 8г 3м (Фиг. 4). Молекулярно-генетичният анализ на PROP1 показва хомозиготна делеция на 150A във втори екзон (Фиг. 5).

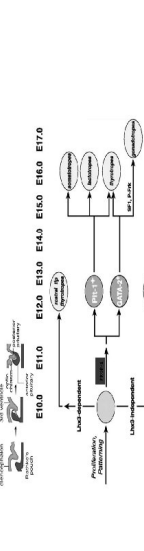


Фиг. 3. Селекция на хомозиготна 150 delA мутация в екзон 2 на PROP1

Фиг. 4. Растяжна крива 1-18 години

Въведение

Вроденият множествен тропен дефицит (МТД) се дължи на грешки в развитието и диференциацията на аденохипофизата. Каскада от транскрипционни фактори и сигнални молекули регулира правилното й развитие (Фиг. 1). Мутациите в PROP1 са една от най-честите причини за МТД⁽¹⁾. Мутационен скрининг на 106 пациенти с МТД показва мутацията 150 delA в PROP1 като "hot spot" мутация в България⁽²⁾. За първи път тя е описана в хомозиготно състояние при 6 пациенти от изолирания остров Кик през 1989 от С. Kizisnik⁽³⁾, а в хетерозиготно състояние по-късно, през 2001 от F. Riepe⁽³⁾.



Фиг. 1. Ролата на PROP1 за активирането на хипофизарните транскрипционни фактори при мишка (с: <http://www.jmvo.colostate.edu>)

Цел

Фенотипна характеристика на двама пациенти с "hot spot" мутацията за България 150 delA в PROP1 открити с мутационния скрининг за множествен тропен дефицит в България.

Случай 1 С.Б.М.

Фамилна анамнеза: MPH-SDS_{Радар}-0.4; TH-SDS_{Радар}-0.3; без изоставане в растежа в семейството. Перинатална анамнеза: момче, родено след 1^{ва} патологично протекала бременност, траматично раждане, с телго 3200g (50^{та} перцентил), дължина 53 см (75^{та} перцентил), микропенис. Изоставането в растежа е забелязано от майката на 4 години. Диагноза на 12г 8м: Кардинален симптом: пропорционален нисък ръст SDS_н-3.08, забелязан след 4 годишна възраст без изоставане в НРР. Допълнителни симптоми на дефицит на растежен хормон (ДРХ): изпъкване на челото, депресия на основата на носа, изоставане в костната възраст (KB) с 5 години, KB/XB 0.4. Централен хипотиреоидизъм (ТСХ 2.8 мU/l), св.Т4 7.0 pmol/l), начало на лечение с Еутирокс; абсолютен ДРХ (пик на РХ след глюкагон 1.3 µg/ml); начало на лечение с пГН на 12г 8м (Фиг. 2). Публиретен статус на 15г 8м; P3; G1. Молекулярно-генетичният анализ на PROP1 показва хомозиготна делеция на 150A във втори екзон (Фиг. 3).

1-ва Национална конференция по редки болести за студенти по медицина

Дилатативна кардиомиопатия – съвременно диагностициране и лечение

Второ отделение по кардиология на МБАЛ „Св. Марина“ , гр. Варна

Автори: С. Пишев, д-р П. Пенчев, д-р С. Янев, доц. Св. Георгиев, дм

Дилатативната кардиомиопатия (ДКМП) представлява миокардно заболяване с неизвестна етиология, характеризиращо се с нарушена помпена функция и дилатация предимно на лявата камера. ДКМП в световен мащаб е с честота 36 на 100 000/год. , като съотношението мъже : жени = 2:1 . Съвременното диагностициране включва Ехокардиография, сърдечна катетеризация с евентуална миокардна биопсия и ЯМР. Предизвикателство е етиологичното уточняване на диагнозата.

Материал: 35-годишен мъж хоспитализиран в МБАЛ „Св. Марина“ гр. Варна с клиника на застойна сърдечна недостатъчност.

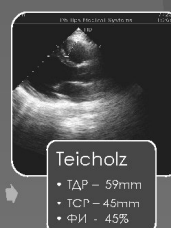
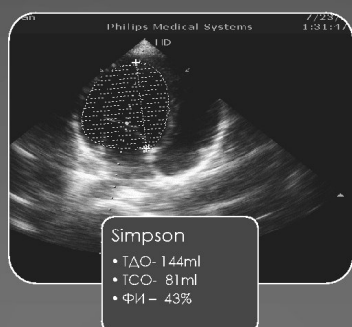
- ЗАДУХ
- ПЕСНА УМОРА
- немотивирано изпотяване

Рискови фактори : ежедневна употреба на концентриран алкохол (100-200мл), пушач, фамилна обремененост за ИБС, дислипидемия. Не се установяват придружаващи заболявания.

ЕКГ : пълен ляв бедрен блок **QRS = 161 ms**



Ехокардиография : уголемена лява камера с ниска фракция на изтласкване и дифузна хипокинезия на левокамерната стена.



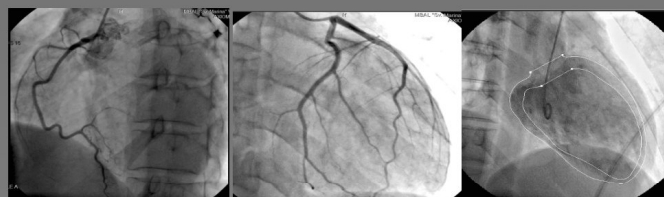
ФИ = 44% !!!

Селективна коронарна ангиография – проведена за изключване на коронарна атеросклероза като евентуална причина за наблюдаваните промени в размерите и функцията на лявата камера. При нея не се установяват патологични промени.

Лява вентрикулография :

- ТДО – 218,8 ml
- ТСО – 126,8 ml
- УО - 92,3 ml
- иТДО – 140 ml/m²
- иУО - 59,0 ml/m²

ФИ = 42.2%



Въз основа на получените данни и липсата на придружаващи заболявания се прие диагнозата **идиопатична дилатативна кардиомиопатия**. В диференциално диагностичен план бяха обсъдени предходен вирусен миокардит и възможна етилова генеза. Зпочнато бе лечение с АКЕ-инхибитори, бета-блокери, диуретик и бяха дадени указания за преустановяване на алкохолната консумация.

При проследяване след три месеца бе установено много добро клинично повлияване, а от Ехокардиографията – намаляване на обемите на лява камера и подобряване на систолната функция (ФИ – 49%). Поради доброто терапевтично повлияване се реши, че най-вероятно се касае за алкохолна дилатативна кардиомиопатия и не е необходимо последващо етиологично уточняване.

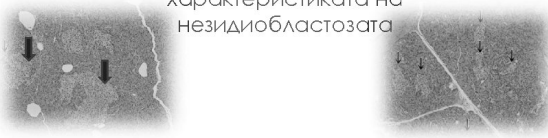
Заключение: Около 2% от случаите със сърдечна недостатъчност се дължат на злоупотреба с алкохол. При своевременно поставяне на диагнозата, спиране на алкохолната консумация и правилно лечение в начален стадий, обикновено следва възстановяване.

Незидиобластоза – рядка и непредвидима

Д. Иванова, доц. К. Христов, доц. Е. Златанова, И. Иванова

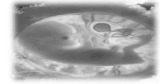
може да се отдиференцират островните клетки от дукталния епител

- ▶ Образуване на комплекси от междинни клетки- ацинарно – островни клетки- основна характеристиката на незидиобластозата



Какво е незидиобластоза?

От гр. *Nesidion*- остров и *blastosis*- зародиш!



1938г. Lidlaw

- ▶ При **здрав организъм**: β - клетките на панкреаса отделят инсулин, който да отговаря на глюкозните изисквания на организма.
- ▶ При **незидиобластоза**:
 - екстремна секреция на инсулин
 - С- пептид
 - проинсулин
 - => хиперинсулинемична хипогликемия

Хиперинсулинемична **хипогликемия!!!**

Най- честата причина за хипогликемии при **новородени!** (1: 50 000)

При **възрастни** най- честата причина за хипогликемиите е **инсулиномът.**
(3-10 случая на милион души за година)

- ▶ Клинично не може да се различи незидиобластоза от инсулином!!!

▶ Диагнозата се поставя патолого-анатомично!!!

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Д. С. Д., 42г., МЪЖ-ГР.КАВАРНА

АНАМНЕЗА

- ▶ Повод за хоспитализацията:
- ▶ Епизоди на гърчове с изпотвяване, разтреперване, прехапване на езика, загуба на съзнание, датиращи от две -три години. Пациентът е извеждан от тези състояния от екипи на СП с вливане на глюкозни разтвори.

- ▶ Средна кръвна захар измервана при пристъпите : 1.8-3.0 ммол/л.
- ▶ Обичайно време на поява на пристъпите – ранни сутрешни часове.

ЗАЩО?

КАТ на корем- 01.2005

- ▶ Черен дроб, слезка , надбъбречни жлези – б.о
- ▶ Панкреас – доказва формация, разположена в терминалната част на панкреаса с повишена активност. Интерпретира се като суспектна за инсулином.
- ▶ Двата бъбрека отделят контрастната материя за нормално време. Корова киста в десен бъбрек – 20 мм.

- ▶ Напоследък пристъпите зачестили .
- ▶ За две-три години увеличено телесно тегло с около 20 кг.
- ▶ Консултиран от невролози. КАТ на главен мозък и ЕЕГ отхвърлени ТУ на мозъка и епилепсия.
- ▶ Януари 2005 - КАТ на корем.

Изследвания

- ▶ ПКК – хемоглобин – 165
- ▶ Еритроцити – 5.4
- ▶ Хематокрит – 0.46
- ▶ Лейкоцити – 6.8
- ▶ Тромбоцити – 210
- ▶ АСАТ – 28.6;АЛАТ – 43.4
- ▶ Урея – 6.49;Кр.- 82

Статус

- ▶ Хиперстенен хабитус – ВМІ –28
- ▶ Щитовидна жлеза – 1А степен
- ▶ Д.С; ССС – б.о.
- ▶ Корем – над нивото на гръдния кош, без органомегалия.

	ИРИ	С-ПЕПТИД	ГЛЮКОЗА
11.2005	35	5.26	2.4
	до 25	(0.78-3.89)	

Лечение

- ▶ Провежда се хирургично лечение с отстраняване на опашка, тяло и част от главата на панкреаса и хистологично изследване на резецирания материал.
- ▶ Метилпреднизолон
- ▶ Глюкозни разтвори
- ▶ Глюкагон
- ▶ Proglycem – три пъти по 100 мг.

Заклучение

Незидиобластозата е **животозастрашаващо** заболяване, което се среща изключително **рядко** и въпреки необятните възможности на медицината, ходът му остава **непредвидим**.

Индикации за хирургично лечение на деца със синдром на Duane

В. Хайкин, А. Оскар, С. Черникова

Синдром на Duane

- Разпространение 1-2% сред децата със страбизъм
- Конгенитално очедвигателно разстройство, характеризиращо се с ограничение на хоризонталните очни движения.
- Клинично се разделя на 3 типа, според основните симптоми:
 - Тип 1 – ограничена абдукция и нормална аддукция на окото.
 - Тип 2 – ограничена аддукция и нормална абдукция
 - Тип 3 – ограничени абдукция и аддукция.
- Ретракция на булба и стесняване на палпебралната цепка при аддукция.
- 3 подтипа на всеки тип: А, В и С според I^{ва} позиция
 - А: Есотропия В: Екзотропия С: Ортотропия

Асоциирани заболявания

- 70 % изолирана находка
- Асоцииран с аномалии:
 - Скелетни
 - Ауржуларни
 - Окулярни
 - Неврологични
 - Ренални
- Асоцииран със синдроми: Okiihiro, Wildervanck, Holt-Oram, Mobius.

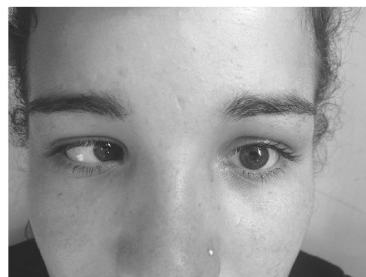
Етиология

- 90 % спорадичен
- 10% наследствен
 - Доминантен
 - Рецесивен
- Генетична предиспозиция и фактори на околната среда
 - Мутация в гена CHN1 в 2^{ва} хромозома
 - Мутация в генини локуси в 8^{ва} и 20^{ва} хромозома
- Абнормно развитие на VI краниален нерв
- В миналото при фетална експозиция на талидомид.

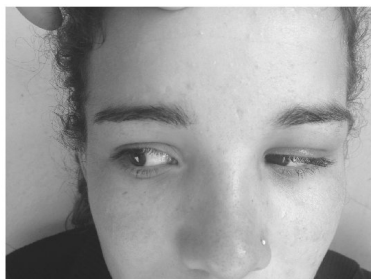
I^{ва} пациент, момиче на 12г.

- Анамнеза
 - Първи профилактичен очен преглед в рамките на инициативата „Направи добро“.
 - Липсва фамилна обремененост за очни заболявания.
- Очен статус:
 - V.O.D = 1.0
 - V.O.S = 1.0
 - ST = +
 - I^{ва} позиция = Ортотропия
- Окуломоторика – невъзможност за отвеждане на лявото око навън (липсва абдукция). При отвеждане на лявото око към носа - ретракция на очния булб и стесняване на очната цепка.

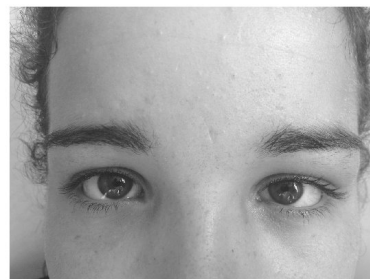
Липсва на абдукция на ляво око



Ретракция на очния булб и стесняване на очната цепка.



Ортотропия в I^{ва} позиция



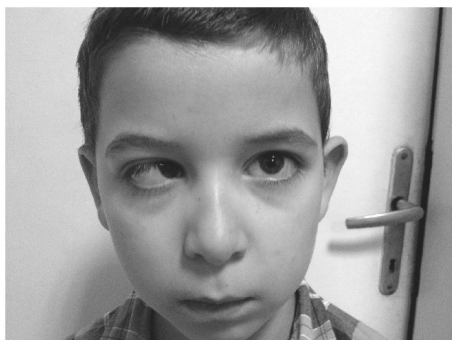
Лечение

- Не се налага хирургично лечение поради наличие на есotropия в I^{ва} позиция.
- Обсервация – контролен офталмологичен преглед 1 път годишно.

III^{ри} пациент, момче на 8г.

- Анамнеза
 - От около 9м. родителите забелязват кривене на лявото око към носа и завъртане на главата наляво.
 - Липсва фамилна обремененост за очни заболявания.
 - Очен статус:
 - V.O.D = 1,0
 - V.O.S = 1,0
 - ST = +
 - I^{ва} позиция = Esotropia ос. sin.
- Окуломоторика – невъзможност за отвеждане на лявото око навън (липсва абдукция). При отвеждане на лявото око към носа - ретракция на очния булб и стесняване на очната щелка.

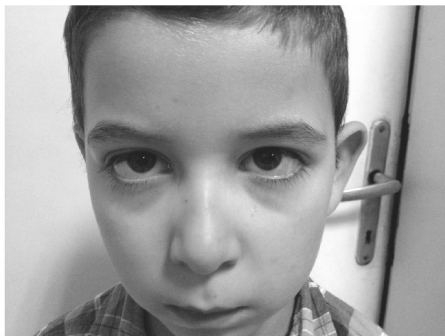
Липса на абдукция на ляво око



Ретракция на очния булб и стесняване на очната щелка.



Есotropия на ляво око в I^{ва} позиция



Лечение

- Хирургично лечение
 - Цел : елиминиране/ редукция на страбизма
 - Хирургичната намеса не подобрява аномалната инервация и не може да възстанови абдукцията на окото.
 - Процедура :
 - резекция на хоризонталните прави мускули
 - Други възможни процедури:
 - транспозиция на правите вертикални мускули
 - комбинация

Заклучение

- Синдромът на Duane е рядко очно заболяване, което клинично най-често се проявява с нарушена абдукция и ретракция на булба при опит за аддукция (тип 1).
- Индикации за хирургично лечение са:
 - Налична есotropия в I^{ва} позиция.
 - Хронично отведена ипсилатерално глава
 - Диплопия
 - Неприемлива козметично и/или болезнена ретракция на булба

Кавернозен хемангиом на сърце – клиничен случай

И. Николова, Д. Митев, д-р Б. Петров

Дискусия

- Хемангиомите са рядкост в групата на първичните доброкачествени тумори на сърцето. Честотата на хемангиомите сред първичните тумори на сърцето в големи оперативни серии е средно 1.4% . Хистологично се установяват кавернозни, капилярни, венозни и смесени ангиоми, от които 50 % растат плоскостно интрамурално, а останалите 50% нарастват екзофитно, интракавитарно. Възрастовият обхват е широк - от новородено до пациенти в напреднала възраст.

Дискусия

- Симптоматиката на сърдечните хемангиоми е различна и зависи на първо място от локализацията, размерите и начина на растеж на тумора. Дясното предсърдие е по-често засегнато от лявото. И при двете туморни локализации на преден план стоят ритъмните и проводните нарушения, нерядко и рецидивирани синкопи или пресинкопални оплаквания .

Дискусия

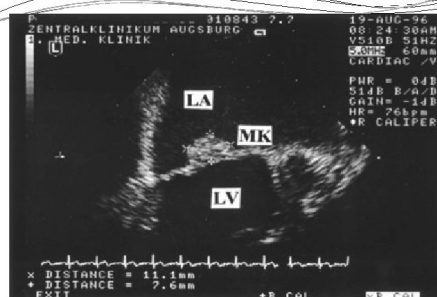
- При интракавитарно разположение на хемангиома и при по-голям размер на тумора се достига до затруднено пълнене на сърдечната камера и симптоматика на сърдечна недостатъчност или обструкция на изходния път. Понякога сърдечните хемангиоми се появяват заедно с ангиоми на кожата, черния дроб и/или на стомашно –чревния тракт.

Дискусия

- Голяма част от хемангиомите се диагностицират посредством селективна коронарография. Демонстрира се характерна картина на атипични, кълбовидно сплетени съдове, атрио-венозни фистули и съдови размествания. Всеки сърдечен тумор, доброкачествен или злокачествен, може да доведе до животозастрашаващи усложнения. Налице са индикации за оперативна интервенция в спешен порядък.

Клиничен случай

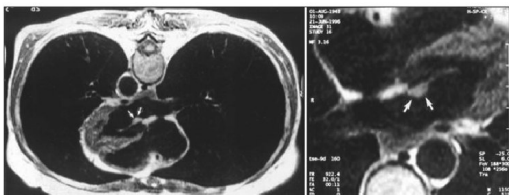
- Жена на 53 години постъпва в Клиниката по сърдечна хирургия с анамнеза за засилваща се в последните 6 месеца умора и задух при натоварване. При физикалното изследване, рутинната лабораторна картина, електрокардиограмата и рентгеновото изследване не бяха установени данни за болестни отклонения. Ехокардиографски бе установена хомогенна туморна маса с размери 11x7 mm разположена по предсърдната повърхност на предно митрално платно..



Трансезофагеална ехокардиография - надлъжен срез. В основата на предното митрално платно от лявопредсърдната страна се вижда туморно образование с размери 11x7 mm, с хомогенна характеристика. МК - митрална клапа, LA - ляво предсърдие, LV - лява камера, TU - туморно образуване.

Клиничен случай

- Трансторакалната ехокардиография, трансезофагеалната ехокардиография и ядреномагнитният резонанс потвърдиха ехографската находка. При сърдечната катетеризация измерените налягания на дясното сърце, както и сърдечните обеми, бяха в нормални граници. Коронарографията показва атипични кълбовидно сплетени съдове, артериовенозни фистули и съдови размествания.



Клиничен случай

- Операцията бе извършена чрез медианна стернотомия, под екстракорпорално кръвообращение (ЕКК). Като достъп за отстраняване на тумора бе използван път през дясното предсърдие и междупредсърдната преграда. Намерена бе туморна маса, наподобяваща череша, с гладки стени, разположена на широка основа по предсърдната повърхност на базата на предното митрално платно.

Клиничен случай

- Възможно бе извършването на тотална ексцизия, след което се образува дефект на предното митрално платно, който се реконструира с Gore-Tex (PTFE). Хистологичната находка показва картината на кавернозен хемангиом.
- Три години след провеждането на интервенцията -Tте и Tee, са без данни за туморен рецидив. Клинично жената е без оплаквания.

Синдром на Currarino – доклад на случай

Доц. Е. Мошеков, доц. А. Йонков,
В. Иванова

Описание на случая

- Тримесечно момиче
- Хронична обстипация

Първо постъпване

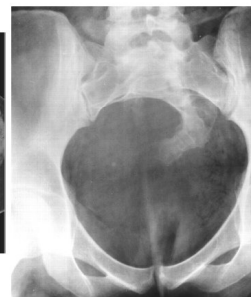
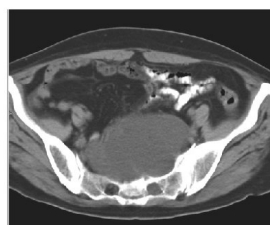
- анална стеноза
- ежедневни дилатации
- клизми
- затруднения в изхождането
- лошо хранене
- балонирано коремче
- изведена сигмостома по Maydl

Второ постъпване

- 7 месечна възраст
- рентгеново контрастиране на ректосигмоидалната част
- маркиране на перинеума
- измерена зона на стенозата – 28мм
- ехограско скениране на тазово дъно – кистозна формация
- КАТ на тазова област

Второ постъпване

- кистозна формация между сакрума и задна ректална стена
- без видима комуникация между формацията и ректалния лумен
- изхожда от преден дефект на сакрума с ниво S1 – S2 – менингоцеле
- диагноза – синдром на Currarino



Оперативна намеса

- задносагитален достъп – анопроктопластика по Repa
- липом зад ректума
- менингеален сак

Оперативна намеса

- освобождаване и резециране на стенотичната част на ректума
- отстраняване на липома
- начално мобилизиране на менингеалния сак

<h3>Оперативна намеса</h3> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> абдоминален достъп <input type="checkbox"/> прошиване шийката на сака <input type="checkbox"/> резекция <input type="checkbox"/> покриване дефекта на сакрума <input type="checkbox"/> мобилизиране на ректо-сигмоидалната част на дебелото черво <input type="checkbox"/> 6-ти следоперативен ден – релапаротомия – адхезивен илеус 	<h3>Второ постъпване</h3> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> липса на хидроцефалия <input type="checkbox"/> липса на отпадна неврологична симптоматика на долни крайници <input type="checkbox"/> липса на тазово-резервоарни смущения <input type="checkbox"/> изписване 								
<h3>Трето постъпване</h3> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 2 мес. по-късно <input type="checkbox"/> затваряне на сигмостомата <input type="checkbox"/> обективно изследване – новият анус е на типично място с жив анален рефлекс и свободно пропуска Хегаров дилататор № 27 <input type="checkbox"/> екстраперитонеална реституция на сигмата <input type="checkbox"/> редовни дефекации на оформени изпражнения <input type="checkbox"/> изписване 	<h3>Последици</h3> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ранни – 3 мес. след радикалната операция и 1 мес. след реституция на сигмата – добра кондиция, наддаване на тегло, редовни дефекации <input type="checkbox"/> късни – 2год. след радикалната операция не се наблюдават усложнения; детето е с редовни дефекации; наблюдава се тенденция към обстипация, която се регулира с диета 								
<h3>Обсъждане</h3> <p>Синдром на Currarino:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> аноректална малформация <input type="checkbox"/> сакрококцигеален костен дефект <input type="checkbox"/> пресакрално туморно образувание 	<h3>Обсъждане</h3> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Симптоми</th> <th>Аноректална стеноза</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> констипация <input type="checkbox"/> гнойни менингити <input type="checkbox"/> перианални абсцеси <input type="checkbox"/> централно-неврологични <input type="checkbox"/> локално-неврологични </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> външно притискане от пресакрално образувание <input type="checkbox"/> въвлечане на ректалната стена от пресакрален тератом <input type="checkbox"/> obturационен илеус <input type="checkbox"/> анална мембрана <input type="checkbox"/> анална атрезия <input type="checkbox"/> клоака </td> </tr> </tbody> </table>	Симптоми	Аноректална стеноза	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> констипация <input type="checkbox"/> гнойни менингити <input type="checkbox"/> перианални абсцеси <input type="checkbox"/> централно-неврологични <input type="checkbox"/> локално-неврологични 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> външно притискане от пресакрално образувание <input type="checkbox"/> въвлечане на ректалната стена от пресакрален тератом <input type="checkbox"/> obturационен илеус <input type="checkbox"/> анална мембрана <input type="checkbox"/> анална атрезия <input type="checkbox"/> клоака 				
Симптоми	Аноректална стеноза								
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> констипация <input type="checkbox"/> гнойни менингити <input type="checkbox"/> перианални абсцеси <input type="checkbox"/> централно-неврологични <input type="checkbox"/> локално-неврологични 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> външно притискане от пресакрално образувание <input type="checkbox"/> въвлечане на ректалната стена от пресакрален тератом <input type="checkbox"/> obturационен илеус <input type="checkbox"/> анална мембрана <input type="checkbox"/> анална атрезия <input type="checkbox"/> клоака 								
<h3>Обсъждане</h3> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Сакрални дефекти</th> <th>Пресакрални туморни образувания</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> странично изместване на опашната кост <input type="checkbox"/> централни дефекти <input type="checkbox"/> сакрални агенезии </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> предно сакрално менингоцеле <input type="checkbox"/> дермоидни, епидермоидни и дубликационни кисти <input type="checkbox"/> липоми <input type="checkbox"/> тератоми </td> </tr> </tbody> </table>	Сакрални дефекти	Пресакрални туморни образувания	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> странично изместване на опашната кост <input type="checkbox"/> централни дефекти <input type="checkbox"/> сакрални агенезии 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> предно сакрално менингоцеле <input type="checkbox"/> дермоидни, епидермоидни и дубликационни кисти <input type="checkbox"/> липоми <input type="checkbox"/> тератоми 	<h3>Обсъждане</h3> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Диагноза</th> <th>Лечение</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ректално туширане <input type="checkbox"/> иригография <input type="checkbox"/> рентгенография <input type="checkbox"/> ехография <input type="checkbox"/> КАТ <input type="checkbox"/> миелография </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> колостомия <input type="checkbox"/> радикално оперативно </td> </tr> </tbody> </table>	Диагноза	Лечение	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ректално туширане <input type="checkbox"/> иригография <input type="checkbox"/> рентгенография <input type="checkbox"/> ехография <input type="checkbox"/> КАТ <input type="checkbox"/> миелография 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> колостомия <input type="checkbox"/> радикално оперативно
Сакрални дефекти	Пресакрални туморни образувания								
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> странично изместване на опашната кост <input type="checkbox"/> централни дефекти <input type="checkbox"/> сакрални агенезии 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> предно сакрално менингоцеле <input type="checkbox"/> дермоидни, епидермоидни и дубликационни кисти <input type="checkbox"/> липоми <input type="checkbox"/> тератоми 								
Диагноза	Лечение								
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ректално туширане <input type="checkbox"/> иригография <input type="checkbox"/> рентгенография <input type="checkbox"/> ехография <input type="checkbox"/> КАТ <input type="checkbox"/> миелография 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> колостомия <input type="checkbox"/> радикално оперативно 								

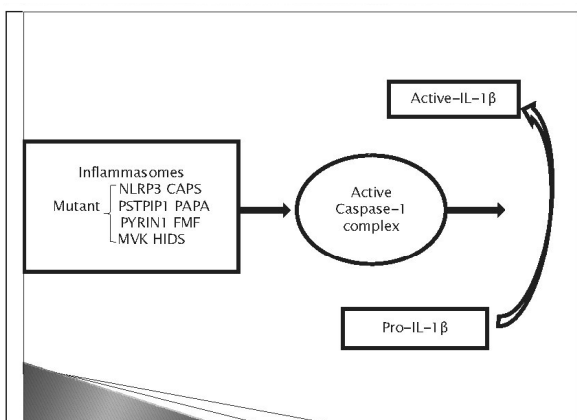
4-ТА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ
1-ВА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ ЗА СТУДЕНТИ ПО МЕДИЦИНА

Обсъждане	Книгопис				
<table border="1"><thead><tr><th data-bbox="312 344 549 376">Оперативно лечение</th><th data-bbox="568 344 804 376">Следоперативни усложнения</th></tr></thead><tbody><tr><td data-bbox="312 389 549 640"><ul style="list-style-type: none">□ на предното сакрално менингоцеле и аналната стеноза – едновременно или по отделно□ достъп – задносагитален, абдоминален, комбиниран, абдоминоперианален и трансвагинален□ плътно затваряне на dura mater</td><td data-bbox="568 389 804 640"><ul style="list-style-type: none">□ продължаваща констипация□ абсцеси□ менингити□ 4 смъртни случая от 51 оперирани</td></tr></tbody></table>	Оперативно лечение	Следоперативни усложнения	<ul style="list-style-type: none">□ на предното сакрално менингоцеле и аналната стеноза – едновременно или по отделно□ достъп – задносагитален, абдоминален, комбиниран, абдоминоперианален и трансвагинален□ плътно затваряне на dura mater	<ul style="list-style-type: none">□ продължаваща констипация□ абсцеси□ менингити□ 4 смъртни случая от 51 оперирани	<ul style="list-style-type: none">□ Michael N Colapinto, Erika A M Vowinkel, and Nicholas D Colapinto. Complete Currarino syndrome in an adult, presenting as a fecalith obstruction: report of a case. <i>Canadian Journal of Surgery</i> 46(4):303 (2003) PMID: 12390112□ Currarino G, Coln D, Votteler T. Triad of anorectal, sacral, and presacral anomalies. <i>AJR Am J Roentgenol</i>. 1981.□ Gegg CA, Vollmer DG, Tullous MW, Kagan-Hallett KS. An unusual case of the complete Currarino triad: case report, discussion of the literature and the embryogenic implications. <i>Neurosurgery</i> 39(9):658-62.□ Samuel M, Hsieh G, Holmes K. Currarino triad – diagnostic dilemma and a combined surgical approach. <i>J Pediatr Surg</i> 2000;35:1790-4.□ Kennedy RL. An unusual rectal polyp; anterior sacral meningocele. <i>Surg Gynecol Obstet</i> 1926;43:803□ Martucciello G, Torre M, Belloni E, Lerone M, Pini Prato A, Cama A, Jasonni V. Currarino syndrome: proposal of a diagnostic and therapeutic protocol. <i>J Pediatr Surg</i>. 2004 Sep;39(9):1305-11.□ Mavridis G, Livadioti E, Sountis M, Keramidas DC. Complete Currarino triad in all affected members of the same family. <i>Eur J Pediatr Surg</i>. 2008; Oct;15(5): 369-73.□ Otagni N, Matsumoto Y, Yoshida Y. Posterior sagittal approach for Currarino syndrome with anterior sacral meningocele: a case report. <i>J Pediatr Surg</i>. 35:1112-4, 2000.□ Leonardo Siplovich, Mordechai Halperin, Jorge Mogilner. The anterior sacral meningocele – A rare cause of constipation in childhood. <i>Pediatric Surgery International</i> 4:214-6, 1989.□ Tsuchida Y, Watanaasupt W, Nakajo T. Anorectal malformations associated with a presacral tumor and sacral defect. <i>Pediatr Surg Int</i> 1989;4:398-402.
Оперативно лечение	Следоперативни усложнения				
<ul style="list-style-type: none">□ на предното сакрално менингоцеле и аналната стеноза – едновременно или по отделно□ достъп – задносагитален, абдоминален, комбиниран, абдоминоперианален и трансвагинален□ плътно затваряне на dura mater	<ul style="list-style-type: none">□ продължаваща констипация□ абсцеси□ менингити□ 4 смъртни случая от 51 оперирани				

Еволюция и изход от заболяването при пациент с CINCA синдром

Р. Панчева, доц. Б. Върбанова

► Хроничният възпалителен неврологично-кожно-ставен синдром (CINCA), наричан още NOMID) е рядък наследствен синдром, включен в групата на автоинфламаторните заболявания. Вероятно по-малко от 100 случаи в целия свят са били доказани.

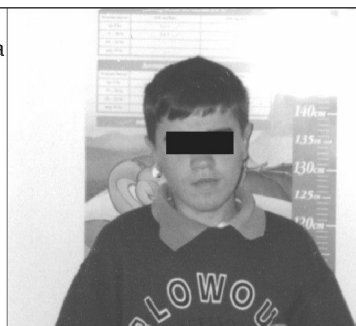


► CINCA синдромът е най-тежка от трите криопиринопатии. Наблюдава се съчетание на:

1. температура
2. кожен обрив-един от най-ранните симптоми
3. ставен синдром-късно начало, хроничен ход, разнообразно протичане и характерна еволюция
4. засягане на ЦНС и сензорните органи са едни от важните таргетни органи на синдрома
5. морфологични стигми



► Представяме еволюцията на заболяването до фаталния изход при пациент с CINCA/NOMID синдром, който е и единственият описан случай в България с това заболяване.



През месец февруари 1992 г. в Детско интензивно отделение на Катедрата по педиатрия във Варна беше приет С.Р.П., 14-годишно момче:

1. в дълбока кома след продължителен тонично-клоничен гърч
2. десностранна спастична хемиплегия
3. централна пареза на n. facialis, настъпили внезапно по време на учебни занятия.

По това време пациентът се лекува за "ювенилен хроничен артрит и алергичен дерматит"

Преморбидно състояние

1. Персистиращ обрив, от първия ден на раждането
2. Ежедневни температурни пикове до 39°C, лимфаденомегалия, хепатоспленомегалия, анемия, левкоцитоза и острофазова реакция от 3-мес. възраст
3. Менингит на 5 месеца

Преморбидно състояние

4. Диагноза subsepsis allergica на 6 месеца
5. Лека комуницираща хидроцефалия от 1 година и 6 месеца
6. Артрит на 2 години
7. Изоставане във физическото и нервно-психическото си развитие

Обективно състояние

1. генерализиран макуло-папулозен обрив
2. генерализирана микрополиаденопатия
3. хепатоспленомегалия
4. седловиден нос
5. макроцефалия с проминиращи фронтални и париедални тубери

Обективно състояние

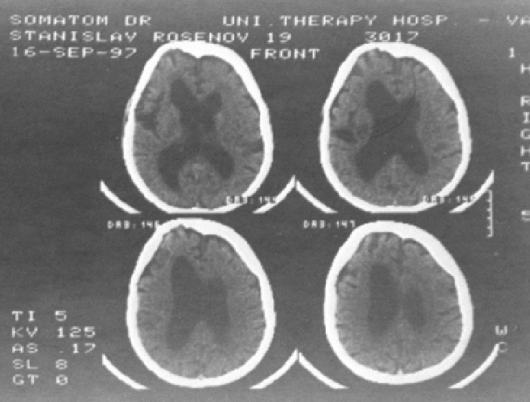
6. уголемени патели
7. набръчкани ръце и ходила
8. барабанни пръсти
9. активен синовиит на коленни и лява глезенна стави
10. трайни контрактури на коленните стави

Обективно състояние

11. лека еквинорусна деформация на двете стъпала с пръсти "като чукче" и halux valgus
12. хипотрофия на мускулатурата на подбедриците и бедра
13. зрителни нарушения и лекостепенна атрофия на зрителния нерв
14. прогресираща загуба на слуха.

Параклинични изследвания

- 1) СУЕ 50 mm и повишени острофазови протеини
- 2) Hb 98 g/l
- 3) левкоцитоза – 31.109/l с неутрофилия, хипергаммаглобулинемия и хипер-IgG до 24 g/l;
- 4) тромбоцити – 548.109
- 5) ликвор – белтък 1.8 g/l, седимент 63/3 левкоцити (лимфоцити); КТ на главата – лека комуницираща хидро-цефалия без промени в мозъчното вещество.



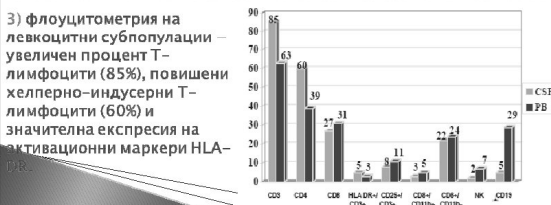
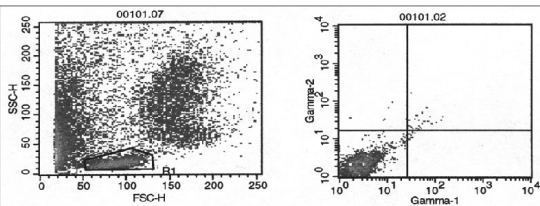
Установените морфологични стигми (*макроцефалия с проминиращи фронтални и париедални тубери; седловиден нос; уголемени патели; набръчкани ръце и ходила; светла коса*), както зрителните нарушения с лекостепенна атрофия на зрителния нерв и прогресивната загуба на слуха, дават основание за преоценка на някои събития в анамнезата на пациента от кърмаческа и ранна детска възраст и насочиха към вероятността за CINCA синдром.



Поради това на 18 год. възраст е проведено изследване на цереброспинална течност в извънпристъпен период с флоуцитометричен анализ на левкоцитни субпопулации и ликворна електрофореза.

► Ликворната находка показва следните отклонения:

- 1) протеинорахия – 1.0 g/l и левкоцити 85/3;
- 2) електрофореза на ликвор – “поликлонален” тип фореограма с увеличение на всички белтъчни фракции, предимно гама-глобулините, характерно за възпалителни заболявания на ЦНС;

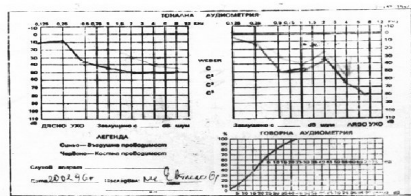


3) флоуцитометрия на левкоцитни субпопулации – увеличен процент Т-лимфоцити (85%), повишени хелперно-индусерни Т-лимфоцити (60%) и значителна експресия на активационни маркери HLA-

► Тези данни потвърдиха наличието на персистиращо възпаление – хроничен менингит – КАРДИНАЛЕН симптом на CINCA синдрома, обединяващ неврологичните симптоми в миналото.

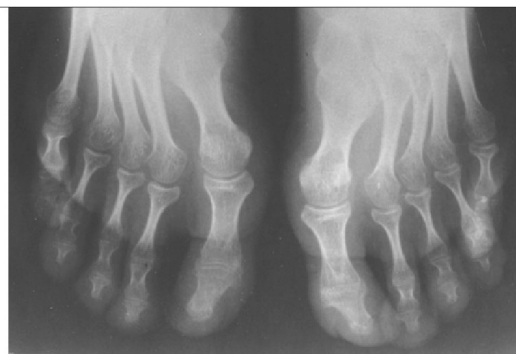
► Допълнително бяха осъществени:

► 1) Отоневрологично изследване



► 2) Насочено рентгеново изследване на тубуларни кости и патела

Уголемена патела с ромбоидна форма и увеличен предно-заден диаметър

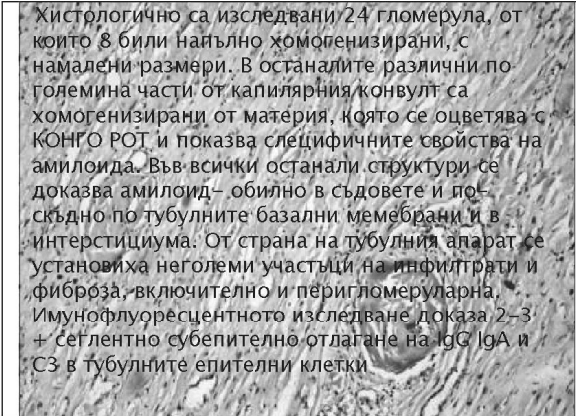


Разширени метаепифизарни зони на трабекуларните кости

- През следващите години развива:
- Хипертонична болест III степен
- Хронична тотална сърдечна недостатъчност
- По повод влошаващата се бъбречна функция и протеинурия бе направена пункционна бъбречна биопсия.

► АМИЛОИДОЗА





Хистологично са изследвани 24 гломерула, от които 8 били напълно хомогенизирани, с намалени размери. В останалите различни по големина части от капилярния конвулт са хомогенизирани от материя, която се оцветява с КОНГО РОТ и показва специфичните свойства на амилоида. Във всички останали структури се доказва амилоид – обилно в съдовете и по-скъдно по тубулните базални мембрани и в интерстициума. От страна на тубулния апарат се установиха неголеми участъци на инфилтрати и фиброза, включително и перигломеруларна. Имунфлуоресцентното изследване доказва 2-3 + сегментно субепително отлагане на IgG IgA и C3 в тубулните епителни клетки.

- Поради закъснялата диагноза и липса на регистрация в страната на инхибитори на
- IL-1, пациентът загива от прогресираща амилоидоза.
- Редките заболявания трябва да се познават и търсят от всеки специалист, тъй като навременната диагноза и правилното лечение на тези заболявания би дало шанс за нормална **продължителност и качество на живот** на тези пациенти.



Болезта на Алцхаймер - неврологична форма на диабет

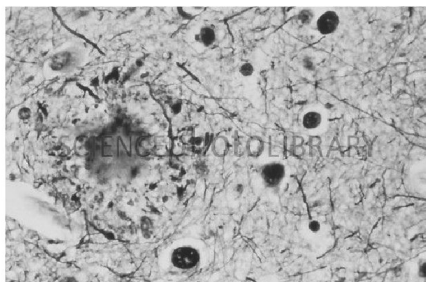


Кристиан Найденов¹, Мария Аврамова¹, Иван Миндов¹, Анна Толкова²

¹-Студент по Медицина в Тракийски университет, гр.Стара Загора

²-Катедра по Физиология и Патопфизиология, Медицински факултет при Тракийски университет, гр. Стара Загора

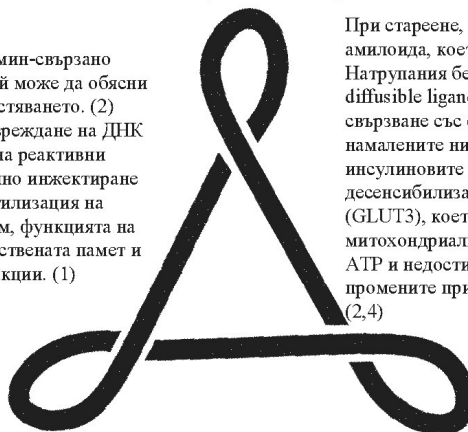
Изразената атрофия в челния и париеалния дял представя патоморфологичната триада от сенилни плаки, неврофибрилни възли и грануларна дегенерация. Тази находка детерминира проявата на прогрессираща деменция, нарушения в речта и праксиса. Наблюдава се паркинсонизъм, тежък интелектуален упадък и двигателни разстройства.



Известно е, че пациентите със Захарен диабет (ЗД) са предразположени към дегенеративни заболявания като последните данни показват, че това е генно обусловено. Хойер е сред първите, които предполагат, че Болестта на Алцхаймер (AD) е метаболитно заболяване със съществени и прогресивни разстройства в утилизацията на глюкоза в мозъка и отговора на стимулация с инсулин и инсулино-подобен растежен фактор. (4) През последното десетилетие епидемиологичните данни предполагат реалното съществуване на тази връзка.

Болезта на Алцхаймер

Стрептозотоцилът (STZ) е нитрозамин-свързано съединение, открито в храните. Той може да обясни припокриването между AD и затлъстяването. (2) След метаболизиране причинява увреждане на ДНК и клетъчна смърт чрез генериране на реактивни кислородни видове. Интрацеребрално инжектиране на STZ възпрепятства мозъчната утилизация на глюкоза, оксидативния метаболизъм, функцията на инсулиновите рецептори, пространствената памет и познавателните и поведенчески реакции. (1)

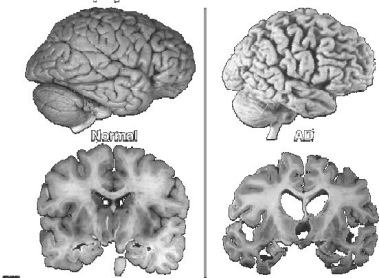


При стареене, затлъстяване и ЗД, се намаля клирънса на амилоида, което увеличава неговата токсичност. (3) Натрупания бета амилоид (ADDLs-amyloid beta-derived diffusible ligands) нарушава механизма за сигнализация чрез свързване със синапсите и промяна във формата си. Поради намалените нива на инсулин и намалената функция на инсулиновите рецептори при AD, се медира десензибилизация на невронните инсулинови рецептори (GLUT3), което води до нарушена утилизация на глюкозата, митохондриална дисфункция, намалено производство на ATP и недостиг на енергия. (1) Тези промени са идентични с промените при ЗД и индуцират неврологичната му форма. (2,4)

З а т л ъ с т я в а н е

З а х а р е н д и а б е т

Brain Atrophy in Advanced Alzheimer's Disease



ЛИТЕРАТУРА:

- (1). Insulin resistance and Alzheimer's disease, Suzanne M. de la Monte, *BMB reports* 475-481
- (2). Brain Insulin Resistance and Deficiency as Therapeutic Targets in Alzheimer's Disease, Suzanne M. de la Monte, *Current Alzheimer Research*, 2012, 9, 35-66
- (3). The Role of Insulin, Insulin Growth Factor, and Insulin-Degrading Enzyme in Brain Aging and Alzheimer's Disease, Claude Messier and Kevin Teutenberg, *NEURAL PLASTICITY VOL. 12, NO. 4, 2005, 311-328*
- (4). The Relationship between Alzheimer's Disease and Diabetes: Type 3 Diabetes, Zina Kroner, DO, *Alternative Medicine Review Volume 14, Number 4 2009, 373-379*

Синдром на двойната мозъчна кора – хирургично лечение при фармакорезистентна епилепсия

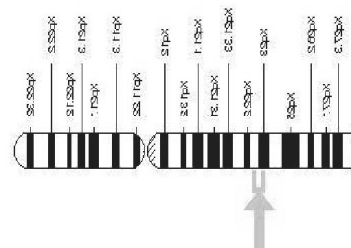
Й. Миленова, Кр. Минкин, П. Димова,
К. Габровски, М. Маринов

Субкортикална ламинарна хетеротопия

- Описана за първи път от Barkovich, 1989
Pediatric Neuroradiology at the University of
California, San Francisco (UCSF)
- резултат на **дефект в
невроналната миграция**
- Pubmed резултати „СЛХ“ и
епилепсия – 77 статии



Doublecortin Xq22.3-q23



Генотип / Фенотип - връзки

- X – доминантно унаследяване
- Фенотипно:
 - ✓ Мъже с DCX – мутация – DCX – свързана
класическа лизенцефалия
 - ✓ Жени с DCX – мутация – непълна пенетрантност,
широк спектър клинични прояви:
- Асимптоматични носители – соматичен
мозаицизъм
- Симптоматични – три степени на изява според
ЯМР – данни за дебелина на хетеротопията и
клиничната картина

Субкортикална ламинарна хетеротопия



Случай 1

- 14г. Момиче
- Тежко умствено изоставане
- Начало на припадъците – 3 годишна възраст
- Множествени дневни миоклонични,
тонични, атонични и атипични абсанси
- Неуспешно лечение с 12 антиепилептични
лекарства – фармакорезистентна епилепсия

Случай 2

- 24г. Жена
- Начало на пристъпите – 9 годишна възраст –
генерализирани тонични – клонични и
атипични абсанси
- Лечение с Oxcarbamazepine – две години без
пристъпи
- На 11 годишна възраст пристъпите
рецидивират – генерализирани тонични –
клонични, атипични абсанси и drop attacks

Пациент на 57 г. с латерална амиотрофична склероза

Д. Митев, И. Николова, д-р Б. Петров

Въведение

- Амиотрофична латерална склероза (ALS) е прогресивно невродегенеративно разстройство, характеризиращо се с дегенерация на клетките на предните рога и кортикоспиналния път. Въпреки познаването му за над 140 години ALS остава слабо разбрано заболяване, обикновено бързо прогресиращо и фатално. Повече от 60% от пациентите с ALS умират в рамките на три години. Основната отговорност за лекарите които се грижат за пациенти с ALS е да обмислят други потенциално лечими болести, включително придобита невропатия.

Въведение

- Въпреки че критериите за диагностициране на ALS са ясни, диагнозата може да бъде трудна предвид променливостта на клиничните белези и липса на биологични маркери. Значението на **Електродиагностичните** проучвания в поставянето на диагноза на ALS наскоро бе подчертано. Ние описваме случай на пациент, който е имал и клиничните електродиагностичните белези, които са **необичайни** за ALS, и все пак е установено, че има патологични находки, показателни за ALS на постмортален преглед. Това проучване подчертава ограниченията на използване понастоящем приети клинични и електродиагностичните критерии при диагностицирането на ALS.

Клиничен случай

- 57-годишен мъж няма известна предшестваша анамнеза за заболяването започва с двумесечна двустранната слабост на долните крайници. Слабостта първоначално засегната десния си крак, с последваща прогресия до левия му крак. След това са отбелязани и " мускулни потрепвания ". Не е имал продормален период или ухапвания от насекоми. Прегледът показва леко понижение в силата в бедрата и коленете, с малко по-изразено намаление на глезените и краката, позиявени от дясната страна, отколкото в ляво. Сила на ръцете е запазена. Церебралният преглед е без отклонения. Рефлексите са в норма и симетрични, с изключение на Ахилевият рефлекс.

Клиничен случай

- Пациентът не успява да се изправи от седнало положение, без да използва ръцете си за подкрепа, нито е в състояние да ходи без чужда помощ. Електродиагностичните изследвания разкриха данни, съвместими с полиневропатия, вероятно мултифокална. Лабораторните изследвания, не показаха причина за затрудненията на пациента. Повишеният протеин в гръбначно-мозъчната течност е в съответствие с придобита невропатия. На пациента бе поставена предварителната диагноза на хронична придобита демиелинизираща полиневропатия (CIDP) като бе аплициран курс с интравенозен имуноглобулин (0.4 g / kg в продължение на четири дни) без симптоматично облекчение.

Клиничен случай

- След това бе аплициран Prednisone (60 mg дневно) и Azathioprine (150 mg дневно). Компютърната томография (СТ) на гърди и корем и ЯМР на целия гръбначен стълб бяха без отклонения с изключение на някои леки дегенеративни промени в лумбалната област. Слабостта на пациента се влоши прогресивно с намаляване движенията на краката, както и слабост в ръцете. Пациентът бе приет за по-нататъшна обработка. Биопсия на левия п. surae разкри хронична аксонална невропатия. Пациентът се третира с плазмафереза и бе изписан за амбулаторно лечение на Prednisone и Azathioprine.

Клиничен случай

- Пет месеца по-късно той се върна в клиниката с прогресиране на мускулната слабост в долния крайник. Като се изключи това, от статуса нямаше промени, с изключение, че рефлексите бяха живи без разширена рефлекторна зона и постоянно отсъствие на Ахилев рефлекс. Симптоми от групата на Бабински не бяха налице. Втори електродиагностичен тест пет месеца след първоначалното проучване показа данни, съвместими с прогресивен полиневропатия.

Клиничен случай

- Пациентът почина месец по-късно на възраст 58 г. от сърдечна недостатъчност, седем месеца след появата на симптомите. Не е известна фамилна анамнеза за подобни проблеми в семейството. На електромиография (ЕМГ) фасцикулации присъстваха в проксималните мускули на ръцете и краката. Скоростта на проводимост на десния перонеален нерв на тибията показва демиелинизация. Имаше сигнификантна разлика в скоростта на проводимост между левия и десния крак.

Клиничен случай

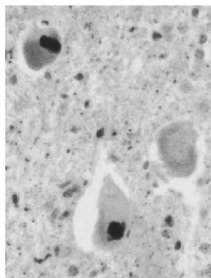
- Моторна активация на воларната дистална част на крака липсваше, а проксимално намаля. Евокирани моторни отговори липсваха при стимулиране на краката, включително и тибialis anterior. Налице бе значима асиметрия между тестваната двигателна проводимост на десния медианус (29 м / сек) и тази на улнарния нерв (47 м / сек). Няма доказателства за блок в провеждането.

Клиничен случай

- Допълнителните лабораторни резултати при този пациент не установиха причина за неговите невропатии. Пълната кръвна картина и метаболитния профил бяха в нормални граници, както и изследвания на функцията на щитовидната жлеза и В12. Серумна електрофореза PSA и урина за тежки метали бяха в норма. Липсваха антитела за Лаймска болест и човешки имунодефицитен вирус, както и за култури Campylobacter jejuni. Цереброспиналният протеин бе повишен (73 mg / dl; при норма ≤ 45). Клетки в ликвора не се откриха.

Клиничен случай

Бе направен преглед пост мортем. Имаше загуба на предни рогови клетки, някои от които с ubiquitin положителни включения, и свързаните с тях астроцити на предните рога се по цялата дължина на гръбначния мозък. Трактус кортикоспиналис на медулата бе леко вакуолен. Двигателните ядра на мозъчния ствол и кората показаха леки дегенеративни промени. Нямахме данни за наличието на възпаление някъде по целия ход на нервите.



Клиничен случай

- Участъци от периферните нерви съдържаха загуба на нервни влакна, с обширна аксонална дегенерация. Окончателните диагнози от аутопсията са: гръбначния мозък показва обширна дегенерация на рогови клетки и трактати в съответствие с ALS и аксонална дегенерация на периферните нерви.

Дискусия

- Електродиагностичните проучвания при пациенти с ALS са от решаващо значение не само за подпомагане при диагностициране, но също така за подпомагане при предоставяне на информация, която може да бъде в съответствие с друго, потенциално лечимо, заболяване. Основно внимание тук ще бъде придобитата хронична демиелинизираща полиневропатия.

Дискусия

- Лечението на тези невропатии може да бъде скъпо и не е без риск. Изследвания, като например електродиагностичните които могат да предоставят обосновка на подобни процедури са важни. Нашият пациент бе третиран за хронична придобита демиелинизираща невропатия. Като се има предвид неизменно фаталния изход на ALS, лечение за хронична придобита демиелинизираща невропатия вероятно е оправдано.

Закljučения

- Този пациент е привидно уникален урок за нашите ограничения при вземането на решение при разграничаването между ALS и придобита, лечима невропатия. Внимателен подход към тези въпроси е важен поради сериозния характер на ALS и получените усложнения при лечението на такива пациенти.



Болест на Крон и пробиотици

Мария Аврамова¹, Кристиан Найденов¹, Иван Миндов¹, Татяна Влайкова²

¹-Студент по Медицина в Тракийски университет, гр. Стара Загора

²-Катедра Химия и биохимия, Медицински факултет при Тракийски университет, гр. Стара Загора

Въведение

Болестта на Крон е хронично заболяване на стомашно-чревния тракт. Тя се характеризира с трансмурално грануломатозно възпаление, което се изразява с промени по хода на червата, които са под формата на острови, с тенденция за образуване фистули. Причината е неизвестна, но се предполага че може да зависи от взаимодействието между генетично предразположение, фактори на околната среда и мукозният имунитет.

Въпреки че всяка част на храносмилателния тракт-от устата до ануса могат да бъдат засегнати, болестта на Крон, най-често се среща в терминалния илеум, илеоцекалната област на дебелото черво и аналната област. Симптомите са различни, но обикновено включват диария, коремна болка, загуба на тегло, кръв или слуз в изпражненията, перинеална болка, секреция и дразнене в резултат от анални фистули. (1)

Етиология

Същинската етиология на болестта на Крон остава неизвестна. Различни теории предполагат, че болестта е резултат от генетична предразположеност, регулаторни дефекти в имунна система и фактори на околната среда. Дефектите в имунната система на чревната лигавица са свързани главно с нарушена активност на Т-клетките. От факторите на околната среда се обвиняват тютюнопушене, хранителни навици и нарушият баланс на полезните и вредни бактерии в червата. В последно време се изолира *Mycobacterium avium paratuberculosis* от чревна тъкан на хора с болестта на Крон, което кара някои учени да предполагат, че тази бактерия може да се окаже инфекциозната причина за болестта на Крон. (1)



Що е то пробиотик?

"Пробиотиците са живи микроорганизми, които приети в достатъчно количество влияят здравословно на човешкия организъм". (Дефиниция приета от Международната здравна организация (WHO)).

Пробиотичните бактерии оказват положително въздействие върху организма на човека, като директно колонизират интестиналната мукоза и започват да произвеждат жизнено важни ензими и клетъчни биопродукти.

ROS и пробиотици

Реактивните кислородни съединения участват в различна степен във възпалителните реакции. Намалване на техните нива чрез използване на антиоксидантни ензими, като каталаза (CAT) или супероксид дисмутаза (SOD) може да бъде от полза при лечението на болестта на Крон. Млечнокиселите бактерии са идеални кандидати за набавянето на тези ензими в червата. *Lactobacillus casei* BL23 щамове, произвеждащи CAT или SOD, водят до по-бързо възстановяване на първоначалната загуба на тегло, повишена ензимна активност в червата и по-малка степен на възпаление на чревната лигавица в експериментални опити с животни. (4)

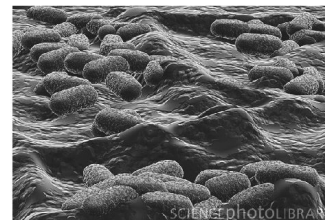
Saccharomyces boulardii за потискане на възпалителната реакция

Дрождите *Saccharomyces boulardii* (Sb) са пробиотици, които показват ефикасност в проучвания при пациенти с болест на Крон. Смята се, че микробните антигени подпомагат миграцията и мобилизирането на дендритните клетки (DC), което е от ключово значение за имунитета и толерантността при това заболяване. Те спомагат за инхибиране на Т клетъчната ко-стимулация, тъй като SbS значително намалява честотата на CD40-, CD80-и CD197 и намалява отделянето на тумор-некротичен фактор (TNF)- α и интерлевкин (IL) -6 и увеличаване на IL-8 и трансформиращ растежен фактор- β . По този начин Sb потиска възпалението и подпомага за възстановяването на епитела, които са основна цел на лечението на болестта на Крон. (2)



E. coli-AIEC у пациенти с болест на Крон

При пациенти с болестта на Крон е открито необичайно преобладаване на някои щамове *E. coli*. Повечето от тях са в състояние да прилепват и навлизат в чревните епителни клетки и да се възпроизвеждат в макрофагите. Тези щамове принадлежат към патогенната група *E. coli* определена, като AIEC (адхезивно-инвазивни *E. coli*). Процедури, насочени към изкореняване на тези патогенни щамове и заместването им с непатогенни бактерии, като пробиотичните, може да бъде от полза за лечението на болестта на Крон, като един новаторски подход. (3)



ЛИТЕРАТУРА:

- (1) Mills SC, von Roon AC, Tekkis PP, Orchard TR. Crohn's disease. Clin Evid (Online). 2011 Apr 27;2011
- (2) Thomas S, Metzke D, Schmitz J, Dörffel Y, Baumgart DC. Anti-inflammatory effects of *Saccharomyces boulardii* mediated by myeloid dendritic cells from patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011 Dec;301(6):G1083-92
- (3) Huebner C, Ding Y, Petermann I, Knapp C, Ferguson LR. The probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 reduces pathogen invasion and modulates cytokine expression in Caco-2 cells infected with Crohn's disease-associated *E. coli* LF82. *Appl Environ Microbiol*. 2011 Apr;77(7):2541-4
- (4) Use of superoxide dismutase and catalase producing lactic acid bacteria in TNBS induced Crohn's disease in mice. LeBlanc JG, del Carmen S, Miyoshi A, Azevedo V, Sesma F, Langella P, Bermúdez-Humarán LG, Watterlot L, Perdigon G, de Moreno de LeBlanc A. *J Biotechnol*. 2011 Feb 10;151(3):267-93

Тежко протичащ случай на болест на Крон с фатален изход при 16-годишен младеж

Р. Начова, д-р П. Гатева

- У нас е рядко срещано;
- Българските университетски центрове участват в международни проучвания целящи поддържането и стандартизирането на методиката на лечение на заболяните;
- Клиничната картина при болест на Crohn е разнообразна в зависимост от локализацията;
- Диагностиката се основава на изключване на други потенциални причини за възникването на симптомите;

- Първи метод на изследване – ендоскопия (сигмоидоскопия и колоноскопия);
- Лечението при болестта на Crohn цели овладяването на симптомите и контрол на възпалението, подобряване качеството на живот и забавяне появата на рецидив след оперативна интервенция. Обикновено, включва медикаменти или, в някои случаи, операция.

Случаят на 16-годишен младеж

23.05.2008г.

- Силни болки в поясна област вследствие физическо натоварване;
- Трудно подвижен;
- Без ефект от болкоуспокояващите (НПВС) в продължение на 4-ри дни.

26.05.2008г. - постъпва за контролни изследвания и лечение.

От статуса:

- Увредено общо състояние;
- Гъшингонден фасиес;
- Акне по гърдите и лицето;
- Лекостепенна палматорна болезненост по хода на colon ascendens;
- Перианална област – без патологични отклонения.

Консултации с:

- С детски ревматолог – „съмнение за дископатия“;
- С детски неврохирург.

След обсъждане детето е прието с основна диагноза Болест на Крон

Болест на Крон

Inflammatory bowel disease (IBD)
Ileum portion of small intestine
Cecum portion of large intestine

- Хронично рецидивиращо възпаление на стомашно-чревния тракт (СЧТ) с грануломатозен характер, което обхваща повърхностните и по-дълбоко разположените му слоеве;
- Най-често засяга ниските части на тънкото черво и по-конкретно илео-цекалната зона.
- Засяга средно 50/100 000 души население в световен мащаб;
- Честота - варира в различните географски райони;
- Двата пола са еднакво засегнати;

Morbus Crohn

Ulcerative colitis

at a glance

Ulcerative colitis and Crohn's disease

	Първа 08.08.2005г.	Втора 10.04.2008г.	Трета 08.05.2008г.
Причина	<ul style="list-style-type: none"> Хронична диария; Фрактурирани зъби; Двустрани ректоргия; Отслабване на тяло с 4кг; Желязодефицитна анемия. 	<ul style="list-style-type: none"> Болки в периналната област; Бъбна едвоица фурури; Ректоргия; Фебрилит (от 1м). 	<ul style="list-style-type: none"> Шок – проследяване на състоянието и адаптиране на лечението; Установено – подобрение: една зъба в устната кухина, болки в коленните стави, лекостепенна болезненост в епигастриума.
Кръвна картина	<p>RBC - 5.07 хил. Hb - 105 g/l HCT - 34% MCV - 88 fl PLT - 507 000 Fe 7.7 µmol/l СУЕ - 24 mm СРР - 3.0 (0.5) IgA 6.84 (2.84) IgG - 10.84 (18.10)</p>	<p>RBC - 5.50 хил. Hb - 112 g/l HCT - 36.1 % MCV - 66 fl PLT - 537 000 Fe 2.7 µmol/l СУЕ - 10 mm СРР - 97.1 mg/l Leu - 18.5 хил. IgA 5.84 (2.84) IgG - 10.84 (18.10)</p>	<p>RBC - 5.87 хил (5.84 хил.) Hb - 134 g/l (127 g/l) HCT - 42.8% (41.3 %) MCV - 75 fl (70 fl) PLT - 288 000 (707 000) СУЕ - 5 mm (7 mm) СРР - 4.1 mg/l (2.9 mg/l) Leu - 19.5 хил (28.1 хил.)</p>
Изследвания	Сигмоидоскопия колоноскопия; хистология.	Ендоскопия; Хистология; Урина; Анден секрет; Микробиология на изпражнения; ЕКО коремни органи; Рентгенография на gastric и duodenum с проследяване на пясък.	Урина; ЕКО на коремни органи.

Назначено лечение по схема:

- > по отношение на основното заболяване: Methylprednisolon 28 +4 mg; Imural 75 mg; Hagyl 500 mg; Cortisone - 28mg/d; витамини.
- > по отношение на силните болки, лекуван с: analgin, fentanil, domicon (midazolam), dynastat (parecoxibe) еднократно, dupalac (lactulose) и bisalac (bisaodyl), поради запек.

Фаталният край:

28.05.08 -> сутрин – подобро състояние. Желание за изписване.
Липса на дефекация -> вкл. Дуфалак и бисалак супозитория;

28.05.08 -> 13:00 – ефикасно приложен placebo 10 ml, поради болки лумбалната област;

28.05.08 -> 15:30 – поява на „сини петна“ в поясна област, предизвикани от хеморагични. Назначена ПНК. PLT – 116 000; Hb 144; HCT 48%; RH – 120000; инфиделин. Олаквания от главоболие;

28.05.08 -> 23:00 – коремни болки, тежки в епигастриума, лезивни при изследване на лева кръв. Засилване на хеморагичния образ, биологично налягане, болели на нитоксикация. Преведен в Интензивния сектор на болницата;

28.05.08 -> 00:30 – след телефонна консултация се взима решение за трансфер му в Детска хирургия „Пирогов“ с цел прием в Хирургично отделение;

НО... Смертта настъпва в Детска шокова зала на 29.05.08г. около 2:30 и 3:00

1. Правилно ли е провеждано лечението на младежа?
2. Възможно ли е при предприемане на по-ранна хирургическа интервенция да се спаси животът му?

3. Проявена ли е небрежност и самонадеяност от страна на лекарите, свързани с лечението на болния и свързани ли са те със смъртния му изход?

Сравнителна характеристика

Салофалк 500		Болест на Крон		Улцерозен колит	
		Остро състояние	Остро състояние	Предотвратяване на рецидив /продължително лечение/	
Месалазин /активно вещество/		1.5-4.5 g	1.5 g-3.0 g	1,5 g	
Salofalk® 250 mg стомашно- устойчиви таблетки		3 x 2 до 3 x 6	3 x 2 до 3 x 4	3 x 2	

ЛЕЧЕНИЕ

- ❖ Sulfasalazine 3 – 5 g/d, разделен на 3 – 4 приема;
- ❖ Mesalazine в доза 2 – 4 g/d
- ❖ Methronidazole 10 – 20 mg/kg/d или 1 – 1.5 g/d
 - в комбо с Ciprofloxacin -> при перинална болест
- ❖ Ciprofloxacin
 - повлиява йеюноилеита, наблюдаван при бактериален свръхрастеж;
- ❖ Prednisone 0.5 – 1 mg/kg/d или Methylprednisolon 0.5 – 1 mg/kg/d.
 - кортикостероиди
 - за умеренотезка и тежка болест



- ❖ Azathioprine
 - при разпространена болест и резистентност към кортикостероидното лечение
- ❖ Budesonide в доза 9 mg/d
 - повлиява добре активна болест на Крон с илеоколично засягане
- ❖ Infliximab, моноклонално анти тяло A2
 - c/у tumor necrosis factor-б (TNF-б)
 - добър ефект в/у фистулите.

Цел.

Овладяване на симптомите и контрол на възпалението, подобряване качеството на живот и забавяне появата на рецидив след оперативна интервенция. Провежда се в стационар.



Болните с тежката форма на болестта на Крон трябва да бъдат хоспитализирани
 Извършват се спешни изследвания за изключване на обструкция или абсцес.
 При доказан абсцес (абдоминална ехография, КАТ) болният се консултира с хирург за оперативно решение. Прилагат се широкоспектърни антибиотици (Rocefim 2g/d).
 След изключване на абсцес се прилагат парентерално кортикостероиди (Methylprednisolon 40 – 60 mg/d), коригират се електролитните нарушения.

Вродена чревна малротация при дете

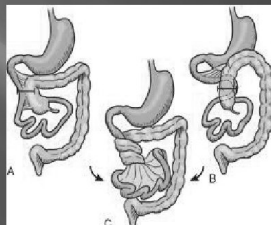
Н. Николов

Чревна малротация

- При 25-40% от децата диагнозата се поставя през първата седмица от живота
- При 50-60% през първия месец
- При 75-90% през първата година
- Съотношение момчета : момичета е 1: 1

Патогенеза

- Цекумът се разполага в горната дясна част на коремната кухина
- Образуват се бридове (на Ladd) между него и гънкото черво
- Усложнения:
 - Волвулус
 - Интестинална обструкция

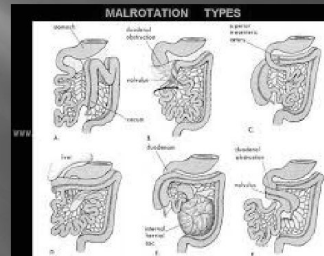


Клинични прояви

- Повръщане на жлъчка
- Липса на дефекация
- Учестена сърдечна дейност
- Учестено дишане и др
- Абдоминална болка
- Балоране на корема
- Свиване на крачетата

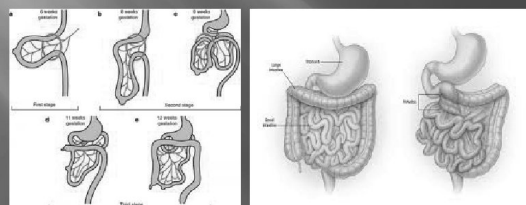
Чревна малротация

- Нарушена ротация и фиксация на първичното черво
- Честота 1:6000
- Клинична изява – най-често през първия месец от живота



Патогенеза

- 5 г.с. – първичното черво излиза в пъпната връв
- 10 г.с. – червото се връща в коремната кухина и се ротира два пъти
- При нарушена ротация и фиксация настъпва малротация



Асоциирани аномалии

- При 30% от децата с чревна малротация се наблюдават и други вродени малформации
- Нарушения в ГИТ
 - Сърдечни
 - Слезка
 - Черен дроб

Клиничен случай. Анамнеза

- В Клиниката по Детска хирургия постъпи по спешност момиче на 2 месеца ;
- От раждането повръща обилно, наддало е 500 гр. за 1 месец;
- От 3 дни повръща след всяко нахранване материи жълто - зеленикави на цвят;
- Изхожда се рядко и оскъдно.

Обективно състояние

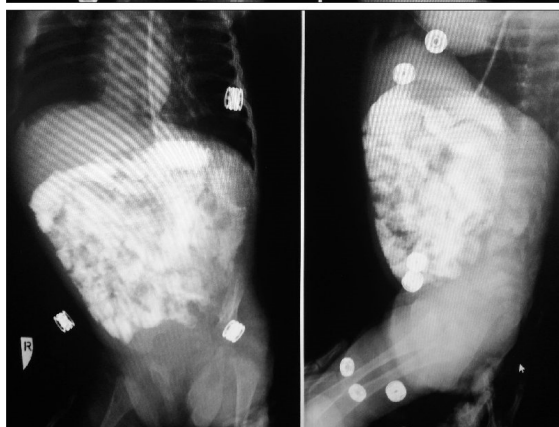
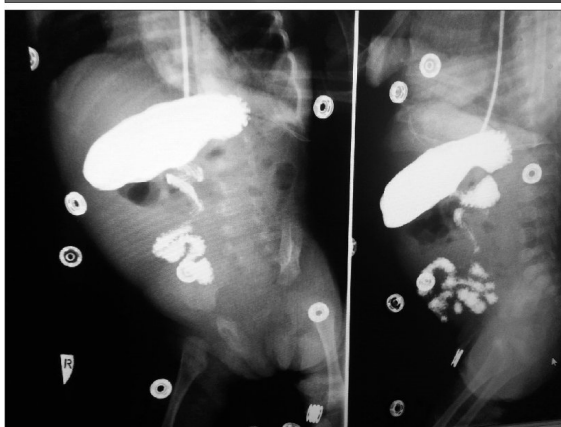
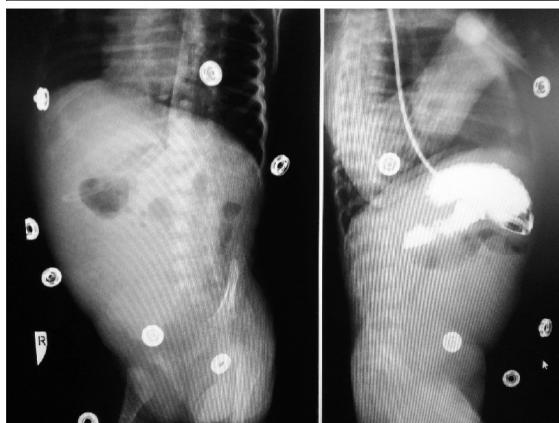
- Дете на видима възраст 2 месеца в задоволително общо състояние.
- Правилно телосложение и конфигурация на глава и шия. Бледи кожа и видими лигавици. Лимфни възли – неувеличени.
- Двете гръдни половини вземат еднакво участие в дишането. Ясен белодробен тон двустранно. Чисто везикуларно дишане без хрипове.
- Сърдечна дейност – ритмична, нормофреквентна.

Обективно състояние

- Корем: умерено балониран в епигастриум. Налична видима стомашна перисталтика.
- Корем – мек, позволява дълбока палпация без органомегалия. Без данни за перитонеално дразнене. Не се палпира олива. Черен дроб и слезка не се палпират.
- На аускултация – вяла перисталтика, на моменти усилена.

Ро изследване с контрастна материя – пасаж на ГИТ

- Стомах – с резки очертания и запазен капацитет, хоризонтално разположен с впечатление за лежестепенно волвиране. При промяна в странично положение на тялото пилорът пропусна к.м. дистално. Частично препятствие вероятно от притискане отвън на вертикалната част на дуоденума. Преодоля се на 1ч.30мин. след началото на изследването. К.м. се представя по хода на чревните бримки.



ОПЕРАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ

- Горси трансверзални разрез – при отваряне на перитонеума – хилозна течност
- Ревия на ГИТ – дилатиран стомах и дуоденум, видими лимфни съдове по мезентериума на червата тип "коледно дърво", общ мезентериум с малротация, волвулус на радиус мезентерии на 360° наличие хиперфиксационни бримкове, водещи до значителна обструкция на дуоденума и червата.
- Дебриданг, деволвация, проследяване на проходимостта на ГИТ и лаваж на коремната кухина.
- Обратно затваряне на оперативната рана



ОПЕРАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ



ОПЕРАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ



ОПЕРАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ



ОПЕРАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ



СЛЕДОПЕРАТИВЕН ПЕРИОД

- Гладко излезе от анестезия
- Възстановен пасаж
- Захранено постепенно с нарастващи количества мляко
- Наддава на тегло
- Изписва се в дома с дадени препоръки

СЛЕДОПЕРАТИВЕН ПЕРИОД



Редките болести през погледа на студентите по медицина

Е. Христова, Д. Димитрова

Редки или не?

- Темата за редките болести винаги ще бъде актуална. Макар и редки, тези заболявания представляват сериозен социален проблем.
- Истина е, че хората, които са засегнати от тях са малко на брой на фона на общата популация.
- Факт е също така обаче, че тези болести оказват огромно влияние не само върху самия болен, но и върху неговите близки.
- Грижите за хората с редки заболявания са трудни, изискват постоянност и търпение, съпричастност.
- Лечението е скъпо, а финансите, отделани от държавата – твърде недостатъчни.

АНКЕТНА КАРТА (I)

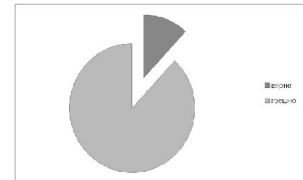
АНКЕТНА КАРТА (II)

- Студентите по медицина като бъдещи лекари са тези, в чиито ръце ще бъдат здравето и живота на пациентите с редки заболявания. Те са тези, които ще трябва да диагностицират тези редки заболявания, да назначават правилната терапия, да се стараят да подобрят максимално качеството на живот на тези хора, да бъдат съпричастни към болните и техните семейства...
- През месец април 2013 година беше проведено анкетно проучване от Асоциацията на Студентите Медици град Пловдив (АСМ - Пловдив) съвместно с Информационен Център за Редки Болести и Лекарства Сираци (ИЦРБЛС).

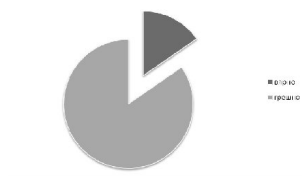
АНКЕТНА КАРТА (III)

- Целта на анкетиратото е именно да проучи мнението и информираността на студентите по медицина на тема " редки болести" – както е " рядка болест", какъв е приблизително броят на хората в България, засегнати от редки болести, какви са методите на специфична профилактика при тях...
- На въпросите отговориха студенти по медицина от всичките 6 медицински университета в България в градовете Пловдив, София, Варна, Плевен, Стара Загора.
- Анкетираните студенти са на възраст (с малки изключения) между 19-24 години, от 1 до 6 курс.
- Анкетната карта е попълнена от студенти държавна поръчка, както и такива, които заплащат самостоятелно обучението си.
- Анкетата е анонимна!

- Впечатление прави фактът, че малък процент от анкетираните студенти по медицина знаят заболявания с каква честота се считат за редки в Европа...



- Малко от студентите са отговорили правилно и на въпроса какъв е приблизително броят на хората в България, засегнати от редки заболявания.



- На въпроса " Имали ли сте досег до пациент с рядка болест", по-голямата част от анкетираните отговарят с "НЕ".
- Останалите участници в анкета са срещали пациенти с редки заболявания като *муковисцидоза, саркоидоза, акромегалия, болест на Крон, болест на Гоше*.
- От тези отговори следва да се направи заключение за необходимостта от семинари и лекции за студенти с участието на пациентни. Важно е бъдещите медици да имат опит и достатъчно увереност в знанията си относно редките болести.

Важно за нас е мнението на студентите относно това какво може да се направи, за да се подобрят:

✓ **Знанията и уменията на лекарите, както и студентите по медицина**

Тук масовото мнение сочи, че е необходимо да се организират повече конференции, семинари и курсове за лекари и студентите, свързани с редките болести, тяхната диагностика и лечение.

Студентите изразяват желание за повече лекции на тази тема, наличие на учебници и помагала, които да обогатят знанията им, както и на допълнително обучение в рамките на учебната програма по време на следването.

✓ **Качеството на обслужване на пациентите с редки заболявания**

Анкетираните са на мнение, че е нужно да има повече специалисти извън столицата, достъпът до лекарства да е по-лесен, и най-вече – да се отделят повече пари от управляващите за лечение на пациентите с редки заболявания.

✓ **Информираността и подкрепата на обществото**

Главна роля за повишаване информираността и подкрепата на обществото се дава на медиите, в това число и интернет като средство за масова комуникация, организирането на кампании, раздаването на брошури сред населението.

Особености на интердисциплинарното наблюдение на пациенти със синдром на Turner въз основа на избрани казуистики

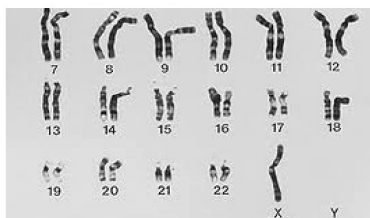
Б. Стоилов, доц. И. Стоева,
д-р Д. Авджиева

Синдром на Търнър (ТС)- бройна гонозомна аномалия (XO)

- Честота 1/3000 -1/5000
- Ключ към диагнозата в неонаталния период:
- Форми:
 - Класическа(45,X)
 - Некласически
 - мозаицизъм (45,X 46,XX)
 - парциална монозомия- (46XdelXp)
- лимфедема (отоци) на краката и/или ръцете
- дисморфичен фациес
- птеригиум коли

Диагноза: Класическа форма на ТС

Примерна кариограма на пациент с ТС



genetodisorders7.wikispaces.com

Фенотип-при деца

- Нисък ръст!
- къса шия
- ниско окосмяване
- хипертелоризъм
- антимоногоидни очни цепки
- нископоставени уши
- щитовиден гръден кош
- валгитет в лакътните стави



InsideSurgery.com

genetodisorders7.wikispaces.com

Фенотип-при деца



genetodisorders7.wikispaces.com

- Къса 4та и 5та метакарпална кост
- Готическо небце

При ТС могат да бъдат засегнати почти всички органи и системи → интердисциплинарен подход!

- Репродуктивни нарушения-запазената фертилност зависи от формата
- Болести на щитовидната жлеза-33%
- Бъбречни абнормалности-30%
- Сърдечно-съдови малформации-17%
- Диабет
- Лимфна система
- Слухо-проводни нарушения
- Офталмологични нарушения
- Кожни прояви
- Психосоциални
- ./Умствено изоставане-2-4% (ring chromosome)./
- Скелетни малформации

Клиничен случай 1: Н.В.С., 14г.

Анамнеза

- Бременност-втора патологично протекла бременност, 2 седмици преди термин, тегло 2700 г
- Оток по дланите и стъпалата
- Фамилна анамнеза:
 - Артериална хипертония по двете линии
 - Баба с киста на щитовидната жлеза
 - Майка с аутоимунен тиреоидит на Хашимото, диагностициран след този на дъщерята



Клиничен случай 1: Н.В.С.,
Клиника

В неонаталния период:

На 3 месечна възраст:

- оточни стъпала и длани
- дисморфичен фациес
- къса шия
- ниско окосмяване
- хипопластични и екскавиран нокти
- хипертелоризъм
- антимоногоидни очни цепки
- нископоставени уши
- високо небце
- хипертрихоза
- щитовиден гръден кош.

**Клиничен случай 1: Н.В.С.,
Диагноза- 2 месечна възраст**

- Насочващо в неонаталния период- дисморфичен лицес и оточни стъпала и длани
- Кариограма – 45,X; монозомия X-класическа форма на ТС

Клиничен случай 1: Н.В.С.,14г. Съпътстващи заболявания

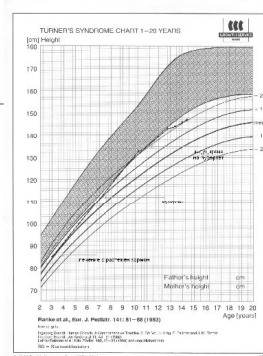
- Автоимунен тиреоидит-9годишна възраст
- Данни за звукопроводни нарушения от аудиограмата
- Повишени стойности на ФСХ и ЛХ на 12г

Клиничен случай 1: Н.В.С.,14г. Лечение

- На 3г е започнато лечение с РХ (Genotropin)
- На 7г -L-thyroxin-6 дни по 50мкг и 1 ден- 25мкг.,предвид увеличаващия се обем на щитовидната жлеза
- На 11г е започната индукция на пубертета с Естрогенен препарат-System

Клиничен случай 1: Н.В.С.,14г. Растежни криви

Ефектът от растежния Хормон е забележим



Клиничен случай 2: С.С.Д.,20г.

Анамнеза

- Бременност-първа, нормална, 39 г.с, тегло 2300г
- Родителите са забелязали изоставане в растежа на 8 години
- Фамилна анамнеза:
 - алергични реакции (баща)
 - Артериална хипертония (дядовци по бащина и майчина линия)
- Нормални жалони на НПР

Клиничен случай 2: С.С.Д., Клиника-еволюция

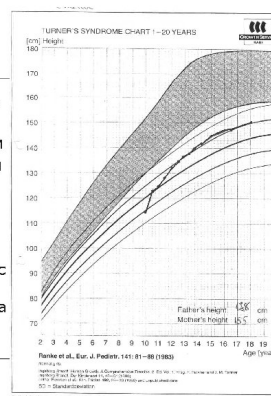
- На 7 години – доказан ЮХА-очна форма;Загуба на зрение с едното око
- На 8 годишна възраст- нисък ръст,забелязан от родителите
- Дисморфични стигми,характерни за ТС,установени при консултация с педиатър-ендокринолог същата година
- При изключване на съпътстващи заболявания при ТС са установени:
 - Нормален глюкозен толеранс
 - УЗ данни за тиреоидит на Хашимото на фона на еутироидно състояние
 - Нормална ЕХОКГ и холтер АН
 - Лека дилатация на пиелокаликсната система

**Клиничен случай 2: С.С.Д.,
Лечение**


- На 9 години е започнато заместително лечение с L-thyroxin, поради нарастващи нива на ТСХ
- На 10 години-старт на лечение с растежен; хормон (Genotropin) при доказана фаза на ремисия на ЮХА при ръст 114.5 см
 - Ръст майка: 155см (SDS=-1.61)
 - Ръст баща: 178см(SDS=0.14)
 - Среднородителски ръст: 166.5см(SDS=-0.91)
- На 15 години е започнато лечение с Естроген с цел индуциране на пубертет

**Клиничен случай 2:
С.С.Д.,
Проследяване**

- Лечението с РХ дава добри резултати:
 - Растеж от 10 до 12-15.6см
 - Растеж от 12 до 18г -16см
 - Прицелна височина-160 см(SDS=-0.75)-не е достигната
- От началото на лечението с thyroxin до момента е постигнат добър контрол на нивата на тиреоидните хормони и ТСХ



4-ТА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ
1-ВА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ ЗА СТУДЕНТИ ПО МЕДИЦИНА

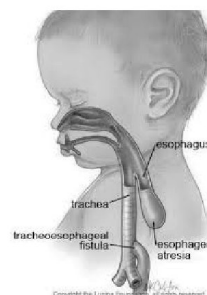
<p style="text-align: center;">Проследяване</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Пациентката расте над среднородителската норма за ТС (+1SD) <input type="checkbox"/> Растежната скорост:<ul style="list-style-type: none">■ В периода 12-14г. е на 50ти перцентил■ Между 15-16г се покачва до 75ти перцентил■ До 18г достига 97ми перцентил <input type="checkbox"/> Пациентката расте над среднородителската норма за ТС (+1SD), но под 3ти перцентил за общата популация и далеч под генетичния си потенциал <input type="checkbox"/> Актуален ръст: 150см <hr/>	<p style="text-align: center;">Изводи</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Значение на своевременната диагноза при хронично мултисистемно заболяване<input type="checkbox"/> Нисък ръст при момичета изисква изключване на ТС чрез кариограма<input type="checkbox"/> Мултидисциплинарен екип при диагнозата и лечението е задължително<input type="checkbox"/> Особен проблем е проследяването след навършване на пълнолетие<input type="checkbox"/> Необходимост от пациентска организация и експертни центрове<input type="checkbox"/> Повишено медицинско и обществено внимание към пълноценната социална интеграция на пациентите с ТС и техните семейства <hr/>
<p style="text-align: center;">БЛАГОДАРЯ!</p> <hr/> <p>С благодарност към екипите на клиниката по Генетика и скрининг лабораторията към СБАЛДБ-София</p> <hr/>	

Езофагеална атрезия

М. Мечкарова

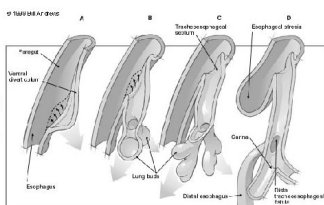
Атрезия на хранопровода

- ▣ Непълно развитие на хранопровода
- ▣ Фистула между хранопровод и трахея (вариации)
- ▣ Честота 1:3500-4000 раждания



Ембриология

- ▣ 4-5 г.с.
- ▣ Трахеята формира дивертикул на първичния фаринкс
- ▣ Непълно разделяне на трахеоезофагелния септум с формиране на конкурентна фистула

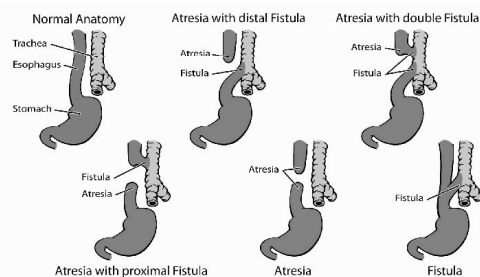


Патология

Пълно или частично прекъсване на хранопровода
Анатомични вариации на ЕА с/без Т-Е фистула:

- ▣ проксимална А с дистална Ф (най-често)
- ▣ изолирана ЕА
- ▣ Изолирана фистула (Н-тип)
- ▣ ЕА със своя фистула
- ▣ проксимална Ф с дистална А

Вариации:



Асоциирани аномалии

Открити в около 50% от случаите

- ▣ Сърдечни пороци
- ▣ Аномалии на двигателния апарат
- ▣ Аномалии на уринарния тракт
- ▣ Аноректални малформации

Клинични прояви

- ▣ Недоносени
- ▣ Съчетани аномалии

Симптоматика:

- ▣ Хидрамнион
- ▣ Обилна саливация – пенести материи
- ▣ Пристъпи на диспнея и цианоза

Диагноза

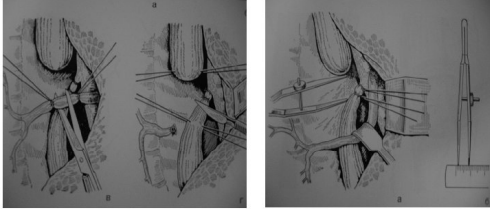
Пренатална диагноза – газов мехур в областта на стомаха и проксималния езофаг

Постнатална диагноза:

- ▣ Клинични симптоми
- ▣ Висок стоп при сондиране – проба на Елефант
- ▣ Газова колекция в проксимален езофаг
- ▣ Въздушна колекция в стомах и черва (дистална фистула)
- ▣ Контрастиране на слепия проксимален отдел на езофага – водоразтворим контраст

Лечение

Ликвидиране на фистулата и възстановяване проходимостта на хранопровода.

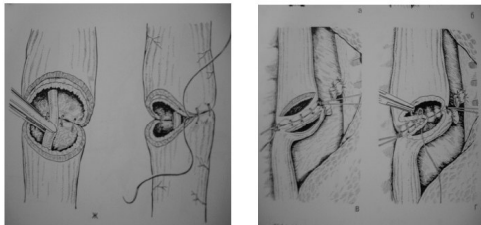


Лечение

Предоперативно: Аспирация на проксималния сегмент, парентерална терапия, антибиотици, кислород

Оперативно: торакотомия десностранна едноетапна анастомоза или при голямо разстояние – > 1,5 см. - гастростома с отложена анастомоза, стомашна репозиция или пластика с дебело черво

Анастомоза



Усложнения

- Инсуфициенция
- Стриктура
- Реканализация на фистулата
- Гастро-езофагеален рефлукс

Стеноза



ГЕР



Клиничен случай Анамнеза:

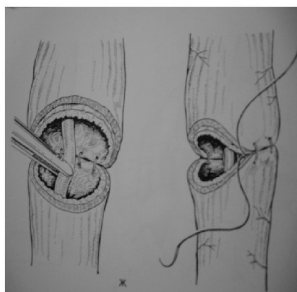
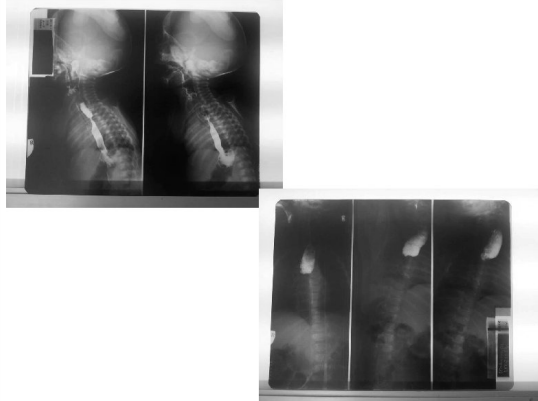
- 18.10.2011г.
- Новородено от трета, лошо наблюдавана бременност, родено в 35 г.с. по нормален механизъм с Т 1750г и Р 40 см.
- При раждането с оскъдни бели пенести материи от устата. При опит за поставяне на стомашна сонда, същата влиза на 9 см от венечния ръб.
- Белези на лека към умерена дихателна недостатъчност

Клиничен случай Обективно състояние:

- Новородено на 13 часа, белези на недоносеност; мургаво-розова кожа, слабо представена подкожна м.т.
- Правилна конфигурация на главата, фонтанела 1/1см.
- Симетричен г.к. , везикуларно дишане без хрипове.
- ССС-ритмична сърд. Дейност, ясни тонове, без шумове
- Корем – респираторно подвижен, мек, вяла перисталтика

Изследвания

- Рентгенография на бял дроб и корем в право положение: разгънати белодробни половини, к.д.с. - свободни, диафрагми с гладки и резки очертания; сърце - в границите на нормата.
- В абдомена се набелязва наличие на въздушен мехур и нормално количество газ по хода на чревните бримки.



СЛЕДОПЕРАТИВЕН ПЕРИОД

- ▣ Гладко излезе от анестезия
- ▣ Захранено постепенно с нарастващи количества мляко
- ▣ Наддава на тегло
- ▣ Изписва се в дома с дадени препоръки