

ДВАНАДЕСЕТА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ

10-11 септември 2021 г.
Виртуален Конгресен Център



СБОРНИК С ПРЕЗЕНТАЦИИ И ПОСТЕРИ

С ПОДКРЕПАТА НА:



Платинен спонсор



Платинен спонсор



Платинен спонсор



Платинен спонсор



Платинен спонсор



Златен спонсор



Златен спонсор



Бронзов спонсор



Спонсор научна сесия

ДВАНАДЕСЕТА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ

Виртуален Конгресен Център

10-11 септември 2021 г.

С подкрепата на:



Платинен спонсор



Платинен спонсор



Платинен спонсор



Платинен спонсор



Платинен спонсор



Златен спонсор



Златен спонсор



Бронзов спонсор



Спонсор научна сесия

ISSN 1314-3581

- Приложение към „Редки болести и лекарства сираци“ (Юни 2021, брой 2, година XII).
- Сборникът се издава от Българска Асоциация за Промоция на Образование и Наука (БАПОН).

БАПОН

4017 Пловдив, ул. „Братя Свещарови“ 4

e-mail: info@raredis.org

тел./факс: 032 57 57 97

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

БАПОН 2021 © Всички права запазени

ОРГАНИЗАЦИОНЕН КОМИТЕТ

проф. д-р Румен Стефанов	д-р Лиляна Грозданова
доц. Цонка Митева	д-р Елеонора Христова
доц. Весела Стефанова	д-р Елена Митова
доц. Георги Искров	Стефан Стефанов
Владимир Томов	Евелина Ръжева
д-р Георги Стефанов	Елена Полякова
д-р Радостина Симеонова	Михаил Прохоров
д-р Иван Чиртъков	

НАУЧЕН КОМИТЕТ

акад. Иван Миланов	доц. Анна Попова
проф. Ивайло Търнев	доц. Александър Оскар
проф. Пенка Атанасова	доц. Гергана Петрова
проф. Рагка Тинчева	доц. Светлан Дерменджиев
проф. Савина Хаджигекова	доц. Веселина Горанова
проф. Силвия Черникова	доц. Ася Консулова
проф. Нина Гочева	доц. Мариела Генева-Попова
проф. Виолета Йотова	доц. Анета Иванова
проф. Тройчо Троев	доц. Снежина Кандиларова
проф. Валерия Калева	д-р Невяна Велева
проф. Емил Паскалев	д-р Христина Христозова
проф. Людмила Матева	д-р Айча Заралиева
проф. Мариана Мурджева	д-р Мила Байчева
проф. Елисавета Наумова	д-р Десислава Кателиева
доц. Трифон Червенков	



Уважаеми колеги и приятели,

Пред Вас е сборникът с постери и презентации от 12-та Национална конференция за редки болести и лекарства сираци.

За дванадесета поредна година водещи медицински специалисти, пациенти, студенти по медицина и представители на индустрията се събраха да представят и обсъдят новостите и актуалните тенденции в диагностиката, лечението и проследяването на редките болести и достъпа до иновации в областта на редките заболявания и лекарствата сираци. В контекста на глобална пандемия, 12-та Национална конференция за редки болести и лекарства сираци се проведе дистанционно онлайн на сайта на Виртуалният Конгресен Център. Над 80 интерактивни материала и видеа, бяха представени на Виртуалните щандове на Института по редки болести, Национален алианс на хората с редки болести и нашите партньори. Виртуалният конгресен център на Института по редки болести предоставя различни възможности за общуване и взаимодействие между участниците преди, по време на и след конференцията.

Надявам се конференцията да е било едно полезно и приятно събитие за всички участници.

Благодаря Ви за Вашата подкрепа и участие в 12-та Национална конференция за редки болести и лекарства сираци. Бъдете здрави!

проф. д-р Румен Стефанов, гм
От името на Организационния комитет

Съдържание

ОТКРИВАНЕ	6
СЕСИЯ 1	11
СЕСИЯ 2	22
СЕСИЯ 3	36
СЕСИЯ 4	52
СЕСИЯ 5	66
СЕСИЯ 6	83
СЕСИЯ 7	94
СЕСИЯ 8	117
СЕСИЯ 9	123
ПОСТЕРНА СЕСИЯ	130

ОТКРИВАНЕ

- ▶ **Редките болести в България**
Р. Стефанов

- ▶ **Пациентското движение в контекста на динамичната**
епидемиологично-политическа обстановка
В. Томов

РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ ПРЕЗ 2021 Г.

Румен Стефанов

Виртуални събития – новото “нормално” днес




Отново заедно, отново виртуално!

Развитие на списание “Редки болести и лекарства сираци”

Редки
Болести и
Лекарства
Сираци

- 4 броя годишно
- Отворен достъп без такси за публикуване
- DOI номер на всяка публикация
- Индексиране в “Българска медицинска литература” и Google Наука

www.journal.raredis.org

12-та Национална конференция за редки болести и лекарства сираци

- 46 лектори в:
 - 1 пленарна откриваща сесия
 - 9 научни сесии
 - 8 спонсорирани научни сесии
- 44 научни лекции
- 29 научни постера

Приключили и публикувани собствени проучвания за 2021 г.

Редки
Болести и
Лекарства
Сираци

- Епидемиология на миастиения гравис в България
- Епидемиология на еозинофилната грануломатоза с полиангит в България
- Епидемиология на придобитата тромботична тромбоцитопенична пурпура в България
- Добри практики за рехабилитация и физиотерапия в амбулаторни условия след COVID-19 вирусна пневмония

12-та Национална конференция за редки болести и лекарства сираци

- **308 участници**
 - 207 медицински специалисти
 - 22 пациенти и пациентски представители
 - 42 студенти по медицина
 - 4 представители от здравни власти,
 - 3 представители на медии
 - 30 представители от индустрия

БЛАГОДАРИМ ВИ!

Пациентите с редки болести по време на пандемията с COVID-19

- Анкетно проучване на ИЦРБЛС през април 2020 г.
 - *“Като цяло животът ми слабо се промени, защото аз и без това изпитвах такива ограничения заради заболяването си. Единствено се тревожа за близките си.”*
- Дискусионен панел от лекари и пациенти през ноември 2020 г.
 - *Можем ли да подобрим процеса по диагностициране, проследяване и лечение на пациентите с редки болести в България по време на COVID-19 пандемия?*

Комисия по редки заболявания

- **Нови експертни центрове по редки заболявания**
 - СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ – други разстройства на обмяната на аминокиселините с разклонена верига
 - УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ – наследствена фамилна транстиретинова амилоидоза
 - УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“ – хемофилия, вродени коагулопатии, тромбоцитопении, тромбоцитопатии, редки анемии и други редки доброкачествени хематологични заболявания
- **Списък на редките заболявания в България**
 - Искане от МЗ за актуализирани епидемиологични данни при включване в Списъка

Нови европейски проекти с наше участие



- **Screen 4 Care – Shortening the path to rare disease diagnosis by using newborn genetic screening and digital technologies**

Комисия по редки заболявания

- **Обсъждане на промени в Наредба № 16 от 2014 г. за условията и реда за регистриране на редките заболявания и за експертните центрове и референтните мрежи за редки заболявания**
 - Разширяване състава на Комисията по редки заболявания
 - Оптимизиране процеса на допълване и изменение на Списъка на редките заболявания, установени в Република България
 - Регулиране статута на експертните центрове по редки заболявания, в частност възможността за удължаване или отказ от обозначение

Нови европейски проекти с наше участие

- **Водещи партньори в Screen 4 Care**
- **Академия:** Университет – Ферара, Гьотингентски университет, Бернски университет, Институт „Макс Планк“, Университет – Упсала, Университет на Южна Дания, Университетски колеж – Дъблин, Университет – Сиена, Карлов университет в Прага и др.
- **Клинични центрове:** Болница Bambino Gesù (Рим), Болница Charite (Берлин), Университетска болница Бон и др.
- **Пациентски организации:** Eurordis и др.
- **Индустрия:** Pfizer, Novartis, Takeda, Lysogene, Illumina, Roche, Novo Nordisk, Sanofi и др.

Към регламент на ЕС за ОЗТ?

- Напредък в преговорите между Европейския парламент и Съвета на ЕС относно обхвата и съдържанието на бъдещия регламент на ЕС за ОЗТ



Благодаря за вниманието!

stefanov@raredis.org

Към регламент на ЕС за ОЗТ?

- Създаване на координационна група с представители от всяка страна – членка на ЕС
- Изготвяне на съвместни досиета за клинична оценка на нови здравни технологии
- Задължение на страните членки да докладват как съвместните досиета са включени и отразени в ОЗТ решенията на национално ниво

ПАЦИЕНТСКОТО ДВИЖЕНИЕ В КОНТЕКСТА НА ДИНАМИЧНАТА ЕПИДЕМОЛОГИЧНО-ПОЛИТИЧЕСКА ОБСТАНОВКА

Владимир Томов



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

КОМИСИЯ по РЕДКИ БОЛЕСТИ към МЗ по НАРЕДБА №16

ИЗМИНАХА ПЪРВИТЕ ПЕТ ГОДИНИ ОТ НАЧАЛОТО НА ЗАСЕДАНИЯТА ИДЕНТИФИЦИРАНИ СА ЕКСПЕРТНИ ЦЕНТРОВЕ РЕГИСТЪРА ЗАПОЧНА СВОЯТА РАБОТА

ИМА У СЕЩАНИЕ ЗА ПРОМЯНА В ПАЦИЕНТСКИТЕ ГРУПИ

ЗАБОЛЯВАНИЯТА, С ДОКАЗАЛО СВОИТЕ КАЧЕСТВА РЕГИСТРИРАНО ЛЕЧЕНИЕ СА ОБХВАНАТИ И ОСВЕТЛЕНИ ОТ ЗДРАВНАТА СИСТЕМА, КАКТО И ПРЕДИ ЗАБОЛЯВАНИЯТА БЕЗ РЕГИСТРИРАНО ЛЕЧЕНИЕ СА ИЗВЪН СИСТЕМАТА, НЕ ПОПАДАТ В РЕГИСТРА НЕ СЕ ИЗПЪЛНЯВА ВАЖЕН ЕЛЕМЕНТ, ОСВЕТЛЯВАНЕ НА ЗАБОЛЯВАНИЯ БЕЗ ЛЕЧЕНИЕ – 95% ОТ РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ


ЗНАЧИТЕЛЕН БРОЙ ОТ ЗАБОЛЯВАНИЯТА СА ИЗВЪН ОФИЦИАЛНИЯ СПИСКЪ НА МЗ ВЪПРЕКИ ПОЛОЖИТЕЛНОТО СТАНОВИЩЕ НА КОМИСИЯТА ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

ОБЪБРАЗНО Е ВКЛЮЧВАНЕТО В РЕГИСТЪРА ПО РЕДА НА НАРЕДБА №7 С РЕГИСТРАЦИЯТА НА НОВИ ЛЕКАРСТВА

ТАЗИ ЗАВИСНОСТ ВРЕДИ НА ОСНОВНИЯ ПРИНЦИП ПО ОТНОШЕНИЕ НА ХОРАТА С РЕДКИ БОЛЕСТИ, РАВНОСТАВНОСТ

ОСМИ ЮНИ НА СРЕЩА В МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО ПОЛУЧИХМЕ УВЕРЕНИЕ, ЧЕ СПИСКЪ НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ ЩЕ БЪДЕ ОБНОВЕН, ОТ ТОГАВА ТЕЧЕ ОПРЕСЯВАНЕ НА ИНФОРМАЦИЯТА ПО ОТДЕЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

БЕЗ НОРМАТИВНИ ПРОМЕНИ И ДОБРА ВОЛЯ НА РЕГУЛАТОРА РАБОТАТА НА КОМИСИЯТА СЕ КОМПРОМЕТИРА




НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ДЕН НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ 28 ФЕВРУАРИ 2021г.

**ЧЕСТВАНИЯ
В ГРАДОВЕ И СЕЛА ИЗ ЦЯЛАТА СТРАНА**

14ти ПЪТ ОТБЕЛЯВАМЕ ДЕНЯ НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ

В градовете София, Пловдив, Варна, Плевен, Стара Загора, Русе, Бургас, Шумен, Кюстендил, Сандански, Велинград, Сливен, Радомир, Ракитово, Враца, Силистра, Харманли, Мартен и Хасково.




НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ЗАКОНОДАТЕЛНИ ИНИЦИАТИВИ

БЛАГОДАРЕНИЕ РАБОТАТА НА КОМИСИЯТА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ДЕЦА КЪМ НЗОК ИМА ВЪЗМОЖНОСТ

НОВИ МЕТОДИ НА ЛЕЧЕНИЕ ДА БЪДАТ ДОСТЪПНИ В СРАВНИТЕЛНО КРАТЪК СРОК

ПРОДЪЛЖАВА ДА СТОИ НА ДНЕВЕН РЕД ВЪПРОСА С ПРЕХОДА ДЕЦА-ВЪЗРАСТНИ ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ, ЛЕКУВАНИ ДО 18г. ПРЕКЪСВА ПРИ ДОСТИГАНЕ НА ЗРЕЛА ВЪЗРАСТ

ИМА ДОБРА ПРАКТИКА ПО ОТНОШЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С ОНКОЛОГИЧНИ И ОНКОХЕМАТОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

СПАСЯВАНЕТО НА ПАЦИЕНТИ С РАЗЛИЧНА ДИАГНОЗА БИ БИЛО ВЪЗМОЖНО СЛЕД ЗАКОНОДАТЕЛНА ИНИЦИАТИВА, НЕВЪЗМОЖНА В СИТУАЦИЯ НА ПАРЛАМЕНТАРНА КРИЗА



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ДЕН НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ 28 ФЕВРУАРИ 2021г.

**РАЗПРОСТРАНЕНИЕ НА ДЕЗИНФЕКТАНТИ И ПРЕДПАЗНИ МАСКИ
ПРЕСКОНФЕРЕНЦИЯ В УМБАЛ „А.ЛЕКСАНДРОВСКА“**

СОФИЯ
ПРЕСКОНФЕРЕНЦИЯ ИНИЦИАТОР И ВОДЕЩ ПРОФЕСОР ИВАЙЛО ТЪРНЕВ С ПРЕДСТАВЯНЕ НА ЦЕНТРОВЕТЕ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ, ТЕХНИТЕ ПОСТИЖЕНИЯ И ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА

РАЗПРОСТРАНЯВАНЕ НА ИНФОРМАЦИОННИ МАТЕРИАЛИ В ГРАДСКИЯ ТРАНСПОРТ В ГРАДОВЕТЕ ПЛОВДИВ, СТАРА ЗАГОРА, БУРГАС, ПЛЕВЕН, РУСЕ, ВРАЦА



МОЛЕБЕН В ЦЕНТРАЛНИТЕ ХРАМОВЕ – ОСНОВНО СЪБИТИЕ НА ИНИЦИАТИВИТЕ



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ВАКСИНИ И РЕДКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ЛОША ИНФОРМАЦИОННА СРЕДА – ОСНОВЕН ПРОБЛЕМ ПРИ ПРИЛАГАНЕТО

Млада лекарка си сложи ваксината на XXXXX и се озова винтенизмовото

Здрав и прав лекар умря след ваксинация с XXXXX

Още 23-ма души умряха след ваксиниране с XXXXX в Норвегия

Учени от Оксфорд спешно подготвят ваксина срещу новия щам

Директорът на Националния изследователски център по епидемиология и микробиология в Русия, който разработи ваксината XXXXX, Александър Гицбург, е посочил възможната причина за образуването на кръвни съсиреци след ваксинацията срещу коронавирус с препарата на XXXXX

80-годишна жена от Дания, която почина вследствие образуване на кръвен съсирек след имунизация с ваксината срещу коронавируса на XXXXX, е имала "изключително необичайни" симптоми, съобщава от Датската агенция по лекарствата, предаде "Ройтерс".

Академик Петрунов попари всички надежди за ваксина срещу COVID-19

ВАКСИНИТЕ СА ДОКАЗАЛИ СВОЯТА ПОЛЗА, ПО НЕ ТРЯБВА ДА НАРУШАВАМЕ ПРАВОТО НА СВОБОДЕН ИЗБОР

ПАЦИЕНТИТЕ ПРЕДИ ПРИЛАГАНЕ НА ВАКСИНА БИ ТРЯБВАЛО ДА СЕ КОНСУЛТИРАТ С ЛЕКУВАЩИЯ СЯ ЛЕКАР

ИЗГЪБВА РАЗЛИКА МЕЖДУ ПАЦИЕНТИ НА ТЕРАПИЯ И ПАЦИЕНТИ БЕЗ РЕГИСТРИРАНО ЛЕЧЕНИЕ



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

НАЦИОНАЛНА ПРОГРАМА ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

ПРЕЗ 2008г. БЪЛГАРИЯ ЗАСТАНА НАЧЕЛО В БОРБАТА С РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ С ПРИЕМАНЕТО НА НАЦИОНАЛНА ПРОГРАМА 2009-2013г.

ИНИЦИАТИВАТА БИ БИЛА ЕДИН ПОРЕДЕН ПРОВАЛ, АКО НЕ УСПЯХМЕ ДА НАПРАВИМ ЗАКОНОДАТЕЛНИ, НОРМАТИВНИ ПРОМЕНИ

ДОПЪЛНЕНИЕТО В ЗАКОНА ЗА ЗДРАВЕТО И СЪЗДАВАНЕТО НА НАРЕДБА №16 ДАВА ВЪЗМОЖНОСТ ЗА УСТОЙЧИВО РАЗВИТИЕ НА БОРБАТА С РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ

РЕГИСТЪР НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ И ИДЕНТИФИЦИРАНЕ НА ЕКСПЕРТНИ ЦЕНТРОВЕ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ СВЪРЗАНИ В НАЦИОНАЛНИ И ЕВРОПЕЙСКИ МРЕЖИ ДАВА ДОСТАТЪЧНИ ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ПРОГРЕС И НАДРАЖДАНЕ

КАКВОНИ ЛИСЦВА

НА ПЪРВО МЯСТО АДМИНИСТРАТИВНО ФИНАНСОВО КАПАЦИТЕТ ЗА РАБОТА НА СИСТЕМАТА НЕ ПО МАЛОВАЖНО Е ОРГАНИЗИРАНЕ НА МОНИТОРИНГ И ОЦЕНКА ПО ОТНОШЕНИЕ ИЗГРАЖДАНЕТО НА РЕГИСТЪРА И РАБОТАТА НА ЕКСПЕРТНИТЕ ЦЕНТРОВЕ

ДВАТА ЕЛЕМЕНТА БИХА МОГЛИ ДА ЗАЛЕГНАТ В ОСНОВАТА НА ВТОРА НАЦИОНАЛНА ПРОГРАМА ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

ПЪЛЪТ НА ПРОГРАМАТА МИНАВА ПРЕЗ МИНИСТЕРСКИ СЪВЕТ И ПАРЛАМЕНТ



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ДЪЛГООЧАКВАНОТО ЕЛЕКТРОННО ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ

ЕЛЕКТРОННОТО ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ В ЧАСТ ПОЛУЧАВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ ЧРЕЗ ПРОТОКОЛ ЗА ПРЕДИСВАНЕ НА ЛЕКАРСТВА ЗАПЛАЩАНИ ОТ НЗОК-РЗОК

2020г. МЗ ПРЕДСТАВИ ЕЛЕКТРОННАТА СИСТЕМА ЗА ОЦЕНКА НА ТРАЙНА НЕПЪРДОСЪБНОСТ

УВЕРИХА, ЧЕ ПРЕДСТОЙ ПРЕДСТАВЯНЕ НА СИСТЕМАТА ЗА ПРОТОКОЛИ КАСАЕЩЕ ЛЕКАРСТВА ЗА ДОМАШНО ЛЕЧЕНИЕ

ПАЦИЕНТИТЕ И ТЕХНИТЕ СЕМЕЙСТВА ПРОДЪЛЖАВАТ ДА ИЗПЪЛНЯВАТ КУРИЕРСКИ УСЛУГИ ЗА НЗОК

ЕЛЕКТРОННАТА РЕЦЕНТА НЕ ДАДЕ ОЧАКВАНИЯ РЕЗУЛТАТ – ОБЛЕКЧЕН ДОСТЪП ДО ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ

ПРАКТИЧЕСКИ, ОТ ЕДНА ТОЧКА НА ПАЦИЕНТИТЕ, СЕ ПЕСТИ ЕДИН ЛИСТ ХАРТИЯ

СНИМКАТА ПРЕДСТАВЯ ХОРА ЧАКАЩИ ЗА ПРОТОКОЛИ В ПАНДЕМИЧНА ОБСТАНОВКА





НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ПАНДЕМИЯТА ДОВЕДЕ ДО ПРОМЯНА В ПОЛИТИКАТА НА ФАРМАЦЕВТИЧНИТЕ КОМПАНИИ

ОСНОВЕН ПРОБЛЕМ ПРЕЗ ГОДИНИТЕ Е ОТКАЗ НА НИКОИ КОМПАНИИ ДА ПРИСЪСТВАТ НА БЪЛГАРСКИЯ ПАЗАР, ЕДИНСТВЕНО И САМО ПО КОМЕРСИАЛНИ ПРИЧИНИ

ПРОБЛЕМ ДО МОМЕНТА Е И ГЛОБАЛНАТА ПОЛИТИКА НА ПРИСЪСТВАЩИТЕ КОМПАНИИ , В СЛЕДСТВИЕ СЕ СТИГА ДО ОТКАЗ ЗА РЕГИСТРИРАНЕ ИЛИЛИ ИЗТЕЛЯНЕ НА РЕГИСТРИРАНИ ПРОДУКТИ

ОГРОМНИ ТРУДНОСТИ СРЕЩАТ И ТЕЗИ, КОИТО СА ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЛИЦА ИЗВЪН БЪЛГАРИЯ

ДО ПАНДЕМИЯТА ИЗБРОЕНИТЕ ФАКТИ РЕФЛЕКТИРАТ ПРЯКО ВЪРХУ ЗДРАВЕТО И ЖИВОТА НА БЪЛГАРСКИТЕ ПАЦИЕНТИ И ТЕХНИТЕ СЕМЕЙСТВА

ВЪЗ ОСНОВА НА НАТРУПАНИЯ ОПИТ НЕ ОЧАКВАМЕ НИЩО ПОЛОЖИТЕЛНО ОТ ПОЛИТИКАТА НА ЦЕНТРАЛИЗАЦИЯ ПРИЛАГАНА ПРЕЗ ПОСЛЕДНИТЕ ДВЕ ГОДИНИ



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

СЪТРУДНИЧЕСТВО И КОЛАБОРАЦИЯ

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

ПОЗДРАВЯВАМЕ НАШИТЕ ПАРТНЬОРИ , КОИТО ДАВАТ УСТОЙЧИВА НАУЧНА ОСНОВА В БОРБАТА С РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ

БЛАГОДАРЕНИЕ НА КОЛАБОРАЦИЯТА УСПЯВАМЕ ДА ПОМОГНЕМ НЕ САМО ГЛОБАЛНО, НО И ПРИ КОНКРЕТНИ ПРОБЛЕМИ НА ХОРА СТРАДАЩИ ОТ РЕДКИ БОЛЕСТИ



ИНФОРМАЦИОНЕН ЦЕНТЪР ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ

032) 57 57 97



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ПРОТИВО-ЕПИДЕМОЛОГИЧНИ МЕРКИ И ТЯХНОТО ВЛИЯНИЕ

ЦЕЛЕСЪОБРАЗНОСТТА НА МЕРКИТЕ Е НАУЧНО ДОКАЗАНА ПРИЛАГАНЕТО ИМ Е В СЛЕДСТВИЕ НА ЕКСПЕРТЕН АНАЛИЗ И ОЦЕНКА НА СИТУАЦИЯТА ОТ КОМПЕТЕНТНИ ЛИЦА

Причина	Хронология	Очаквани Последствия
Не може да използва антибиотици	Стара травма и хронична рана	Сепсис и летален изход
Не е получил лекарствен протокол	Без възможност за навременно изследване	Компрометиране на лечението
Спира да посещава работното място	Работи на рискова позиция спрямо състоянието му	Социални проблеми свързани с липса на приходи
Психически натоварен	Прекарал белодробно инфекциозно заболяване	Разстройване на ежедневието ритъм води до социални проблеми
Дехоспитализация	Преструктуриране в ковид отделения	Компрометиран лечебен процес при хронично болни
Операция на гръбначна кервие	Застоял начин на живот, последствие от карантината	Социални проблеми свързани с липса на приходи




НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

Thank U

И


ШАСТЛИВИ





НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

В ТЪРСЕНЕ НА ДОБРИЯ ЧОВЕК 2012 – 2021

ДЕСЕТА ГОДИНА АКЦИЯТА НА НАХРЪ В ПЛОВДИВ СЪЗДАДЕНА И ВОДЕНА ОТ ПРЕДСЕДАТЕЛКАТА НА АСОЦИАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕН АНГИОЕДЕМ ЙОРДАНКА ПЕТКОВА ДАВА ВЪЗМОЖНОСТ ДОБРИТЕ ХОРА ДА БЪДАТ ОЦЕНЕНИ И ДА ВДЪХНОВАТ ОБЩЕСТВОТО ЗА ДОБРИНА И СЪПРИЧАСТНОСТ



ПОДКРЕПА ОТ СТРАНА НА МЕСТНАТА ВЛАСТ – ОБЩИНИ И ОБЩИНСКИ СТРУКТУРИ

НАУЧНА СЕСИЯ 1

- ▶ **Болест на Huntington**
И.Миланов

- ▶ **Наследствени форми на амиотрофична латерална склероза**
И. Търнев, Т. Чамова, Т. Ангелов

- ▶ **Особености на порфирия вариегата в България**
П. Атанасова

БОЛЕСТ НА HUNTINGTON

Иван Миланов

Синдром на хорей

- танц от гръцки език
- поклонниците на Свети Вит (St. Vitus) танцували в деня на светията
- молейки се за много късмет и добра година
- През XVI век се разпространило поверие, че болен човек може да оздравее, ако танцува пред статуята на светеца в деня на неговия църковен празник
- За някои тези танци се превърнали в мания
- Танците приличали на симптомите на хорейта, която започнали да наричат танца на Свети Вит

Хорей

- неритмични, безразборно разхвърляни движения в различни мускулни групи
- лицето, крайници и главата
- резки, внезапни, кратки, бързи, експлозивни
- непрекъснати движения на марионетка
- мускулна хипотония
- улеснява бързината на движенията
- танцуваща походка
- болния не може да седи на стола, да се храни, да спи в леглото, да стои прав и да ходи

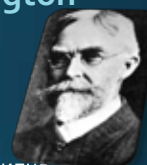


Хорей

- речта е неразбираема
- различни лицеви гримаси
- невъзможност за поддържане на продължителна мускулна контракция
- включване на неволните хорейчни движения във видимо целенасочени движения и жестове
- подсъзнателни маниеризми
- Наблюдава се при:
 - хорей Minor (Sydenham) - преходна
 - Деца с ревматизъм
 - хорей на Huntington

Хорей (болест) на Huntington

- GP George Huntington – 1872 г.
- **Болестност** 5 – 10 на 100 000
- **Дегенеративна етиология**
- автозомно-доминантно унаследяване
- мутантен Huntingtin ген в хромозома 4p16.3
- разширено (над 40, при норма под 25), нестабилно тринуклеотидно повторение
- с последователност CAG (цитозин-аденин-гуанин)
- кодиращия полиглутаминов регион на гена IT15
- кодира протеин хънтингтин
- чиято функция не е известна



Хорей (болест) на Huntington

- броят на повторенията определя наличието на заболяване и възрастта на неговата поява
- Тринуклеотидното повторение е нестабилно
- Когато заболяването се предава чрез бащата неговата дължина нараства и се проявява феноменът на антиципация
- Шансът за унаследяване на мутантния HTT ген е 50%
- **Патоанатомично**
- широко разпространени мозъчни лезии
- атрофия на кората, nucleus caudatus, putamen и външния палидарен сегмент

Хорей (болест) на Huntington

- Мутантният протеин акумулира в средните островърхи клетки на striatum и по-малко в мозъчната кора
- токсичен за невроните
- нарушен метаболизъм на невротрансмитерите норадреналин, ГАМК, ацетилхолин и соматостатин
- намалена експресия на D₁ и D₂ рецепторите в невроните
- ексцитотоксичност
- нарушен митохондриален метаболизъм
- преждевременна смърт на невроните

Хорея на Huntington

- 35-40 (5 и 70) годишна възраст
- абнормни хореични движения
- интелектуален упадък
- поведенчески нарушения
- при начало между 15 и 40 г. възраст - преобладава деменцията
- при начало 55 до 60 г. – хореичните хиперкинези
- две основни форми:
- с начало в детска възраст (вариант на Westphal с преобладаваща мускулна ригидност) – до 10%

Лечение

- забавящо прогресията на заболяването няма
- бавно прогресиращата дегенерация на базалните ганглии не може да бъде спряна
- коензим Q₁₀ до 3600 mg дневно няма ефективност
- Симптоматично лечение
 - на хореичния синдром
 - на Паркинсоновия синдром
 - депресия, когнитивни нарушения
- Общи грижи за пациентите

Хорея на Huntington

- с начало в късна възраст - 37 - 47 г. възраст
- отслабване на телло
- Поведенчески, психични, когнитивни и афективни нарушения
- **По-късно се развиват:**
 - спастичност
 - дистонии
 - паркинсонов синдром
 - миоклонии
 - тикове
- Средната продължителност на заболяването е 16 години

Лечение

- Не винаги потискането на хореичните движения води до подобряване на функциите
- не повлиява двигателния акт
- медикаменти, които намаляват допаминергичните функции и потискат активността на допаминовите рецептори
- атипични антипсихотици
 - не предизвикат паркинсонов синдром и късна дизкинезия
 - risperidone, haloperidol, pimozide и tetrabenazine
- бензодиазепини и propranolol



Лечение

- Невролептиците блокират D₂ рецепторите върху невроните на индиректния екстрапирамиден път
- потискат хореята, но засилват ригидността, брадикинезията и депресията
- Селективният D₄ рецепторен антагонист clozapine, olanzapine, quetiapine, ziprasidone, tiapride и aripiprazole
- Когато хореичните хиперкинези инвалидизират пациента, трябва да се започне лечение с минимални ефективни дози
- С времето хореята намалява, дозите се редуцират

Диагноза

- положителна фамилна анамнеза
- хореично двигателно нарушение
- Компютърна томография
- дифузно разширение на мозъчните вентрикули
- нарушена конфигурация на фронталните рога на латералните вентрикули
- Увеличен е бикаудалния диаметър (най-късото линейно разстояние между главите на двата nucl. caudatus)
- МРТ - намален обем на putamen
- Генетичен анализ

Tiapride

- атипичен невролептик от групата на бензамидите
- антидопаминергично действие
- предимно върху D₂-допаминовите рецептори
- Няма антагонистичен ефект върху хистаминовите, адренергичните, холинергичните или серотониновите рецептори
- Хорея на Huntington 300-1200 mg
- екстрапирамидни симптоми
- паркинсонизъм (тремор, хипокинезия, хиперсаливация)

Медикаменти, изчерпващи депата на мозъчния допамин

- Потискане на везикуларния моноаминен транспортер (VMAT2)
- Локализиран в синаптичните везикули на допаминовите, норадреналинови, серотонинови и хистаминови неврони
- Само в ЦНС
- Складира невротрансмитерите докато възникне необходимост от освобождаване
- контролира инфлукса и ефлукса на моноамини (допамин, хистамин, норадреналин и серотонин)

Лечение

- **Valbenazine (Ingrezza)** - Neurocrine Biosciences, Inc.
 - не блокира и постсинаптичните допаминови рецептори
 - не предизвиква късна дискинезия
 - дълъг полуживот (20 часа)
- **Deutetrabenazine (Austedo)** - Teva Pharmaceuticals – 2017 г.
 - Деутеризирана форма на tetrabenazine
 - Замяна на водород с deuterium в молекулата
 - Тежък изотоп на водорода
 - Възвратим инхибитор на везикуларния моноаминен транспортер (VMAT2)

Медикаменти, изчерпващи депата на мозъчния допамин

- в съответните интрацитоплазматични синаптични везикули
- VMAT2 антагонистите изчерпват депата на допамина
- намаляват допамина без блокиране на D₂ рецепторите
- Основните странични ефекти са:
 - ортостатична хипотония
 - депресия, акатизия, седация
 - медикаментозно индуциран паркинсонов синдром

Deutetrabenazine

- Изчерпва допамина чрез потискане на обратния захват при пресинаптичните везикули
- По-дълъг полуживот – до 10 часа
- Намалена флукутация на плазмените нива на медикамента
- Прием 2 пъти дневно
- Приемът с храна повишава пиковата плазмена концентрация с 50%
- Максимална дневна доза 48 mg = 100 mg tetrabenazine
- Постепенно повишаване на дозата от 6 mg дневно
- Повлиява хореята сходно на tetrabenazine

Лечение

- **Reserpine**
 - изчерпва депата на катехоламините в централните и периферни нервни терминали
 - блокира невъзвратимо VMAT 1 и 2
 - предизвиква периферни странични ефекти, като ортостаза
 - късна дискинезия
 - Акатизия
 - Паркинсонизъм
 - Депресия
 - тревожност и суициднет

Deutetrabenazine

- Няма сериозни странични ефекти
- Сомнолентност
- Депресия и суицидност?
- Диария
- Напълняване, повишен BMI с 0,6
- Поради подобряване на хореята и гълтането
- намален разход на енергия и повишен прием на калории

Tetrabenazine – 2008 г.

- потиска възвратимо VMAT2 предимно в ЦНС
- блокира и постсинаптичните допаминови рецептори
- къс полуживот
- 3 приема дневно
- предизвиква:
 - късна дискинезия
 - акатизия
 - Паркинсонизъм
 - депресия
 - тревожност и суициднет

Заклучение

- Хореята на Huntington е наследствено и прогресиращо заболяване
- Води бързо до сериозна инвалидизация
- Завършва със смъртен изход средно след 19 години
- Профилактиката е свързана с генетична консултация

НАСЛЕДСТВЕНИ ФОРМИ НА АМИОТРОФИЧНА ЛАТЕРАЛНА СКЛЕРОЗА

Теогор Ангелов, Теогора Чамова, Ивайло Търнев

ВЪВЕДЕНИЕ

Амиотрофичната латерална склероза (АЛС) е прогресиращо невродегенеративно заболяване с фатален край (van den Bos et al. 2019; Kiernan et al. 2011).

Патогномоничен субстрат на заболяването е засягането на ЦДН и ПДН, водещо до мускулна слабост и атрофия, нарушено ежедневно функциониране и инвалидизация (Yamanaka и Komine 2018; Hulisz 2018).

АЛС може да се раздели на три клинични форми – спорадична АЛС (сАЛС, 90% от случаите), фамилна АЛС (фАЛС, 5-10%) и АЛС-плюс синдром (АЛС+, 1-5%) (Talbot et al. 2016; Longinetti и Fang 2019).

Заболяването е описано за първи път през 1874 г. от Jean-Martin Charcot.

Диагнозата се поставя на базата на ревизираните El Escorial критерии от 1997 г., според които АЛС може да се диагностицира като суспектна, възможна, вероятна и сигурна (дефинитивна).

ВЪВЕДЕНИЕ

Честота на заболяването: 1,68 (1,50-1,85) нови случая на 100 000 души.

Logroscino et al. (2010) отчитат по-висока честота при мъжете – 3,0 (2,8-3,3)/100 000, в сравнение с жените – 2,4 (2,2-2,6)/100 000.

Началната възраст на заболяването варира между 27 и 74 години / Zhang et al. 2021/

Според Chiò et al. (2009) средната продължителност след началото на заболяването е между 20 и 48 месеца, но 10-20% от болелите имат продължителност на живота над 10 години. Късната начална възраст и булбарната симптоматика са лоши предиктивни белези относно преживяемостта (Chiò et al. 2009).

Според Ratovitski et al. (1999) средната продължителност след началото на оплакванията при генетичните случаи е 1,5 години.

➤ СИНДРОМ НА УВРЕДА НА ЦДН:

1. Намалена (пареза) до липсваща (плегия, парализа) мускулна сила в засегнатите мускулни групи.
2. Спастично повишен мускулен тонус в засегнатите мускулни групи.
3. Оживени сухожилни рефлекс (СНР) с разширени рефлексогенни зони. При тежка степен на засягане на ЦДН рефлексните отговори са с поликинетичен характер до появата на клонуси.
4. Патологични рефлекс от групата на Бабински и Россолимо (при засягане на кортикоспиналния път) и орални автоматизми (при засягане на кортикобулбарния път).
5. Патологични синкинезии.
6. Кожна коремна арефлексия без промяна в останалите кожно-лигавични рефлексии.
7. Липса на мускулни хипотрофии, фасцикулации и фибрилации в засегнатите мускулни групи.
8. Липса на ЕМГ данни за преднорогова увреда в засегнатите мускулни групи.

➤ СИНДРОМ НА УВРЕДА НА ПДН:

1. Намалена (пареза) до липсваща (плегия, парализа) мускулна сила в отделни мускули/мускулни групи според степента на засягане.
2. Мускулна хипотония до атония.
3. Отслабени до липсващи сухожилни и кожно-лигавични рефлексии, поради засягане интегритета на рефлексната дъга.
4. Мускулни хипотрофии, фасцикулации и фибрилации в засегнатите мускулни групи.
5. ЕМГ данни за увреда на ПДН – положителни остри вълни, фасцикулационни и фибрилационни потенциали, гигантски (с повишена амплитуда и продължителност) до единични (с понижена амплитуда и продължителност) СМАП, комплексни повтарящи се разряди, намален брой рекрутирани акционни потенциали. Допълнително при ЕНГ изследването може да се наблюдава нормална до леко намалена (до 25%) скорост на провеждането по моторните влакна, повишена честота, латентност и амплитуда на F-вълните, повишено съотношение на F/M вълните, нормални СНАП. Според съчетаването на данните за остра и хронична денервация се определя степента и размерът на преднороговата увреда.

➤ БИЛАТЕРАЛЕН БУЛБАРЕН СИНДРОМ:

1. Анартрия и афония.
2. Глосоплетгия – пълна неподвижност на езика.
3. Двустранна парализа на гласните връзки и пълно затваряне на рима вокалис с асфиксия – необходимо е провеждането на спешна интубация и изкуствена вентилация.
4. Двустранна парализа на мекото небце.
5. Двустранно липсващ фарингеален рефлекс.
6. Афагия с опасност от задавяне и механична обтурация на дихателните пътища.

➤ ПСЕВДОБУЛБАРЕН СИНДРОМ:

1. Дизартрия и в по-слаба степен дисфония. Гласът е дрезгав и лошо артикулиран, поради спастично повишения мускулен тонус в паретичните мускули.
2. Глосопареза – езикът се изважда трудно, като може да се отклонява встрани при преобладаване на увредата на един от двата кортикобулбарни тракта.
3. Дисфагия/афагия – болният не може да гълта храна поради парализата на фарингеалната мускулатура.
4. Лека до средна по степен пареза на гласните връзки.
5. Двустранна парализа на мекото небце.
6. Атрофия и фасцикулации на езика не се установяват.
7. Положителни рефлексии на орални автоматизми.
8. Патологично оживен мандибуларен рефлекс.
9. Запазен фарингеален рефлекс.
10. Псевдобулбарен афект – поради освобождаване на подкорвите емоционални реакции в напредналите стадии е възможно да се наблюдават наследствен плач или смях.

➤ ПАТОГЕНЕЗА

Условно етажите на засягане се разделят на 4 – мозъчен ствол, шия, гърден, поясно-кръстцов. Не е задължително в ранните етапи на заболяването двата неврона да са засегнати на един и същ етаж, като по-често те са засегнати в различни етажи.

Патогенетичен механизъм:	Засегнати гени:
1. Митохондриална дисфункция и повишена продукция на кислород-съдържащи свободни радикали.	SOD1, TARDBP, FUS, CHCHD10, ALS2
2. Невровъзпаление – активирания микроглия секретира инфламаторни протеини, активиращи астроцитите и водещи до смърт на невроните.	C9orf72
3. Нарушение в ДНК-репарацията, митогенезата и клетъчната диференциация.	FUS, SETX, ERBB4, CCFN, NEK1
4. Нарушения в нуклеотидоплазматичния транспорт.	FUS

Патогенетичен механизъм:	Засегнати гени:
5. Нарушения в метаболизма на РНК (транскрипцията, процесинга и сплайсинга) и в динамиката на цитоплазмените стрес-гранули и Р-телца (Processing bodies).	C9orf72, TARDBP, FUS, ANG, ATXN2, HNRNPA1, MATR3, TIA1, HNRNPA2B1
6. Дефект в аксоналния транспорт, резултат от акумулиране на неврофиламенти и цитоскелетна дезорганизация.	DCTN1, PRPH, NEFH, PFN1, TUBA4A, KIF5A, SPG11
7. Агрегиране на цитоплазматичните протеини, резултат от нарушения в двата основни пътя за техния клирънс – автофагията и убиквитин-протеазомната система.	SOD1, TARDBP, VCP, SQSTM1, TBK1, CYLD, SPG11, UBQLN2
8. Глутаматна ексцитотоксичност – резултат от повишеното синаптично освобождаване на глутамат, променена динамика на AMPA-глутаматните рецепторите и намаления клирънс на синаптичния глутамат от EAAT2 (GLT-1) транспортера на астроцитите.	SOD1, TARDBP, TRPM7
9. Нарушен везикуларен транспорт, водещ до акумулиране на протеини и фрагментация на апарата на Голджи и ендоплазмения ретикулум.	C9orf72, SOD1, VAPB, FIG4, OPTN, CHMP2B, ANXA11, ALS2, SPG11, SIGMAR1

ГЕНИ С АР ТИП НА УНАСЛЕДЯВАНЕ, ПРИЧИНЯВАЩИ СПОРАДИЧНА ИЛИ ФАМИЛНА ФОРМА НА АЛС.

Форма:	Ген:	Локус:	Тип на унаследяване:	Година на идентифициране:
ALS 1	SOD1	21q22.11	Автомно-рецесивен	1993
	DCTN1	2p13.1		2004
	PRPH	12q13.12		2004
	NEFH	22q12.2		1994
ALS 2	ALS2	2q33.1	Автомно-рецесивен	2001
ALS 5	SPG11	15q21.1	Автомно-рецесивен	2010
ALS 6	FUS	16p11.2	Автомно-рецесивен	2009
ALS 12	OPTN	10p13	Автомно-рецесивен	2010
ALS16	SIGMAR1	9p13.3	Автомно-рецесивен	2011

ТИПОВЕ НА УНАСЛЕДЯВАНЕ

Гените, доказани като етиологична причина на АЛС, показват разнообразен Менделов тип унаследяване.

Голяма част от тях са с автоматно-доминантен (АД) тип на унаследяване, което обяснява вертикалния тип на предаване, наличието на засегнати индивиди във всяко поколение и липсата на връзка с териториална или етническа принадлежност.

При гените с доказан автоматно-рецесивен (АР) тип на унаследяване, обаче, се наблюдава по-голяма хетерогенност в клиничната картина, засягането на повече от един индивид в рамките на едно поколение и висока честота в етническите групи.

Х-свързаното унаследяване е доказано за едва един ген като етиологичен причинител на АЛС.

ГЕНИ С Х-СВЪРЗАНО УНАСЛЕДЯВАНЕ, ПРИЧИНЯВАЩИ СПОРАДИЧНА ИЛИ ФАМИЛНА ФОРМА НА АЛС.

Форма:	Ген:	Локус:	Тип на унаследяване:	Година на идентифициране:
ALS15	UBQLN2	Xp11.21	Х-свързано унаследяване	2011

ГЕНИ С АД ТИП НА УНАСЛЕДЯВАНЕ, ПРИЧИНЯВАЩИ СПОРАДИЧНА ИЛИ ФАМИЛНА ФОРМА НА АЛС.

Форма:	Ген:	Локус:	Тип на унаследяване:	Година на идентифициране:
ALS 1	SOD1	21q22.11	Автомно-доминантен	1993
	DCTN1	2p13.1		2004
	PRPH	12q13.12		2004
	NEFH	22q12.2		1994
ALS 3	неизвестен	18q21	Автомно-доминантен	2002
ALS 4	SESTK	9q24.13	Автомно-доминантен	1998
ALS 5	FUS	15q11.2	Автомно-доминантен	2009
ALS 7	неизвестен	20p13	Автомно-доминантен	2003
ALS 8	VAPB	20q13.32	Автомно-доминантен	2004
ALS 9	ANG	14q11.2	Автомно-доминантен	2006
ALS 10	TARDBP	12p13.22	Автомно-доминантен	2008
ALS 11	FIG4	6q21	Автомно-доминантен	2009
ALS 12	OPTN	10p13	Автомно-доминантен	2010
ALS 13	ATXN2	12q24.12	Автомно-доминантен	2010
ALS 14	VCP	9p13.3	Автомно-доминантен	2010
ALS 17	CHMP2B	3p11.2	Автомно-доминантен	2006
ALS 18	PFN1	17p13.2	Автомно-доминантен	2012
ALS 19	ERBB4	2q34	Автомно-доминантен	2013
ALS 20	HNRNPA1	12q13.13	Автомно-доминантен	2013
ALS 21	MATR3	5q31.2	Автомно-доминантен	2014
ALS 22	TUBA4A	2q35	Автомно-доминантен	2014
ALS 23	ANKK1	10q22.3	Автомно-доминантен	2017
ALS 26	KIF5A	12q13.3	Автомно-доминантен	2018
ALS 28	TIA1	15q11.2	Автомно-доминантен	2019

ГЕНИ С ВИСОКА ЕПИДЕМИОЛОГИЧНА ЧЕСТОТА

Няколко гена са сочени като основни причинители на наследствените форми на АЛС - C9orf72, SOD1, TARDBP и FUS. Прави впечатление, че те са с предимно автоматно-доминантен тип на унаследяване:

- C9orf72 (Chromosome 9 open reading frame 72) е гена с най-голям дял сред наследствените форми на АЛС – между 35 и 40% от фАЛС и около 5-8% от сАЛС в общностите от европейско-кавказки тип (Zou et al. 2017; Masrori и Van Damme 2020; Majounie et al. 2012).
- SOD1 – причинител на ALS 1 форма.

ГЕНИ С АД ТИП НА УНАСЛЕДЯВАНЕ, ПРИЧИНЯВАЩИ АЛС+ ФОРМА.

Форма:	Ген:	Локус:	Тип на унаследяване:	Година на идентифициране:
FTD-ALS 1	C9orf72	9p21.2	Автомно-доминантен	2011
FTD-ALS 2	CHCHD10	22q11.23	Автомно-доминантен	2014
FTD-ALS 3	SOSTM1	5q35.3	Автомно-доминантен	2011
FTD-ALS 4	TBK1	12q14.2	Автомно-доминантен	2015
FTD-ALS 5	CCNF	16p13.3	Автомно-доминантен	2016
FTD-ALS 6	VCP	9p13.3	Автомно-доминантен	2010
FTD-ALS 7	CHMP2B	3p11.2	Автомно-доминантен	2006
FTD-ALS 8	CYLD	16q12.1	Автомно-доминантен	2013
IBMPFD1	VCP	9p13.3	Автомно-доминантен	2010
IBMPFD2	HNRNPA2B1	7p15.2	Автомно-доминантен	2013
IBMPFD3	HNRNPA1	12q13.13	Автомно-доминантен	2013
ALS-PDCs	TRPM7	15q21.2	Автомно-доминантен	2005
	SOD1	21q22.11	Автомно-доминантен	1993
	C9orf72	9p21.2	Автомно-доминантен	2011

ГЕНИ С ВИСОКА ЕПИДЕМИОЛОГИЧНА ЧЕСТОТА

SOD1 (Superoxide dismutase 1) е втория по честота ген сред случаите с фАЛС в европейско-кавказката популация – 14,8% от фАЛС и 1,2% от сАЛС според Zou et al. (2017)

SOD1 е първия докладван в научната литература ген, имащ връзка с развитието на АЛС (Deng et al. 1993; Rosen et al. 1993). Към момента са съобщени над 180 мутации в структурата на гена (Tokuda и Furukawa 2016; Pokrishevsky et al. 2018; Kimura et al. 2020).

- TARDBP – причинител на ALS 10 форма.

TARDBP (TAR DNA-Binding Protein) е третия по честота ген, отговорен за генетичните форми на АЛС в европейско-кавказката популация – 4,2% от случаите на фАЛС и 0,8% от тези на сАЛС

- FUS (Fused in sarcoma) е сочен за четвъртия по честота ген, отговорен за генетичните форми на АЛС в европейско-кавказката популация, – 2,8% от фамилените форми

ГЕНИ С НИСКА ЕПИДЕМИОЛОГИЧНА ЧЕСТОТА С АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТЕН ТИП НА УНАСЛЕДЯВАНЕ:

- Ген **DCTN1** (Dynalectin 1) – причинител на ALS 1 форма. кодира най-дългият полипептиден компонент на динактиновия комплекс, свързващ се към динеина (моторен протеин, участващ в микротубулния мотилитет) (Holzbaur и Tokito 1996). Той е отговорен за ретроградния аксонален транспорт на везикулите и клетъчните органели по хода на микротубулите (Holzbaur и Vallee 1994).
- Ген **PRPH** (Peripherin) – причинител на ALS 1 форма. Кодира белтъка периферин – интермедиярен филламент тип III.
- Ген **NEFH** – причинител на ALS 1 форма. NEFH (Neurofilament protein, heavy polypeptide) кодира тежката полипептидна верига на неврофиламентния цитоскелетен протеин в деболемиелинизираните аксони на периферните нерви (Elder et al. 1998). Мутациите в него водят до дезорганизация на цитоскеleta, нарушение в аксоналния транспорт и аксонална дегенерация (Collard et al. 1995).

ГЕНИ С НИСКА ЕПИДЕМИОЛОГИЧНА ЧЕСТОТА С АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТЕН ТИП НА УНАСЛЕДЯВАНЕ:

- Ген **SETX** – причинител на ювенилна ALS 4 форма. Кодира белтъка Сенатаксин – ензим с хеликазна активност, имащ роля в поддържането на стабилността на клетъчния геном (Yüce и West 2013). Основните му функции са свързани с репарацията на увредената ДНК, разпознаването на образуваните R-бримки вследствие „репликационния стрес“, терминирането на транскрипцията и предпазването от възникването на хромозомни транслокации (Cohen et al. 2018, Richard и Manley 2017).
- Ген **VAPB** (Vesicle-associated membrane protein-associated protein B/C) – причинител на ALS 8 форма. Кодира мембранен протеин от тип IV, намиращ се в мембраните на втресеклетъчните везикули и имащ участие във везикуларния втресеклетъчен транспорт (Nishimura et al. 1999).
- Ген **ANG** (Angiogenin) – причинител на ALS 9 форма. кодира белтъка Ангиогенин, познат още като рибонуклеаза S. Ангиогенинът разгражда клетъчната РНК и е промотор на синтеза на рРНК, като по този начин действа като модулатор на протеиновата синтеза в клетката (Tallo-Montoliu et al. 2006). Освен това той е стимулатор и на ангиогенезата, откъдето идва името му (Gao 2006).

ГЕНИ С НИСКА ЕПИДЕМИОЛОГИЧНА ЧЕСТОТА С АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТЕН ТИП НА УНАСЛЕДЯВАНЕ:

- Ген **FIG4** (Factor-Induced Gene 4) – причинител на ALS 11 форма. Кодира ензим, познат под наименованието Phosphatidylinositol 3,5-bisphosphatase (PtdIns(3,5)P2) и SAC domain-containing protein 3 (Sac3) (Erdman et al. 1998). Ензимът има фосфатазна активност и взема участие в динамичните процеси по повърхността на мембраните на ендозомалните везикули (Kononov et al. 2009; Sbrissa et al. 2007). Води до предимно булбарна форма на заболяването.
- Ген **OPTN** (Optineurin) – причинител на ALS 12 форма. кодира протеина Оптинеурин, имащ роля в мембранния и везикуларния транспорт и клетъчната сигнализация (Matsuyama et al. 2010). Мутациите в OPTN гена водят до прогресивна демиелинизация и аксонална дегенерация поради нарушаване на спонемните клетъчни функции (Ho et al. 2016).
- Ген **ATXN2** (Ataxin-2) – причинител на ALS 13 форма. кодира протеина Атаксин-2, имащ роля в транскрипцията на съдържащата се в иРНК генетична информация и във формирането на стрес-гранулите и Ретелата (Processing bodies), които са важни регулатори в РНК-метаболизма (Ott 2012). ATXN2 генът е свързан основно със заболяването Спинocerebellарна атаксия тип 2 (SCA-2), като за развитието му от значение са броят на CAG повторите в гена – от 13 до 30-31 се отчитат като норма, докато наличието на 32-79 води до развитие на заболяването. Almaguer-Mederos et al. 2010; Chen et al. 2009). Elden et al. (2010) съобщават, че за развитието на SCA-2 са необходими поне 34 CAG повтори, докато междинния им орой (27-33) води до развитието на ALS и означават откритието си като ALS 13 форма.

ГЕНИ С НИСКА ЕПИДЕМИОЛОГИЧНА ЧЕСТОТА С АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТЕН ТИП НА УНАСЛЕДЯВАНЕ:

- Ген **VCP** (Valosin-containing protein) – причинител на ALS 14, FTD-ALS 6 и IBMPFD1 форма. кодира Валозин-съдържащ протеин, познат още като p97 или Преходна АТФ-аза на ендоплазмения ретикулум – ензим, чието функция е отделянето на остарелите и дефектни компоненти на протеините в клетката, маркирането им с убиквитин и разграждането им в протеазомите (Meyer et al. 2012; Ye 2006).
- Ген **CHMP2B** (Charged multivesicular body protein 2b) – причинител на ALS 17 и FTD-ALS 7 форма. кодира едноименния протеин, който взема участие в процеса на отделяне на пълуващите везикули от клетката към екстрацелуларното пространство (клетъчна екзоцитоза) (Howard et al. 2001).
- Ген **PFN1** (Profilin-1) – причинител на ALS 18 форма. Кодира Профилин-1 – протеин регулиращ полимеризацията на актина, в отговор на екстрацелуларните клетъчни сигнали и по този начин участващ активно в цитоскелетната динамика и аксоналния транспорт (Kwiatkowski et al. 1988).

ГЕНИ С НИСКА ЕПИДЕМИОЛОГИЧНА ЧЕСТОТА С АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТЕН ТИП НА УНАСЛЕДЯВАНЕ:

- Ген **ERBB4** (Receptor tyrosine-protein kinase erbB-4) – причинител на ALS 19 форма. Кодира рецепторна тирозин-протеин киназа erbB-4, еднопосочен трансмембранен протеин от тип I, част от рецепторното семейство на Епидермалния растежен фактор (Zimonjic et al. 1995). Функцията му е свързана с митогенезата и клетъчната диференциация. Мутациите в ERBB4 могат да имат роля за развитието на шизофрения (Silberberg et al. 2006) и в процеса на канцерогенезата (Segers et al. 2020).
- Ген **HNRNPA1** (Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1) – причинител на ALS 20 и IBMPFD3 форма. Кодира хетерогенен ядрен рибонуклеопротеин A1 – РНК-свързващ протеин с участие в метаболизма на РНК – пре-иРНК процесинга, транспорта и метаболизма на иРНК (Saccone et al. 1992).
- Ген **MATR3** (Matrin-3) – причинител на ALS 21 форма. Кодира протеина Матрин-3, който взема участие в транскрипцията, взаимодействиите с останалите протеини на ядрената матрикс (Belgrader et al. 1991). Мутациите в MATR3 гена могат да са причина и за развитието на дистална миопатия (Muller et al. 2014).

ГЕНИ С НИСКА ЕПИДЕМИОЛОГИЧНА ЧЕСТОТА С АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТЕН ТИП НА УНАСЛЕДЯВАНЕ:

- Ген **TUBA4A** (Tubulin alpha-4A chain) – причинител на ALS 22 форма. кодира протеина Тубулин алфа-4А, вземащ участие в изграждането на цитоскеleta, заедно с групата на бета тубулините (Villasante et al. 1986).
- Ген **ANXA11** (Annexin A11) – причинител на ALS 23 форма. кодира протеина Аннексин А11 – калций-зависим фосфолипид-свързващ протеин с роля във везикуларния транспорт, Ca²⁺-зависимата сигнализация и апоптозата (Wang et al. 2014).
- Ген **KIF5A** (Kinesin heavy chain isoform 5A) – причинител на ALS 25 форма. Кодира тежка верига на кинезина изоформа 5А, имаща роля в микротубулния транспорт на клетката (Hamlin et al. 1999). Мутациите в KIF5A гена могат да са причина и за развитието на Наследствена спастична парализа тип 10, изявяваща се с чист клиничен фенотип и унаследявана също по АД начин (Reid et al. 1999) и на Болестта на Алцхаймер (Wang et al. 2019).
- Ген **TIA1** (Tia1 cytotoxic granule-associated rna binding protein) – причинител на ALS 26 форма. Кодира едноименния иРНК-свързващ протеин, имащ роля в алтернативния сплайсинг, формирането на стрес-гранулите в цитоплазмата и апоптозата (Izquierdo et al. 2005; Kedersha et al. 1999).

ГЕНИ С НИСКА ЕПИДЕМИОЛОГИЧНА ЧЕСТОТА С АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТЕН ТИП НА УНАСЛЕДЯВАНЕ:

- Ген **CHCHD10** (Coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain-containing protein 10) – причинител на FTD-ALS 2 форма. кодира едноименния митохондриален протеин, имащ роля за окислителното фосфорилиране и поддържане структурата на кристите на вътрешната митохондриална мембрана (Zong et al. 2013).
- Ген **SQSTM1** (Sequestosome-1) – причинител на FTD-ALS 3 форма. кодира Секвестозом 1, познат още като убиквитин-свързващ протеин p62 – транспортен протеин с роля в автофагията (Joung et al. 1996).
- Ген **TBK1** (TANK-binding kinase 1) – причинител на FTD-ALS 4 форма. Кодира едноименния ензим, имащ роля в автофагията, клетъчната пролиферация, апоптозата и имунитета (Helgason et al. 2013). Мутациите в TBK1 гена могат да са причина и за развитието на аутоимунни и онкологични заболявания, както и за някои невроинфекции в детска възраст като херпес-вирусен енцефалит (Cruz и Brekken 2018; Louis et al. 2018; Oakes et al. 2017).
- Ген **CCNF** (G2/mitotic-specific cyclin-F) – причинител на FTD-ALS 5 форма. Кодира едноименния протеин, имащ роля в клетъчния цикъл – по време на клетъчния цикъл, циклинът позволява само едно разделяне на центрозома и по този начин, той предпазва от хромозомни аберации (Kraus et al. 1994).

ГЕНИ С НИСКА ЕПИДЕМИОЛОГИЧНА ЧЕСТОТА С АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТЕН ТИП НА УНАСЛЕДЯВАНЕ:

- Ген **CYLD** (CYLD lysine 63 deubiquitinase) – причинител на FTD-ALS 8 форма. кодира едноименния ензим, имащ роля в деубиквитинирането на субстрати, участващи в пътищата на клетъчна сигнализация (Glittenberg и Ligoxygakis 2007).
- Ген **HNRNPA2B1** (Heterogeneous nuclear ribonucleoproteins A2/B1) – причинител на IBMPFD2 форма. Кодира хетерогенен ядрен рибонуклеопротеин A2/B1 – РНК-свързващ протеин с участие в метаболизма на РНК – пре-иРНК процесинга, транспорта и метаболизма на иРНК (Munkácsy et al. 2016).
- Ген **TRPM7** (Transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 7) – причинител на ALS-PDC1 форма. кодира едноименния протеин, имащ роля на потенциал-зависим Ca²⁺-канал и трансмембранна клетъчна киназа (Fleig 2014).

ГЕН С НИСКА ЕПИДЕМИОЛОГИЧНА ЧЕСТОТА С Х-СВЪРЗАНО УНАСЛЕДЯВАНЕ:

- Ген UBQLN2 (Ubiquilin-2) – причинител на ALS 15 форма. UBQLN2 кодира Убиквилини 2 – протеин, имащ роля в клетъчния клирънс (Kaue et al. 2000).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Заболяването се характеризира с изключителна генетична и клинична хетерогенност
- АЛС може да се раздели на три клинични форми – спорадична АЛС (90% от случаите), фамилна АЛС (5-10%) и АЛС-плюс синдром (1-5%).
- До момента са известни 35 гени и се изследват 12 кандидат гени, свързани със заболяването
- Установени различни типове на наследяване: АД, АР, Х-свързано. В някои от гените се открива едновременно АД и АР наследяване.
- Различните генетични дефекти обуславят различна патогенеза на заболяването.

КАНДИДАТ-ГЕНИ В ЕТИОПАТОГЕНЕЗАТА НА АЛС.

Ген:	Локус:	Роля:	Докладващи автори:
C9orf72 (Chromosome 19 open reading frame 72)	19q12	Роля в митохондриалната биоенергетика	Deschauer et al. (2012)
C12orf4 (Chromosome 12 open reading frame 4)	21q22.3	Роля в ДНК-репарацията и в цитоскелета	Watanabe et al. (2020)
CHRNA2, 6, 8a (Neuronal acetylcholine receptor subunit alpha 2, alpha 6, beta 4)	2q31.1	Роля в холинергичната невротрансмисия	Sabatelli et al. (2009)
DAO (D-amino-acid oxidase)	12q24	Роля в регулацията на NMDA-глутаматни рецептори	Mitchell et al. (2010); Morgan et al. (2017)
ELP3 (Elongator complex protein 3)	8p21.1	Роля в протеиновата синтеза и в митохондриите на прогероните неврони	Simpson et al. (2012)
EWSR1 (EWS RNA Binding Protein 1)	22q12.2	Роля в ДНК-репарацията и в метаболизма на мРНК – сплайсинг, процесинг и транспорт	Couthouis et al. (2012)
PNPLA8 (Neuropathy target esterase)	19p13.2	Роля в регулацията на структурата на клетъчната мембрана на невроните	Rainier et al. (2008)
POMO3 (Paraoxonase 3)	7q21.3	Роля в елиминирането на нервни токсини	Saeed et al. (2006); Wills et al. (2009)
SLC5A2 (Solute carrier family 5 member 2); Excitatory amino acid transporter 2 (EAAT2); Glutamate transporter 2 (GLT-2)	11p13	Роля в клирънса на синаптичния глутамат	Jiang et al. (2019)
SOXBL1 (Calcium-responsive transactivator)	20q13.33	Роля в митохондриите на хроматина в нервните клетки	Teysou et al. (2014)
TAF12 (TATA-binding protein-associated factor 2N)	17q12	Роля в ДНК-репарацията и инициацията на транскрипцията	Smith et al. (2012); Tolosa et al. (2014)
UNC57A (UNC57 homolog A)	19p13.11	Роля в пресинаптичния висулционен комплекс	Yang et al. (2019)

БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО

ГЕНЕТИЧНИ ФОРМИ НА АЛС В БЪЛГАРИЯ

- Ген SOD1 – причинител на ALS 1 форма:
Сарафов (2020) описва 4 генетично верифицирани семейства с мутация в SOD1 гена на територията на България – мутация Leu106Val в семейство от село Ключ (община Петрич), мутация Leu144Phe в семейство от град Калюфер, мутация Leu38Val в семейство от град Стара Загора и мутация Cys146X в семейство от град Бобовдол.
- Ген C9orf72 – причинител на FTD-ALS 1 форма.
- Ген SQSTM1 - причинител на FTD-ALS 1 форма.
- Ген TBK1 – причинител на FTD-ALS 4 форма:
- Ген UBQLN2 – причинител на ALS 15 форма:
- Ген ALS2 – причинител на ювенилна ALS 2 форма. Кодираща Алзин – протеин с роля в ендозомалния транспорт и протекцията на митохондриите срещу оксидативния стрес (Chandran et al. 2007; Hsu et al. 2018).

ЗА НЯКОИ ОСОБЕНОСТИ НА PORPHYRIA VARIEGATA В БЪЛГАРИЯ

Пенка Атанасова,
А. Иванова, Д. Агжаров

Порфириите - редки заболявания

НО

- порфириите се срещат по-често отколкото клиницистите ги очакват
- рядко това забавя точната диагноза и правилното лечение и може да доведе до трайно инвалидизиране на пациентите, дори до фатален изход

Porphyria variegata

Автосомно доминантно заболяване с непълна пенетрантност, засягащо около 40% от носителите

Клиничен случай на porphyria variegata

- повод за настоящата презентация
- липсата на диагностична насоченост в доболничната и болничната здравна мрежа става причина за късно започнато лечение при пациентка с porphyria variegata, постъпила при нас с проявен тежък неврологичен дефицит

Етиология на porphyria variegata

- Вроден частичен дефицит на ензима протопорфирин оксидаза (Прото О)
- При повечето от носителите на мутантния ген заболяването остава латентно през целия живот; много рядко се проявява преди пубертета

Патогенеза на пристъпите на porphyria variegata - *многофакторна*

Variegata означава, че може да протича само с дерматологични или само с неврологични прояви, или като комбинация от двете

Острите пристъпи се развиват след пубертета и се отключват от

- Лекарства (барбитурати, аналгетици, антипиретици, невро- и психолептици, анестетици, ерготамини, орални контрацептиви и др.)
- Гладуване
- Алкохол
- Инфекции
- Хормонални колебания
- Психичен стрес и др.

Клинични особености на porphyria variegata

- Остра дерматоза + ОПП
- Два типа промени се изявяват независимо един от друг
- Могат да протекат самостоятелно или едновременно
- При много от болните никога не се развива ОПП

Клинични особености на porphyria variegata

Почти едновременно развитие на следните синдроми

- **Астеновегетативен**
- **Гастроинтестинален** - тежка вегетативна невропатия, коликообразна коремна болка, повръщане, запек, субилеус
- **Полиневритен** - с възможно участие на КН, квадрипареза, аксонална полиневропатия, парализа на дихателната мускулатура и др.
- **Психичен** - инсомния, лека депресия, тежки психотични състояния
- **Уринарен** - кървавочервена, но несъдържаща кръв урина
- **Фотодерматоза** - ерозивно-булозен характер

Диагнозата на острия порфиричен пристъп е трудна, *само ако не се мисли за порфирия*

- Ясно очертаване на синдромите и особено комбинацията на остра коремна болка с невропатия
- Анамнеза за предхождащо действие на индуциращи порфириногенни фактори
- Кървавочервена, но несъдържаща кръв урина
- Положителна проба на Hoesch
- Ерозивно-булозна дерматоза или само анамнеза за такава

Описание на случая

- За около седмица слабостта и тръпненето обхващат и ръцете
- Появяват се много силни болки в мускулите на ръцете и краката
- При постъпването в СВО на УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД-Пловдив се установяват: пулс 115/мин, хиперпигментация на лицето и дорзалната повърхност на двете ръце с единични ерозии и крусти
- От неврологичния статус - синдром на предимно моторен, предимно проксимален тип уреда на множество периферни нерви; силно изразен двигателен дефицит до вяла квардиплегия с участие на VII, IX и X КН; изразени булбарни прояви


Особености на porphyria variegata в България

- Много висока честота и изразеност на фотодерматоза
- Чести невро-висцерални кризи с водещ симптом коремната болка и рядко развитие на ОПП
- Комбиниране на неврологична и дерматологична симптоматика при над половината от случаите
- Клиничните прояви са по-чести при жените

Описание на случая

- Рутинни лабораторни изследвания - албумин - 26 г/л; Натрий - 129 ммол/л
- Ликворологично изследване - в референтни граници
- ЕКГ - синусова тахикардия до 130 у/мин
- Пулмография - двустранна перихилусна конгестия с възпалителни промени в лява белодробна основа
- Проба на Hoesch (+), ДАЛК - 118 мкмол/24 ч (реф. до 35); порфобилиноген - 31 мкмол/24 ч (реф. до 10); уропорфирин в урината - 1466 нмол/24 ч (реф. до 30); копропорфирин - 2109 нмол/24 ч (реф. до 150); осци порфирини в изпражненията - 525 нмол/г свежа маса (реф. до 43 нмол/г). При флуоресцентно скениране на разреждана кръвна плазма се установява силно изразен зъбец на 626 нм

Описание на случая



- Пациентка на 35 год. от с. Драгиново, Велинградско
- Остро начало след психоемоционална криза - остри болки в корема, гадене и обилно повръщане
- Постъпва по спешност в спешно хирургично отделение, където е отхвърлена необходимостта от хирургична интервенция; отбелязано е *потъмняване на лицето с малки ерозии*
- Приета е във вътрешно отделение и е лекувана с Гентамицин, Пентилан, Алергозан, Аналгин, Урбазон и др. - 2 седмици

Описание на случая

- Лечение - глюкозни разтвори, аминостерил, милгама, вит. А и Е, кръвна плазма, натриев и калиев хлорид, атенолол, парентерално хранене
- АБ - Амикацин, Амоксиклав
- Нискомолекулен хепарин
- Рехабилитация

Описание на случая

- След този период персистиращи стомашните оплаквания. Лекувана е с Бусколизин, Ципринол, Низорал и др. за „нефролитиазна“ криза
- Появяват се световъртеж и главоболие, които налагат хоспитализация в неврологично отделение; отбелязано е *почервяване на урината*
- Три дни след постъпване в неврологично отделение се явява тръпнене в двете бедра, следвано от слабост в двата крака до невъзможна самостоятелна походка

Описание на случая

- Регрес на двигателните нарушения до умерено изразена квадрипареза, след 4 месеца пациентката възстанови самостоятелната походка
- Изчезнаха сетивните и кожните промени
- Случаят бе потвърден в Лаборатория „Порфири“ в УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ София

Следователно

- при необясними остри коремни болки, често съпътствани от кожни и/или неврологични симптоми и червено цветена урина (без наличие на кръв) **ЗАДЪЛЖИТЕЛНО БИ ТРЯБВАЛО ДА СЕ МИСЛИ ЗА ОСТЪР ПРИСТЪП НА ПОРФИРИЯ**
- ако не се изключи остър пристъп на порфирия, диференциално - *диагностичните възможности са няколко десетки*
- всяка привидно „точна“ друга диагноза може да се окаже пагубна за болния, поради назначена „опасна“ терапия

Генетично консултиране

- Понижената активност на Прото 0 у роднините свидетелства за латентно носителство и риск за ОПП при наличие на провокация от отключващите фактори
- Родствениците на всички болни се изследват в единствената у нас специализирана лаборатория в УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ София
- Болните се диспансеризират и проследяват дългогодишно; изготвя се родословно дърво на всяка фамилия, съдържащо болни, здрави и латентни носители

Неврологичният синдром - с различна интензивност при отделните пациенти

- Болки в мускулатурата на крайниците, врата, гърба, гръдния кош и кръста
- Слабост, постепенно преминаваща в парези и парализи на мускулите на крайниците с низходящо развитие т.е. с посока от раменете към китките и от бедрата към ходилата. Засягат се повече флексорите и в по-слаба степен екстензорите. Промените обикновено са симетрични. При налични парези болките в мускулите продължават
- Упорито главоболие, парестезии и др. сетивни нарушения
- При 10 - 15 % от пациентите - засягане на КН - смущения в гълтането, говора, диплопия, временна слепота, лицева пареза и др. Най-опасна е парезата на диафрагмата и междуребренте мускули
- При 10 - 15 % - гърчове в отделни мускулни групи и епилептиформени пристъпи, вкл. grand mal с изпадане в кома, която може да бъде продължителна (най-често в резултат на тежка хипонатриемия)

В заключение

- Суспектните за porphyria variegata пациенти към специализираното звено у нас в УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ са **върха на айсберга**
- Скритата заболяемост е значителна!
- **Единственият подход, който би могъл да подобри своевременната диагностика на порфириите е доброто им изучаване както по време на студентското, така и през следдипломното обучение на невролози, дерматолози, интернисти, лабораторни лекари, хирурзи, анестезиолози, специалисти обща медицина и др.**

Червени знамена

- **остри коремни болки** - по-често постоянни, но могат да бъдат и коликообразни; не се влияят от хранителния прием; понякога са по целия корем, но може да са локализирани в отделни участъци; нерядко се излъчват в различни посоки, най-често към кръста. В редица случаи се имитира нефролитиазна колика, без кръв в урината; **гадене + повръщане**
- **хипонатриемия**
- **червена урина**

Благодаря за вниманието



НАУЧНА СЕСИЯ 2

- ▶ **Митохондриални болести**
Р. Тинчева

- ▶ **Генетика на инфертилитета – опорни точки**
С. Хаджидекова

- ▶ **Добри практики при идентификация на генетични варианти в клиничната практика**
Т. Червенков

МИТОХОНДРИАЛНИ БОЛЕСТИ

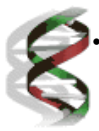
Рагка Тинчева



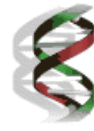
- Редки заболявания
- Генетични болести, но с начин на унаследяване, различен от другите генетични болести.
- ДНК различна от нормалния кариотип, открита отдавна и скоро свързана с определена патология.
- Проблеми с диагнозата



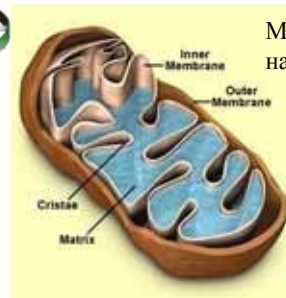
- За първи път митохондриите са наблюдавани от Altman преди 120 години
- Той ги нарича “елементарни организми”, които живеят самостоятелно в клетката
- Митохондриите са първите клетъчни органели, свързани със заболявания у човека



- 1962 - описан е пациент с хиперметаболизъм и нарушение в АТФ цикъла
- 1963- открита е митохондриалната ДНК
- 1981- пълно секвениране на човешкия и мишия митохондриален геном
- 1988 - открита първата мутация на мДНК, водеща до митохондриална болест
- Мутации в митохондриалната ДНК и в ядрената ДНК

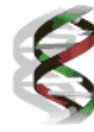


Структура и функция на митохондриите



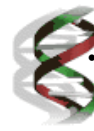
Митохондрия е изграден най-общо от 4 части:

- вътрешна мембрана
- външна мембрана
- интермембранно пространство
- матрикс

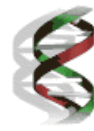


Структура

- Най-големите клетъчни органели в почти всички клетки
- Натрупани са в най-активната част на клетката
- Обвивката им е двойна мембрана
- Вътрешната мембрана има многобройни гънки-кристи
- Образуват се две пространства- вътрешно, между кристите и външно-извън тях
- Пространството между кристите съдържа матрикса



- Около 75% от мембраната е белтък – най-високо % съдържание на белтък за еукариотична клетъчна мембрана
- В матрикса се намират рибозоми, РНК, митохондриална ДНК, гранули с електронен заряд, големи ензимни комплекси, необходими за окислението на мастните киселини и цикъла на Krebs
- Върху външната мембрана са разположени протеините свързани с окислителното фосфорилиране и електронния транспорт



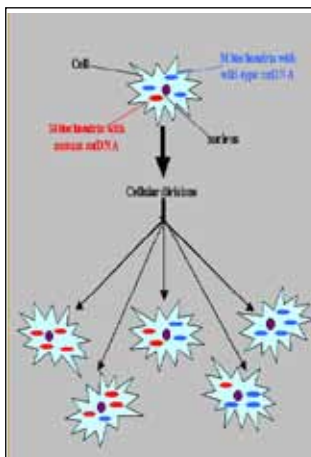
Функция на отделните части

- Външната мембрана- мястото за фосфолипиден синтез, десатурацията на мастните киселини.
- Във вътрешно-мембранното пространство се извършва нуклеотидната фосфорилация
- Вътрешната мембрана-място на основните митохондриални функции- електронен транспорт, окислително фосфорилиране, метаболитен транспорт в двете посоки
- Матрикс- б-окисление на мастните к-ни, репликация на ДНК, синтез на РНК, синтез на протеини



По време на репродукцията новата зигота получава митохондрии само от яйцеклетката.

- Митохондриите се репродуцират в клетката
- Всички митохондрии в клетката са копие на оригиналните, получени от яйцеклетката



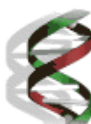
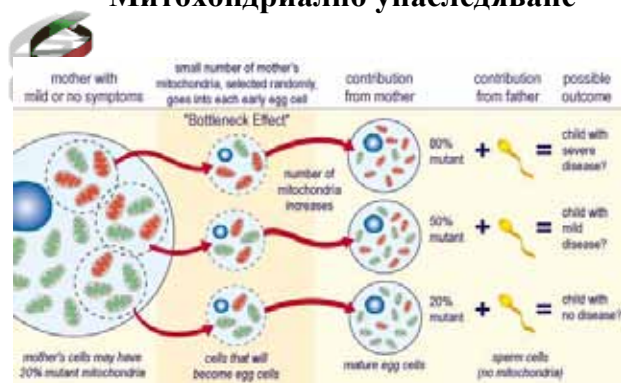
Хетероплазмия

- В една клетка се намират стотици митохондрии с и без мутация
- Тези митохондрии се разпределят случайно по време на клетъчното деление
- Броят на мутиралите митохондрии е различен в различните тъкани и в различните индивиди в едно и също семейство



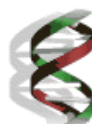
- Митохондриите са органели, които функционират независимо до голяма степен от клетката
- Митохондриите се реплицират самостоятелно и независимо от клетъчното деление
- Клетъчната репликация (mitosis) не води до репликация на митохондриите, които се разпределят случайно между двете дъщерни клетки

Митохондриално унаследяване



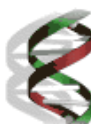
Клетъчни особености на митохондриите

- Различават се по качество и количество в отделните клетки.
- В мускулите, сърцето и бъбреците, органите с активен метаболизъм, те притежават по-голяма количество кристи (в сърцето тези кристи са 3 пъти повече отколкото в черния дроб)
- Няма митохондрии в еритроцитите



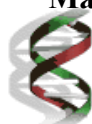
Особености на майчиното унаследяване

- И двата пола могат да унаследят митохондриалната болест, но и в двата случая тя се предава само от майката
- Хетероплазмията в едно семейство е различна за различните членове
- Мъжете могат да боледуват, но не предават митохондриалната болест на поколението

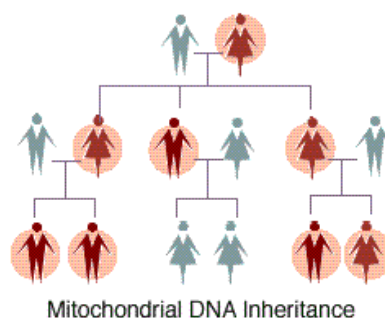


Митохондриален геном

- Двойноверижна, кръгла молекула.
- 37 гени
- 2 рибозомни РНК (rRNA) молекули
- 22 трансферни РНК (tRNA) молекули
- 13 полипептиди



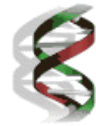
Майчино унаследяване (родословно дърво)





Функция на митохондриите

- Основно място в организма за производство на енергия-около 90%
- Митохондриите съдържат ензими, участващи в метаболизма на глюкозата и получаването на енергия, необходима за други реакции в клетките
- Клетките, които имат нужда от повече енергия съдържат по-голям брой митохондрии



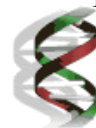
Генетичният дефект се изразява в:

- Дефект в транскрипцията или трансляцията на митохондриални протеини, кодирани от нуклеарни гени
- Дефект в митохондриалните ДНК-гени
- Дефект в нуклеарни фактори, модулиращи митохондриалните гени
- Дефект в небелтъчната част на митохондриите /CoQ10 дефицит/



Други реакции в митохондриите

- Пируватно окисление
- Цикъл на Krebs
- Метаболизъм на: аминокиселини; мастни киселини; стероиди



История на митохондриалните заболявания

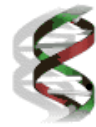
- 1962 год.- Luft описва първият случай на еутиреоидна жена с екстремен метаболизъм и гигантски митохондрии в мускулите
- 1975 год.- Koenisberger описва случай с MELAS
- 1981 год.- картиран е митохондриалния ДНК геном
- 1995 год.- появяват се първите статии описващи митохондриални болести



Митохондриални болести

Припокриване между различни генетични дефекти в мДНК и клиничния фенотип

- Фактори, повлияващи фенотипа:
 - тип мутация
 - степен на хетероплазмията
 - разпределение на мутациите в отделните органи
 - различните нужди от енергия в различните тъкани
 - наличния полиморфизъм



Клинична картина в детската възраст

- Летаргия, възбудимост, хиперактивност
- Проблеми с храненето
- Хипотермия или повишена температура
- Цианоза
- Гърчове
- Повръщане
- Нарушения в дишането
- Жълтеница/ранна или пролонгирана/
- Диария



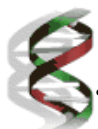
Митохондриалните болести засягат по различен начин различните клетки

- Най-тежко - клетките които имат нужда от най-много енергия и съдържат най-голям брой митохондрии- мозък, сърце, мускули, бъбреци и ендокринни жлези



Обективен статус

- Неврологични симптоми:
 - хипотония
 - свръхвъзбудимост
 - координационни нарушения
 - ИНПР
- Дисморфични стигми - дискретни



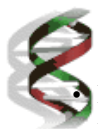
Диференциална диагноза

- Органични ацидемии- пропионова, метилмалонова
- Дефекти в урейнния цикъл- ОТД
- Нарушения във въглехидратната обмяна- галактоземия
- Аминоацидопатии- тирозинемия, хомоцистинурия
- Ендокринопатии- ВНХ



Не при всички пациенти с митохондриална болест се наблюдава лактатна ацидоза

- Нормални резултати от изследване на кръв и урина не изключват митохондриална болест
- Аномалии на главния мозък не изключват митохондриална болест
- Да се мисли за митохондриална болест или друга метаболитна енцефалопатия при нетипични промени в бялото вещество



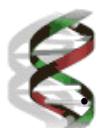
Лабораторни изследвания

- Глюкоза
- Електролити
- Лактат
- Пируват
- Амоняк
- Креатинкиназа
- Аминокиселини в кръв и урина
- Количествено изследване на органични киселини
- Кожна биопсия
- Мускулна биопсия
- Аудиограма
- ЕКГ и ЕХО-кардиография
- Очен статус



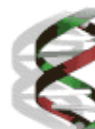
Да се мисли за митохондриална болест при засягане на голям брой органи и системи

- Не е възможна точна прогноза за развитието на митохондриалните болести
- Не е възможно да се прогнозира ефекта от приложената терапия с витамини , антиоксиданти или диети

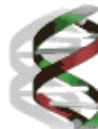
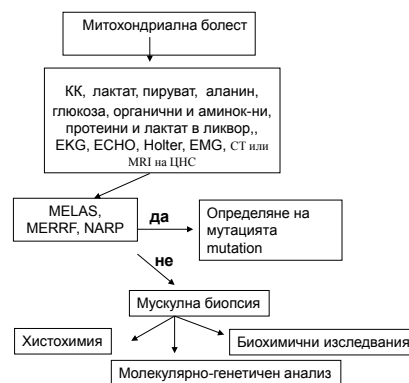


Кога да подозираме митохондриална болест ?

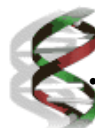
- Неспецифична клинична картина, симптоми от различни органи и системи, които могат да се проявят през различни периоди от живота
- Енцефалопатия
- Гърчове
- ИНПР или регрес
- Миоклонуси
- Дистония, дискинезия, хореа
- Тежка мигрена



Диагностичен алгоритъм



- Съдови спазми
- Невропатия
- Кардиомиопатия или смущения в провеждането
- Нарушение на слуха
- Нисък ръст
- Птоза, страбизъм, офталмоплегия
- Диабет
- Засягане на реналните тубули
- Нарушено зрение/ретинит/
- Лактатна ацидоза



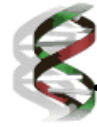
- Диагнозата на митохондриалните болести е скъпа, инвазивна, продължителна и не винаги успешна
- Добро познаване на клиничната картина и адекватни лабораторни изследвания
- Инвазивни методи- само при строги индикации
- Не винаги е възможно поставянето на специфична диагноза



Лечение

До този момент няма лечение, но приложението на определени субстанции води до намаляване на симптомите и забавяне на прогресивния ход на митохондриалната болест

- Лечението е индивидуално



Пренатална диагноза

Трудно определяне на риска за повторение при хитириоплазмична жена

- Варираща клинична картина и мутантен товар
- Предаването на мутирала мДНК в различните ооцити е различно



• Не може да се прогнозира хода на болестта

- Може да прогресира много бързо или за дълъг период от време
- Без динамика в продължение на години

Благодаря !



ГЕНЕТИКА НА ИНФЕРТИЛИТЕТА – ОПОРНИ ТОЧКИ

Савина Хаджидекова

История на инфертилитета

Единственото решение за безплодието е молитвата към боговете - египетската Изида, финикийската Астарта, гръцката Афродита, или келтската Бриджит.



Изида



Астарта (Ишар)



Афродита



Бриджит

Репродуктивна медицина и репродуктивна генетика

- Репродуктивната медицина се занимава с профилактиката, етиологията, диагнозата и терапията на репродуктивните проблеми при човека.
- Репродуктивната генетика свързва репродуктивните и генетични технологии, с цел диагностика и избор на лечение при инфертилитет, както и превенция на раждането на дете с генетични болести.

История на инфертилитета



Екзекуцията на Ана Болейн



Хенри VIII

Репродуктивни проблеми

- **Инфертилитет:** неспособност, както за реализиране на бременност по естествен път, така и за износване на бременност до термина.
- **Стерилитет:** нереализиране на бременност след системни опити за забременяване в продължение на 1 година
- **Спонтанни аборти или мъртвораждания**
- **Ранна неонатална смърт**

Причини за инфертилитета



История на инфертилитета



Най-старият известен писмен документ, в който се споменава за безплодието е папирусът Кахун (най-старият египетски медицински текст) от 2200-1950 г. пр.н.е.

Честота

15-20 % от двойките желателни бременности

1 от 7 двойки при 30-34 годишните

1 от 5 двойки при 35-39 годишните

1 от 4 двойки при 40-44 годишните



• 10-15% от илдъвниците в репродуктивна възраст

• 145 000 двойки в България

Честота на спонтанните аборти

- 50% от концепциите приключват като спонтанни аборти и 50% от тези аборти имат големи хромозомни аномалии
- Хромозомните аномалии са отговорни за 7% от тежките вродени дефекти;
- В 8% от случаите се откриват допълнителни гени мутации

Генетични причини за женски инфертилитет – моногенни дефекти

- **Моногенни дефекти. X-свързани гени.**
 - Чувствителен X хромозом
 - FMR1 ген, цитогенетичен locus Xq27.3
 - Амплификация на CGG триплекотидни повтори в екзон 1
 - o До 50 повтора – норма
 - o 50-200 повтора – премутация, асоциирана с POF (premature ovarian failure – преждевременна яйчникова недостатъчност)
 - o Над 200 повтора – питектална недостатъчност
 - Синдром на Калман
 - KAL1 ген, цитогенетичен locus Xp22.32
 - **Първична аменорея с хипогонадотропен хипогонадизъм и аносмия**



Негенетични причини за инфертилитет

При жената	При мъжа
Яйчник	Варикоцеле
Фалопиеви тръби	Хипогонадотропен хипогонадизъм
Матка	Хормонални нарушения
Маточна шийка	Фактори на околната среда
Хормонални	Импотентност
Имунологични	Имунологични
Други	Други

Генетични причини за женски инфертилитет – моногенни дефекти

- **Моногенни дефекти**
- **Вродени тромбофилии**
 - N. В. Вързети, че се е предпазала асоциация между наследствените тромбофилии и спонтанните аборти, мащабни групови проучвания не са успели да потвърдят такава асоциация. Повтаряем не се препоръчва тестване за наследени тромбофилии при рекурентни спонтанни аборти.
 - N. В. Скрининг за наследствени тромбофилии (клинично оправдано, когато пациентът има анамнеза за венозен тромбоемболизъм или роднина от първа степен на родство с доказана или подозирана тромбофилия).

Генетични причини за женски инфертилитет

- **Хромозомни дефекти**
 - 25-50% при първична аменорея
 - 10-15% при вторична аменорея
 - 5-15% при обременена акушерска анамнеза
- **Моногенни дефекти**
 - Мутации в FMR1 ген
 - други
- **Хромозомни аберации, ограничени в овцитите**



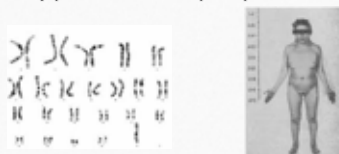
Генетични причини за женски инфертилитет

Хромозомни аберации, ограничени в яйцеклетките



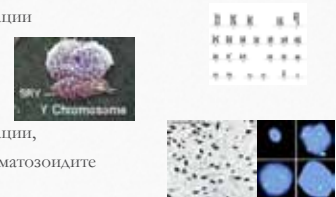
Генетични причини за женски инфертилитет – хромозомни дефекти

- В 5% от инфертилните жени са открити хромозомни аберации



Генетични причини за мъжки инфертилитет

- **Хромозомни аберации**
- **Гени мутации**
- **Хромозомни аберации, ограничени в сперматозоните**



Генетични причини за мъжки инфертилитет

Хромозомни аберации

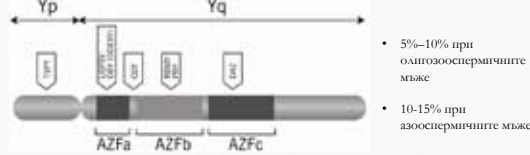
Хромозомни аберации (пълни или мозайчни форми)	
Гонозоми	47,XXY (синдром на Клайнфелтер); 47,XYY и други YY-анеуплоидии; 46,XX- и 45,X-мъже; структурни аберации на Y хромозома (делции, рингове, изохромозома, инверсии, транслокации); Y-автосомни транслокации
Автосоми	Транслокации (Робертсонови, рещипрени); инверсии; марсери хромозоми; клинични синдроми (T21 – синдром на Даун, частични дупликации или делеции)

Хромозомни аберации, ограничени в сперматозоните

- между 10% и 15% от сперматозоните и при фертилните мъже нормално имат хромозомни аберации, най-често структурни (около 90%)
- спермалите аномалии се увеличават при тежки тестикулопатии, в резултат на митотични и мейотични грешки
- лечението на онкоболни пациенти с химио- и лъчетерапия има кластогенен ефект, който персистира до 6 месеца след приключване на лечението

Генетични причини за мъжки инфертилитет

Y-свързани: микроделесии в Yq11



- 5%–10% при олигозооспермичните мъже
- 10-15% при азооспермичните мъже

Генетични тестове при женски инфертилитет

- Кариотип
- Чупава X хромозома
- *CFTR* мутации за муковисцидоза
- *KAL1* ген

Генетични причини за мъжки инфертилитет

Y-свързани: микроделесии в Yq11

Генетична аномалия	Фенотип
Y микроделесии	Олигозооспермия - азооспермия
AZFa делеция	Азооспермия, сертолишево-клетъчен синдром
AZFb делеция	Азооспермия, арест на сперматогенезата
AZFc делеция	Тежка олигозооспермия до необструктивна азооспермия
Частична делеция на AZFc	Азооспермия - нормозооспермия

Генетични тестове при мъжки инфертилитет

- Кариотип
- Y - микроделесии
- *CFTR* мутации за муковисцидоза
- *KAL1* ген – синдром на Кааман
- Андроген рецепторен ген
- 5- α -редуктаза 2 ген (*SRD5A2*)
- FISH анализ на сперматозоните???

Генетични причини за мъжки инфертилитет

Microdeletion syndromes

DAZ – синдром на Казан

- При 60-80% от мъжете с преходна азооспермия причината е van de Berghe (VABD - congenital bilateral absence of the testis defect) с частични мутации в *CFTR* гена.

Y-свързани

- Чупава, частично ханомозомерна ханомозомна делеция с азооспермия.
- Структурни, автосомно-рецисивни или доминантно-рецесивни (частични).

AZF-синдром (структурни Yq11) – синдром на структурни микроделесии, свързан с азооспермия

- AZFa – Xq11-12
- AZFb – от AZFb1 до AZFb100
- AZFc – от AZFc1 до AZFc100

Фенотип

- от тежко олигозооспермични до азооспермични синдроми
- от азооспермични до азооспермични синдроми

Тестове

- кариотип
- Y-микроделесии
- *CFTR* мутации за муковисцидоза
- *KAL1* ген – синдром на Кааман
- Андроген рецепторен ген
- 5- α -редуктаза 2 ген (*SRD5A2*)
- FISH анализ на сперматозоните???

Превенция на генетични болести чрез предимплантационни генетични тестове

- Предимплантационната генетична диагностика представлява ранен метод за откриване на редица генетични аномалии в ембриона преди той да се имплантира в матката.



➤ Трансферират се само нормални ембриони

Видове предимплантационни генетични тестове (PGT)

- 1) PGT-A - (preimplantational genetic testing for aneuploidies - предимплантационен генетичен тест за анеуплоидии);
- 2) PGT-SR - (preimplantational genetic testing for structural rearrangements - предимплантационен генетичен тест за структурни хромозомни преустройства);
- 3) PGT-M - (preimplantational genetic testing for monogenic disorders - предимплантационен генетичен тест за моногенни болести).

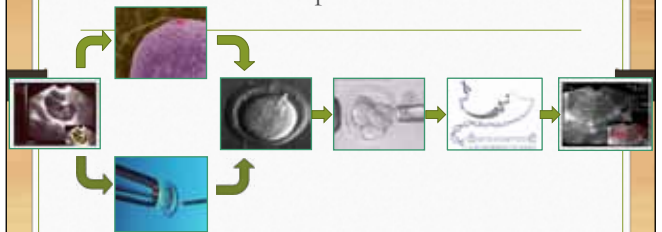
PGT алтернативи

- Естествено забременяване – пренатална диагноза
- Донори на репродуктивен материал
- Осиновяване
- Отказ от репродукция

PGT-A индикации

- напреднала репродуктивна възраст на жената;
- множество спонтанни аборти;
- неуспешни опити от предходни IVF процедури;
- тежък мъжки инфертилитет
- селекция на пол

Как се прави PGT?



PGT-SR индикации

PGT-SR се прилага в семейства, в които единият и/или двамата родители са носители на структурна хромозомна аномалия:

- балансирана транслокация
- инверсия
- дупликация/делеция:

Техники за биопсия



Поларно телце

3-дневен ембрион

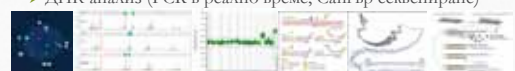
бластоциста

PGT-M индикации

- Носители на моногенни дефекти
 - Автосомно-рецесивни болести
 - Автосомно-доминантни болести
- *болести с късно начало
- *HLA генотипиране за съвместимост
- Родители с моногенни наследствени ракови синдроми

Генетични методи

- Флуоресцентна ин ситу хибридизация (FISH)
- Микрочипов ДНК анализ (array CGH)
- Полимеразна верижна реакция (PCR)
- ДНК анализ (PCR в реално време, Сангър секвениране)



Рискове свързани с биопсията и аналитичните процедури

- Увреждане на ембриона
- Погрешна диагноза
- Липса на нормални ембриони
- Непотвърдителни резултати
- Бременност, настъпваща след предимплантационен генетичен анализ
 - Няма гаранции, че при регистриране на бременност, няма да настъпи спонтанен аборт, поради други фактори като имунологични причини или генетични дефекти, които не могат да бъдат установени чрез хромозомния скрининг.
 - Валдиране на резултатите с ниванна пренатална диагноза!

PGT предимства

- Може да помогне за елиминирането на някои генетични болести в бъдеще.
- Елиминира дилемата за прекъсване на желана бременност след получаване на патологичен резултат.
- Дава възможност на носителите на генетични заболявания да имат дете без заболяването им
- Към днешна дата няма съобщения за по-висок процент на малформации на плода или други идентифицируеми проблеми след ПГТ

Недостатъци на ПГТ метода

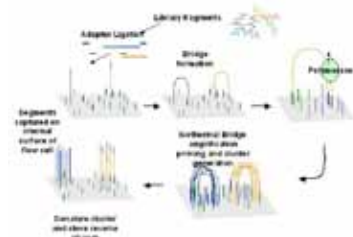
- Ниска PGT процедура
- Увреждане на яйцеклетката / ембриона (око 1%)
- Погрешна диагноза
- Липса на нормални ембриони
- Непотвърдителни резултати
- Висока цена
- ПГТ не гарантира настъпването на бременност след трансфер
- Бременност, настъпваща след предимплантационен генетичен анализ
 - Няма гаранции, че при регистриране на бременност, няма да настъпи спонтанен аборт, поради други фактори като имунологични причини или генетични дефекти, които не могат да бъдат установени чрез хромозомния скрининг

БЛАГОДАРЯ ЗА
ТЪРПЕНИЕТО!

ДОБРИ ПРАКТИКИ ПРИ ИДЕНТИФИКАЦИЯ НА ГЕНЕТИЧНИ ВАРИАНТИ В КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

Трифон Червенков, Люгмила Ангелова

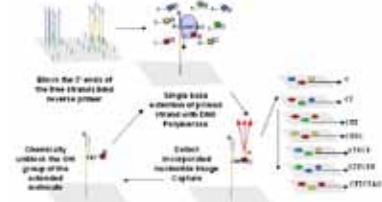
Секвениране от ново (2-ро) поколение (New Generation Sequencing)



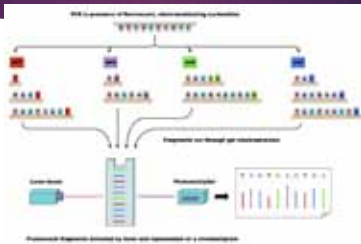
Секвениране от ново поколение (NGS)

- ▶ Преди ~10 години въвеждане на секвениране от ново (второ) поколение
- ▶ Значителни предимства, но и редица ограничения

Секвениране от ново (2-ро) поколение (New Generation Sequencing)



„Класическо“ секвениране на ДНК: Метод на Sanger



NGS: преимущества и ограничения

- ▶ Масивно паралелно секвениране: голям капацитет
- ▶ Ограничения: резултат от къси прочити
- ▶ Загуба на информация
- ▶ Невъзможност за идентификация на генетичните варианти върху отделните хомоложни хромозоми (phasing)

„Класическо“ секвениране на ДНК: Метод на Sanger



Типичен подход при анализ на данни от NGS



Подравняване/Картиране

- ▶ Alignment/Mapping

Варианти в зародишевата линия (Germline)

- ▶ Варианти на броя на копията (CNV) и структурни варианти (SV)
- ▶ Множество сравнително нови инструменти (CONTRA, CoNVEX, ExomeCNV)
- ▶ F-score ~0.8 – 0.9 => NGS от трето поколение

Еталонни проби

- ▶ Genome in a Bottle (GIAB) (NA12878)
- ▶ Platinum genome (Illumina) (NA12878)
- ▶ Синтетични данни (SynDip)

Соматични варианти

- ▶ Добра практика: сравнение между туморна и нормална тъкан
- ▶ Множество инструменти (GATK MuTect2, Strelka2, VarScan2)
- ▶ Необходимост от по-голяма дълбочина на секвениране
 - ▶ Баланс между дълбочина и цена
- ▶ Филтриране с популационни бази данни (dbSNP)

Варианти в зародишевата линия (Germline)

- ▶ SNV/indel
- ▶ Преимущество има използването на повече от един инструмент
 - ▶ GATK HaplotypeCaller (висока точност, F-score > 0.99)
 - ▶ Platypus
- ▶ Съвместно, а не единично анализирани на генетични варианти
- ▶ Филтриране за премахване на артефакти
- ▶ Ортогонално валидиране (~99,965% сигурност)
 - ▶ евристичен подход (дълбочина, оценка на качество, ...)

Заклучение и перспективи

- ▶ За последните 10 години има натрупан съществен опит в анализа на данните от NGS
- ▶ Анализ на SNV/indel могат да се осъществят с един софтуерен пакет
- ▶ При CNV/SV: множество софтуерни инструменти, секвениране от 3-то поколение!

Варианти в зародишевата линия (Germline)

- ▶ *de novo* варианти (~70 WGS/~50 FP, ~1 WES)

NGS: 3-то поколение

NGS: 3-то поколение



Благодаря за вниманието!

NGS: 3-то поколение

- ▶ Секвениране на единични ДНК молекули без предварителна амплификация
- ▶ Масивно паралелно секвениране
- ▶ Секвениране на цели гени
- ▶ Недвусмислено секвениране: идентификация на генетичните варианти върху отделните хомоложни хромозоми (phasing)

НАУЧНА СЕСИЯ 3

- ▶ **Клинична и генетична характеристика на дистрофия на ретината при български родословия**
С. Черникова

- ▶ **Очна повърхност при някои вродени редки заболявания на окото**
А. Попова

- ▶ **Ретинобластом – офталмологичен проблем или интердисциплинарно предизвикателство**
А. Оскар, Н. Велева

КЛИНИЧНА И ГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ДИСТРОФИЯ НА РЕТИНАТА ПРИ БЪЛГАРСКИ РОДОСЛОВИЯ

Силвия Черникова, К. Каменарова,
К. Михова, Х. Чакърлова, Р. Георгиев,
И. Търнев, Р. Кънева

- Retinitis pigmentosa (RP) - хетерогенна група от наследствени очни заболявания с абнормности на фоторецепторите (пръчици и конусчета) и ретиналния пигментен епител
- Честота на RP - в Европа и САЩ - 1/3500 до 1/4000 (Humphries et al., 1992; Haim, 2002; Rivolta et al., 2003)
- Възможни са по-големи честоти при генетично изолирани или кръвнородствени популации

- Большинството случаи на RP - резултат на генни мутации на родопсина, периферина, фосфодиестеразата, цикличните нуклеотиди
- Начин на унаследяване :
автозомно-рецесивно (arRP) и
спорадично (spRP) – 50-60% от болните
автозомно-доминантно (adRP) – 30-40% от болните
X-свързано (xLRP) – 5-20% от болните

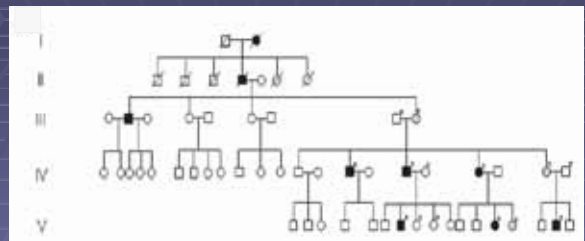
- До момента са идентифицирани 30 гена, асоциирани с автозомно-доминантен RP (adRP):
ADIPOR1, ARL3, BEST1, HK1, CA4, CRX, FSCN2, GUCA1B, IMPDH1, IMPG1, NR2E3, NRL, KLHL7, PRPF3, PRPF4, PRPF8, PRPF31, PRPH2, PDH1, RHO, RDH12, ROM1, RP1, RP9, SEMA4A, RPE65, SAG, SNRNP200, SPP2, TOPORS (RetNet)
- и 1 генен локус с неидентифициран ген - RP63 (RetNet)

- X-свързаният RP (xLRP) е генетично хетерогенен, като са идентифицирани:
- 3 гена - RP2, OFD1 и RPGR
- и 3 локуса - RP6 (Xp21.3-p21.2), RP24 (Xq26-q27), and RP34 (Xq28-qter) (RetNet)

- Представяме клиничната симптоматика, ЕРГ находка и резултатите от молекулярно-генетичния анализ при 2 големи ромски фамилии (по Национална програма “Геномика” - МОН), съвместно с генетици от България и Великобритания)

- Фамилия с adRP от гр. София
- Фамилия с XLRP от гр. Пещера
- Фамилия с XLRP от с. Елешница, Благоевград
- Фамилия с arCRD/arMD от с. Зорница, Благоевград

Фамилия с adRP от гр.София



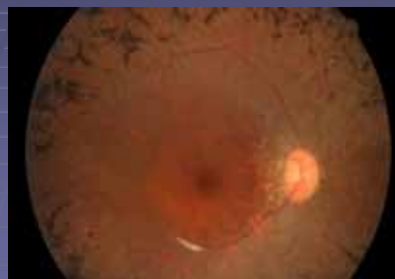
- Клинични и/или електрофизиологични данни за пигментен ретинит - **9 болни** (4 мъже и 5 жени; възраст 12 - 48 години)
6 - клинично симптоматични,
3 - клинично асимптомни
- При 6-те клинично симптоматични пациенти “затруднено зрение на тъмно и в здрач”, “блъскане в предметите на тъмно” от 8-11 годишна възраст

Зрителна острота

Зрителна острота	Брой болни с adRP (n=6)
1,0	-
0,6 – 0,9	2
0,1 – 0,5	1
0,05 – 0,1	2
под 0,05	1

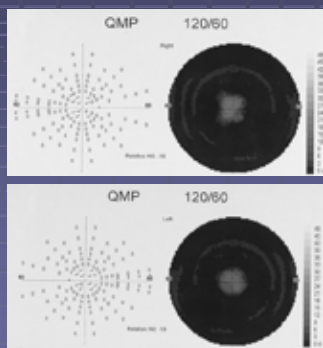
- 2 болни - с миопична рефракция
- При 1 пациент - биомикроскопски данни за двустранна задна субкапсуларна катаракта

Офталмоскопия - типична картина на пигментен ретинит: стеснение на ретиналните кръвоносни съдове до нишковидност, атрофия на ретиналния пигментен епител, хороидална склероза, пръснати в средната периферия пигментни струввания, някои с характер на "костни клетки", "восъчна" бледаост на оптичния диск

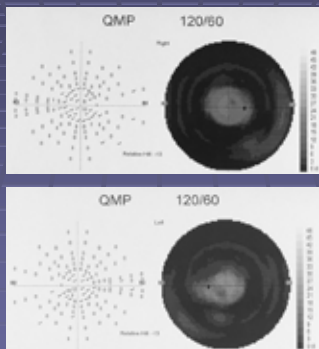


Компютърна периметрия при болни с adRP

3 болни - силно концентрично стеснено зрително поле със съхранена централна зона до 10 градуса ("тунеловидно зрение")



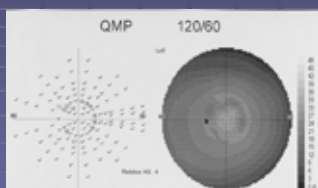
2 болни - силно концентрично стеснено зрително поле със съхранена централна зона до 20 градуса ("тунеловидно зрение")



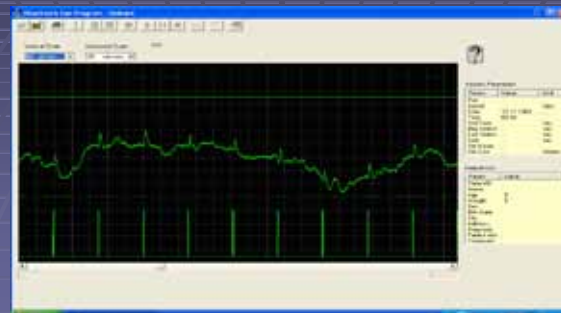
- ЕРГ тестване на цяло зрително поле с флаш стимулация



Най-младият болен -12 год. с наличие на дискретен периферен ("ring") скотом в зрителното поле на ляво око



- При 3-мата клинично асимптомни пациенти с adRP – единствено ЕРГ промени (редукция амплитудата на скотоличната b-вълна до 140 µV)



- ЕРГ при клинично проявени болни с adRP - 50- 60 μ V до угаснала с изчерпване на биоелектричната активност



Фамилия с X-свързан RP от гр. Пещера

- Клинични и електрофизиологични данни за RP в гр. Пещера са намерени при **22-ма пациенти** (14 мъже и 8 жени; възраст от 22 до 78 години)
- Изразен **клиничен полиморфизъм**, свързан с пола
- При **14-те мъже** – по-ранно начало (5 - 8 годишна възраст) на “затруднено зрение в здрач”, “блъскане в предметите на тъмно“, последвано от бърза прогресия на заболяването до степен на практическа слепота към 30 – 35 годишна възраст



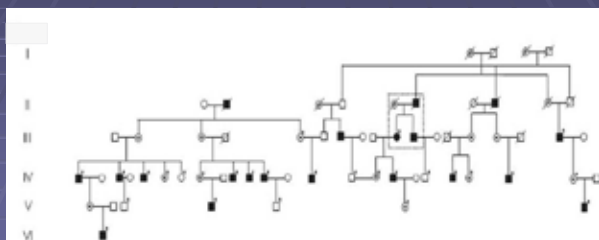
Зрителна острота при болни мъже с xLRP (n= 14)

Зрителна острота	(n=14)
перцепция на светлина	3
перцепция и проекция на светлина	4
движение на ръката пред окото	2
броене на пръсти пред окото	2
0,01	2
0,04	1

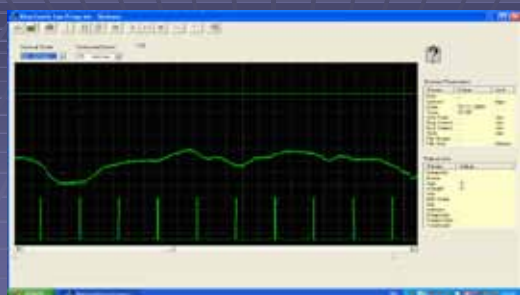
- Генеалогичният анализ на изследваните болни - **автосомно-доминантен начин на унаследяване с непълна пенетрантност**
- Доминантното унаследяване с непълна пенетрантност при болните насочи генетиците към проучване на 19q locus и гена *PRPF31*.
- Директното секвениране на гена *PRPF31* доведе до **идентификация на нова сплайсинг мутация в хетерозиготно състояние - IVS6+1G>T**

- Поради много ниската зрителна острота при болните мъже **не беше възможно прецизно изследване на зрителното поле.**
- Биомикроскопското изследване показва наличие на **двустранна задно-капсуларна катаракта** при двама пациенти
- **Офталмоскопично** при всички 14 болни мъже се намери типична клинична картина на тежко протичащ RP: силно стеснени ретинални кръвоносни съдове до нишковидност, тежка дифузна атрофия на пигментния ретинален епител, прозираща хориоида със склеротично променени хориоидални съдове, груби пигментни струпвания, ”восьчна” бледост на папилата на зрителния нерв

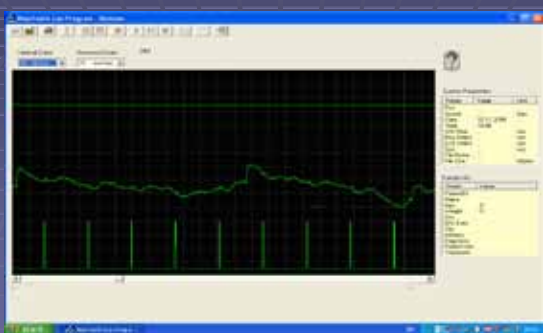
Фамилия с X-свързан RP от гр. Пещера



- ЕРГ при болни с xLRP- фотопична угаснала, но в хода на тъмнинната адаптация могат да се генерират микропотенциали



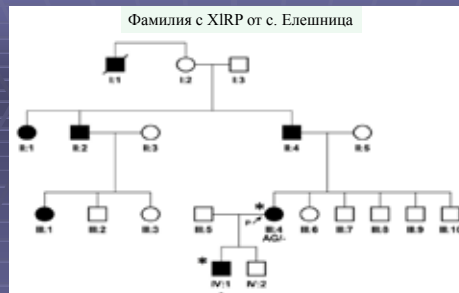
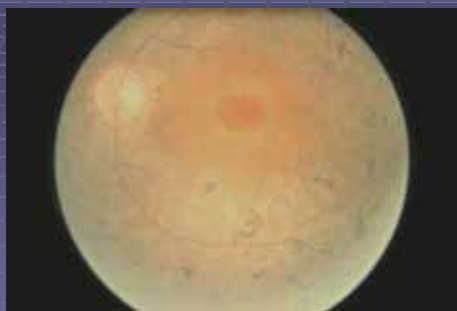
- Изразеният клиничен полиморфизъм, свързан с пола при нашите болни от гр. Пещера, показва голяма вероятност за наличие на **X-свързан начин** на унаследяване на заболяването
- Насоченият **молекулярно-генетичен анализ** доведе до установяване на дефект в *RPGR* гена, локализиран в Xp21.1 хромозома
- Намерената генна мутация представлява микроделеция в екзон ORF15 на *RPGR* гена (**c. ORF15+652_653delAG**) и е описана като предизвикваща X-свързан RP (№ AF286472 в GenBank) (Vervoort et al., 2000)



- При представените **две ромски фамилии RP** е с различен тип унаследяване и резултат на различни генни мутации
- При **болните от гр. Пещера с X-свързан RP** е налице изразен **клиничен полиморфизъм**, свързан с пола. При мъжете заболяването започва в ранна възраст, протича с бърза прогресия и води в кратък срок до практическа слепота и тежка инвалидизация.
- При **болните от фамилията с автозомно-доминантно унаследяване, гр. София**, клиничната картина е по-лека, влошаването на зрителните функции настъпва по-постепенно и при нито един болен не се достига до тежката зрителна инвалидизация, характерна за болните мъже от гр. Пещера.

- При **жените с данни за RP**, е установена много по-дискретна и лека симптоматика.
- Много по-късно начало** на оплакванията - 20 – 30 години
- Много по-бавна прогресия на заболяването** в сравнение с мъжете и относителна съхраненост на зрителните функции до късна възраст
- Зрителната острота** при жените варира от 0,08 до 0,6
- При **периметричното изследване** характерна находка е концентрично стеснено зрително поле с около 20 до 40 градуса с добавен непълен или пълен периферален (ring) скотом
- Офталмоскопичната находка** е еднотипна: дифузна дискретна праховидна интратретинална пигментация, без оформяне на отделни пигментни струпувания или с единични такива, без манифестно стеснение на ретиналните кръвоносни съдове и без данни за оптична атрофия.

- Представяме млад мъж, В.Г.Л., 15 годишен, представител на ромска фамилия от с. Елешница, Благоевградска област, с типична клинична картина на **Retinitis pigmentosa – rod cone type**
- Симптоматика:**
- ВОД=0,4** (с -0,75 Д сф)
- ВОС=0,4** (с -0,75 Д сф)
- Преден очен сегмент:** в норма двустранно
- КП-** двустранно “тунеловидно зрение”
- Очни дъна** - дифузно стеснени ретинални кръвоносни съдове, атрофия на RPE, хориоидална склероза, пръснати в средна периферия пигментни струпувания с характер на “костни клетки”, оптична атрофия

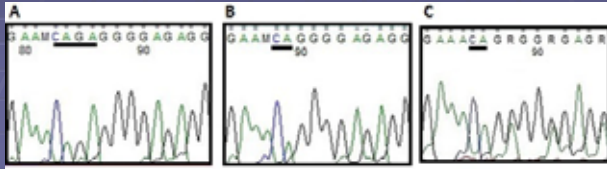


Легенда

- - ДНК анализ; фенотипизирани индивиди
- - клинично симптоматичен индивид от мъжки пол
- - клинично симптоматичен индивид от женски пол, хетерозигот за *RPGR*-ORF15+652_653delAG мутация

Директното секвениране на **RPGR** гена при клинично симптоматичния пациент от мъжки пол доказва микроделеция на ексона ORF15 на **RPGR** гена (c.2405_2406delAG)

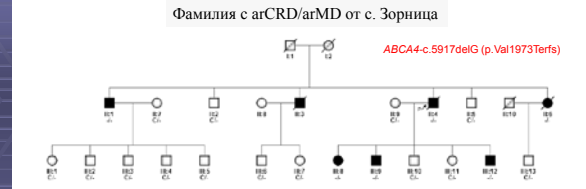
Същата находка беше намерена в **хетерозиготното състояние** при майката на пациента (Л.Г.Л., 32 годишна), клинично симптоматична (Визус = 0,1, стеснени ретинални съдове, пигментни струпувания, оптична атрофия)



- Същият секвениционен вариант беше намерен и при фамилията с **xLRP** от Пещера, при която носителките на мутантния алел от женски пол са минимално засегнати, сравнени с много тежката клинична симптоматика при симптоматичните индивиди от мъжки пол
- (Chakarova, C., S. Cherninkova, Iv. Tournev, N. Waseem, R. Kaneva, A. Jordanova, B. Veraitch, B. Gill, T. Colclough, A. Nakova, A. Oscar, V. Mihaylova, A. Nikolova-Hill, A. Wright, G. Black, S. Ramsden, I. Kremensky, S. Bhattacharya. Molecular genetics of retinitis pigmentosa in two Romani (Gypsy) families. *Mol Vis*, 2006; 12: 909-14).

- Тези резултати показват, че една и съща мутация, причиняваща **xLRP**, може да се асоциира с различна тежест на симптоматиката при засегнатите индивиди от женски пол
- Хипотетично се налага изводът, че **допълнителен ген (гени), свързани с RPGR гена**, модулират експресията на болестта при носителите на мутацията

- Представяме клиничната симптоматика, ЕРГ данни, резултатите от молекулярно-генетичното изследване при ромска фамилия от с. Зорница, област Сандански
- Клинични и електрофизиологични данни за пигментна дистрофия на ретината - **Cone rod dystrophy - 7 болни** (5 мъже и 2 жени; възраст 23 - 64 години)
- При **5 от клинично симптоматичните пациенти**:
 "затруднено зрение на светло, чувствителност към светлината",
 "от ранна училищна възраст се затруднило четенето и различаване на буквите",
 с начало на оплакванията – от 9 – 10 годишна възраст

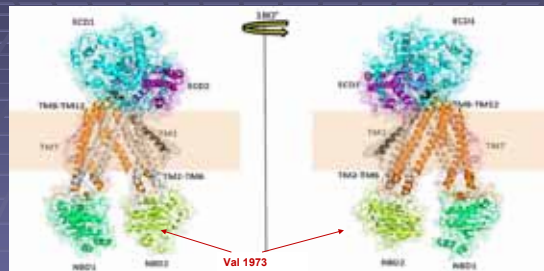


- Първоначална диагноза – **adCRD**
- Пълен геномен скан и анализ за скаченост позволиха да бъдат изключени известните локуси за **adCRD**
- Предположихме, че съществува нов ген за **adCRD**
- Прицелно секвениране на клиничния екзом позволи да бъде установена хомозиготна мутация в гена **ABCA4-c.5917delG (p.Val1973Terfs)**, отговорен за **ar** дистрофии на ретината – **arSTGD, arCRD, arMD**

Хомозиготна мутация ABCA4-c.5917delG (p.Val1973Terfs)



- ABCA4** се експресира в ретиналния пигментен епител и фоторецепторите
- ABCA4** е отговорен за 95% от случаите с **STDG** и **CRD**
- ABCA4** е автозотно-рецесивен ген



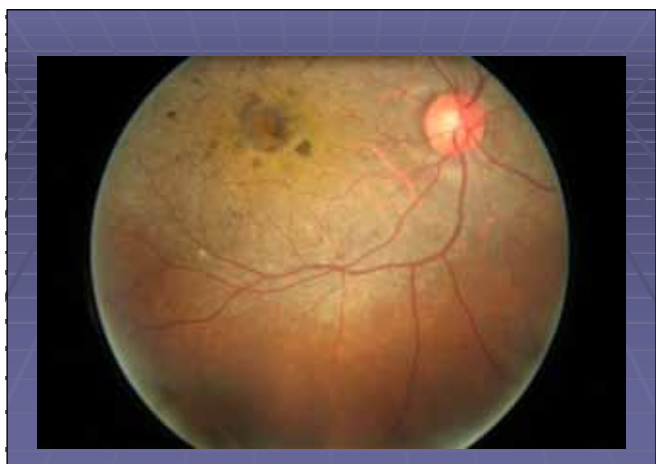
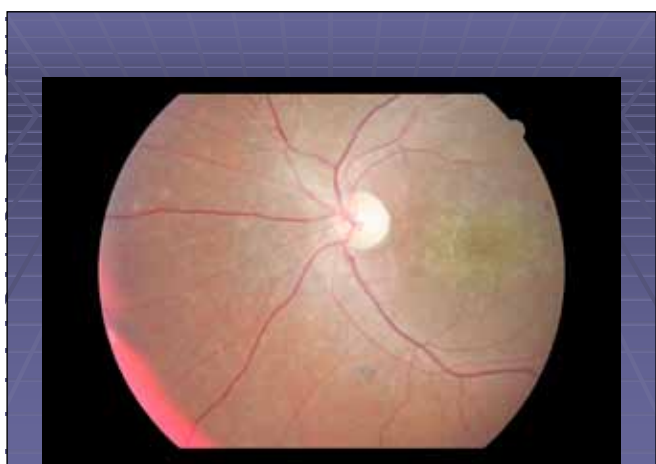
Мутацията **ABCA4-p.Val1973Terfs** е локализирана във втория нуклеотид-свързващ домейн (NBD2), отговорен за АТФ хидролизата

Figure Legend:
 Surface and cartoon representation of human ABCA4 3D structural model overview. Human ABCA4 structure is reported in surface and cartoon representation. The TM1, ECD1, TM2-TM6, NBD1, ECD2, TM7, TM8-TM12, and NBD2 domains are labeled accordingly. The TM regions are depicted with dotted lines.
 Ref: A Computational Approach From Gene to Structure Analysis of the Human ABCA4 Transporter Involved in Genetic Retinal Diseases. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2017;58(12):4320-4330. doi:10.1167/17.23169

Зрителна острота

Зрителна острота	Брой пациенти (n =5)
Перцепция на светлина, движение на ръката пред окото	2
Брои пръсти пред окото	1
0,01 – 0,05	0
0,06 – 0,08	2

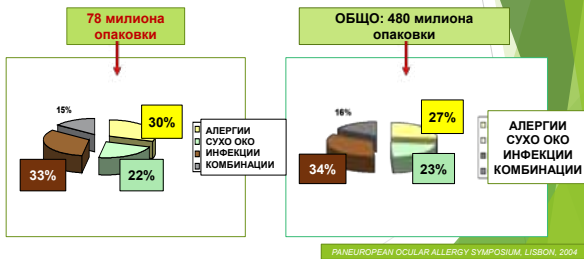
- Данни за **задна субкапсуларна катаракта** – при **2 болни**
- Компютърна периметрия (КП)** - поради много ниската зрителна острота КП е възможна само при 1 болна – данни за периферен скотом двустранно
- Очни дъна**: Атрофия на РПЕ в макулна област, стеснени артериоли, пигментации в макулна област, при по-напреднал дистрофичен процес – пръснати пигментация в заден полюс и периферия на ретината, дифузна атрофия на РПЕ, хориоидална склероза, оптична атрофия
- ЕРГ** – при 1 болен – липса на биопотенциали от ретината



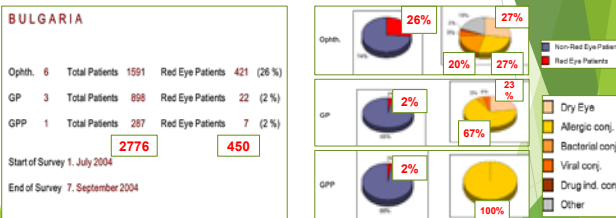
ОЧНА ПОВЪРХНОСТ ПРИ НЯКОИ ВРОДЕНИ РЕДКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ОКОТО

Анна Попова

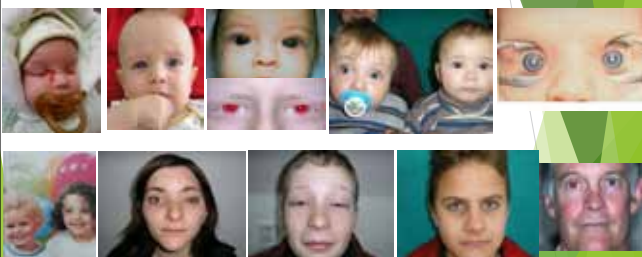
ОЧНА ПОВЪРХНОСТ: УПОТРЕБА НА ЛОКАЛНИ ОЧНИ МЕДИКАМЕНТИ: В ЕВРОПА В СВЕТА



УПОТРЕБА НА ЛОКАЛНИ ОЧНИ МЕДИКАМЕНТИ У НАС



АКТУАЛНОСТ НА ПРОБЛЕМА ОЧНА ПОВЪРХНОСТ ПРИ ДЕЦА С ВРОДЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ОЧИТЕ



ОКОТО Е ЧЕСТ ОБЕКТ ЗА ПРОБЛЕМИ С ОЧНИТЕ ПОВЪРХНОСТИ

- ▶ ДИРЕКТЕН КОНТАКТ С ОКОПНАТА СРЕДА
- ▶ СЛОЖНИЯТ СТРОЕЖ И ДЕЛИКАТНОСТТА НА ОЧНАТА ПОВЪРХНОСТ
- ▶ ДОБРА ВАСКУЛАРИЗАЦИЯ
- ▶ БОГАТА РЕТИКУЛО- ЕНДОТЕЛНА СИСТЕМА
- ▶ ТЯСНА ВРЪЗКА СЪС СЪСЕДНИТЕ ОЧНИ СТРУКТУРИ И С ЦЕЛИЯ ОРГАНИЗЪМ



ПРИЧИНИ: АЛЕРГИЧНИ; ТОКСИЧНИ;
ИНФЕКЦИОЗНИ; ТРАВМИ; КОМБИНИРАНИ; КОМПЛЕКСНИ;

СЪВРЕМЕННА ИНФОРМАЦИЯ ЗА ОЧНИТЕ ПОВЪРХНОСТИ



ПАЦИЕНТИ С РАЗЛИЧНИ РЕДКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ



МЕЖДУНАРОДЕН ДЕН НА
РЕДКИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ:
29.02.2008 г. – 01.03.2021г.

Национален алианс на хора с
редки болести у нас

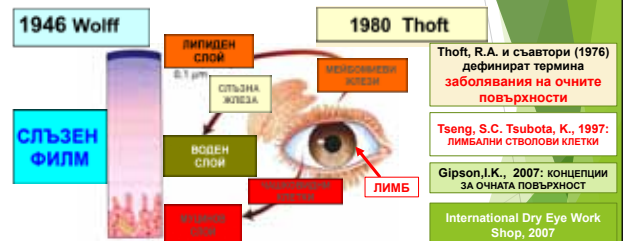
"Редките са много. Редките са силни. Редките са горди!"

ИЗУЧАВАНЕТО НА ОЧНАТА ПОВЪРХНОСТ Е НА НИВО ГЛОБАЛНО МЕЖДУНАРОДНО СЪТРУДНИЧЕСТВО – офталмолози, пациенти, родителски организации, социални служби, държавни институции и др.

5 - 50 % от хората са с проблеми на очната повърхност



НАСОЧЕНИ ПРОУЧВАНИЯ НА ОЧНИТЕ ПОВЪРХНОСТИ



КОНЦЕПЦИИ ЗА ОЧНИТЕ ПОВЪРХНОСТИ в XXI-ви век

- ▶ **Концепция 1.**
Епителът на очните повърхности (роговичен и конюнктивален) и слъзния филм действат като единно цяло.
- ▶ **Концепция 2.**
Стабилността на слъзния филм осигурява здравето на очните повърхности.
- ▶ **Концепция 3.**
Защитата на очните повърхности се контролира от невроанатомична интеграция.
- ▶ **Концепция 4.**
Роговичните епителни стем клетки са разположени в лимбалната зона.
- ▶ **Концепция 5.**
Базалната мембрана и стромалните фибробласти подпомагат функцията на епителните клетки от очната повърхност.

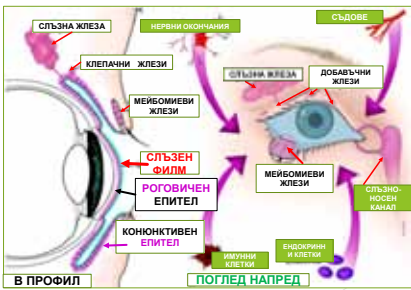
ФОРМУЛИРАНИ СА ЕДИНИ ДИАГНОСТИЧНИ И ТЕРАПЕВТИЧНИ СТРАТЕГИИ ЗА ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА, КОНТРОЛ НА ЗАБОЛЯВАНИЯТА НА ОЧНИТЕ ПОВЪРХНОСТИ

International Dry Eye Workshop, 2007

ЗАЩИТНИ МЕХАНИЗМИ НА ОЧНАТА ПОВЪРХНОСТ

- ▶ **АНАТОМИЧЕН**
- ▶ **МЕХАНИЧЕН**
- ▶ **АНТИМИКРОБЕН**
- ▶ **ИМУНОЛОГИЧЕН**

ОЧНА ПОВЪРХНОСТ



НОВОРОДЕНО: ОЧНА ПОВЪРХНОСТ

- АНАТОМИЧНО СФОРМИРАНА ЗРИТ. СИСТЕМА
- ПО-ЧЕСТО СПИ
- БУДНО РЯДКО МИГА
- 3-4 мигания/мин. в първия месец и **5-10** мигания /мин. до 3 год. възраст, след което те са **10-20** – като при възрастните, т.е. 1 мигане на всеки 3-6 сек.)
- ПЛАЧ БЕЗ СЪЛЗИ (от 7-ия до 30-ия ден, след което слъзната жлеза започва да функционира)



ОЧНА ПОВЪРХНОСТ: ОТКРИТИ ЗОНИ



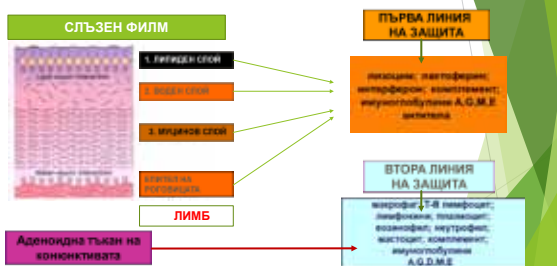
ОЧНИ ПОВЪРХНОСТИ И НЕВРОАНАТОМИЧНА ИНТЕГРАЦИЯ



НЕВРОАНАТОМИЧНАТА ИНТЕГРАЦИЯ НА ОЧНИТЕ ПОВЪРХНОСТИ ЗАВИСИ ОТ ВЪЗРАСТА И ПОЛА

2nd External Eye Disease Symposium – Rome, February 10 – 12, 2005

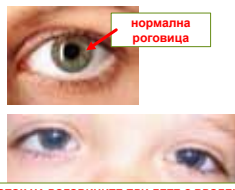
СЛЪЗЕН ФИЛМ И ЗАЩИТНИ ЕЛЕМЕНТИ НА ОЧНАТА ПОВЪРХНОСТ



ОЧНАТА ПОВЪРХНОСТ ОСИГУРЯВА АНАТОМИЧНА, ФУНКЦИОНАЛНА И ИМУНОЛОГИЧНА ЗАЩИТА НА ОЧНАТА ЯБЪЛКА

ЗАБОЛЯВАНИЯ НА РОГОВИЦАТА, ИМАЩИ ОТНОШЕНИЕ КЪМ СЪСТОЯНИЕТО НА ОЧНА ПОВЪРХНОСТ

- Вродени
- Придобити

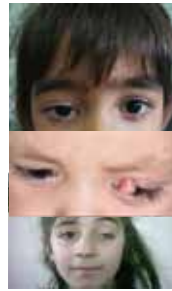


- ▶ Corneal degeneration
- ▶ Corneal dystrophy
- ▶ Corneal ectasia/mel/ descemetoele
- ▶ Corneal epitheliopathy
- ▶ Corneal guttae
- ▶ Corneal Infiltrates
- ▶ Corneal striaefolds
- ▶ Corneal ulceration
- ▶ Keratitis
- ▶ Keratoconjunctiv
- ▶ Keratolysis [Thinning or melting of cornea]
- ▶ Keratopathy
- ▶ Keratomalacia

ЗАБОЛЯВАНИЯ НА РОГОВИЦАТА, ПРОТИЧАЩИ С ЛИМБАЛЕН ДЕФИЦИТ НА СТВОЛОВИ КЛЕТКИ

- I. ДЕСТРУКТИВНА ЗАГУБА НА ЛИМБАЛНИ СТВОЛОВИ КЛЕТКИ
 - ХИМИЧНИ ИЛИ ТЕРМИЧНИ ИЗГАРЯНИЯ
 - STEVENS-JONSON SYNDROME (ТОКСИЧНА ЕПИДЕРМАЛНА НЕКРОЛИЗА)
 - НЕКОЛКОКРАТНИ ОПЕРАТИВНИ НАМЕСИ В ЛИМБАЛНАТА ЗОНА; КРИОЛЕЧЕНИЕ, АНГАЖИРАЩО ЛИМБА (ЯТРОГЕННО)
 - КОНТАКТНО-ЛЕЧЕНО ИНДУЦИРАНА КЕРАТОПАТИЯ
 - ТЕЖКА МИКРОБНА ИЛИ МИКРОБАКТЕРИАЛНА ИНФЕКЦИЯ
 - АНТИМЕТАБОЛИТНА (5-ФЛУОРАЦИЛ) ТОКСИЧНОСТ
- II. ДИСФУНКЦИЯ НА ЛИМБАЛНИ СТВОЛОВИ КЛЕТКИ В СТРОМАТА
 - АНИРИДИЯ
 - КЕРАТИТ АСИОЦИИРАН С ЕНДОКРИНЕН ДЕФИЦИТ (НАСЛЕДСТВЕН)
 - НЕУТРОФИЧНА КЕРАТОПАТИЯ (НЕВРОНАЛНА, ИСКЕМИЧНА)
 - КЕРАТОПАТИЯ ИНДУЦИРАНА ОТ РАДИАЦИОННО ЛЕЧЕНИЕ
 - ПЕРИФЕРНО РОГОВИЧНО ВЪЗПАЛЕНИЕ ИЛИ ХРОНИЧЕН ЛИМБИТ
 - ПТЕРИГИУМ ИЛИ ПСЕВДОПТЕРИГИУМ
 - ИДИОПАТИЧНА ДИСЕЮНКЦИЯ

ВРОДЕНИ СЪСТОЯНИЯ ИЛИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА КЛЕПАЧИТЕ, ИМАЩИ ОТНОШЕНИЕ КЪМ СЪСТОЯНИЕТО НА ОЧНА ПОВЪРХНОСТ



- Ankyloblepharon/blepharosynechiae
- Blepharitis
- Blepharo-conjunctiva
- Ectropion
- Exophthalmos
- Entropion
- Ectropion
- Lagophthalmos
- Marx's line
- Ptosis
- Symblepharon
- Trichiasis

МЕЙБОМИЕВАТА ДИСФУНКЦИЯ И СИНДРОМЪТ НА СУХОТО ОКО СА ЧЕСТО СРЕЩАНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ ПРИ ВЪЗРАСТНИТЕ

РОГОВИЧНИ ЕНДОТЕЛНИ КЛЕТКИ



Патологичното двустранно често мигане при деца (n = 534): причини

- ▶ рефракционни грешки – 40,0 %
- ▶ проблеми с очните повърхности – 23,1 %
- ▶ алергии – 20,3 %
- ▶ заболявания на ЦНС – 6,5 %
- ▶ психогенни причини – 4,6 %
- ▶ комбинирани причини – 5,5 %

А. Попова, 2013 г., Новости в офталмологията; А. Попова, GP news, 2015 г.

ЗАБОЛЯВАНИЯ НА СКЛЕРАТА, ИМАЩИ ОТНОШЕНИЕ КЪМ СЪСТОЯНИЕТО НА ОЧНА ПОВЪРХНОСТ



- Episcleritis
- Scleritis
- Sclerokeratitis
- Scleromalacia

„Синя склера“ при дете с генетичен синдром

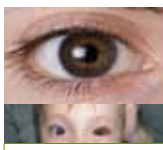
Резултат от лечението при 534 деца с често мигане:

- ▶ 76 % - положителен ефект
- ▶ 10 % - без промяна в състоянието
- ▶ 9 % - се отбелязва рецидив
- ▶ 5 % - задълбочаване (влошаване)

А. Попова, 2013 г., Новости в офталмологията; А. Попова, GP news, 2015 г.

ЗАБОЛЯВАНИЯ НА КОНЮНКТИВАТА, ИМАЩИ ОТНОШЕНИЕ КЪМ СЪСТОЯНИЕТО НА ОЧНА ПОВЪРХНОСТ

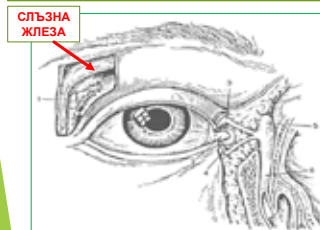
ЗДРАВО ОКО „БЯЛО ОКО“



ДЕТЕ С „ЧЕРВЕНО ОКО“

- Blepharoconjunctivitis
- Conjunctivalisation
- Conjunctivitis
- Keratoconjunctivitis
- Membranous conjunctivitis

СЛЪЗНА ЖЛЕЗА И СЛЪЗЕН ДРЕНАЖ



СЛЪЗА: ПАРАМЕТРИ ПРИ ВЪЗРАСТНИ

- PH 6.5 – 7.6
- ОСМОЛАРИТЕТ 302 ± 6.3 mOsm/L
- ОБЕМ 6.5 ± 0.3 µL
- СЛЪЗЕН ПОТОК 1.2 µL/min
- РЕФРАКТИВЕН ИНДЕКС 1.336
- ПОВЪРХНОСТНО НАЛЯГАНЕ 40.1 ± 1.5 dynes/cm

ХИПЕРОСМОЛАРИТЕТЪТ Е ПРИЧИНА ЗА „СУХО ОКО“

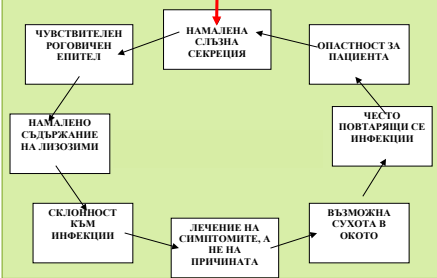
ЗАБОЛЯВАНИЯ НА СЛЪЗНАТА ЖЛЕЗА И СЛЪЗНИЯ ДРЕНАЖ, ИМАЩИ ОТНОШЕНИЕ КЪМ СЪСТОЯНИЕТО НА ОЧНА ПОВЪРХНОСТ

- Dacryo-adenitis
- Dacryocystitis/lacrimal sac abscess
- Dacryocystogram
- Dacryocystor-hinostomy
- Epiphora
- Lacrimal cysts
- Lacrimal sacmucocele/amniotoccele/dacryocele

МЕТОДИ ЗА ОЦЕНКА НА ОЧНИТЕ ПОВЪРХНОСТИ

- ▶ ОБЩ ОГЛЕД
- ▶ ИЗСЛЕДВАНЕ НА ПАЦИЕНТА ПО СИСТЕМНИЯ ХОД
- ▶ БРОЙ И ВРЕМЕТРАЕНЕ НА МИГАТЕЛНИТЕ ДВИЖЕНИЯ, ПРЕМИГВАНИЯ
- ▶ ПРОБИ НА ШИМЕР 1, 2, 3
- ▶ КАНАЛЧЕВА И НОСНА ПРОБА
- ▶ БИОМИКРОСКОПИЯ – БЕЗ И С ФЛУОРЕСЦЕИН ИЛИ БЕНГАЛПРОЗ
- ▶ ОТЧИТАНЕ НА ВРЕМЕТО НА РАЗКЪСВАНЕ НА СЛЪЗНИЯ ФИЛМ (TBUT) – В РАЗЛИЧНИТЕ ПОГЛЕДНИ ПОЗИЦИИ И В РАЗЛИЧНИТЕ ЧАСОВЕ НА ДЕНЯ
- ▶ ОТЧИТАНЕ НА СЛЪЗНИЯ И НА ФЛУОРЕСЦЕИНОВИЯ КЛИРЪНС
- ▶ КЕРАТОМЕТРИЯ
- ▶ РОГОВИЧНА СЕТИВНОСТ
- ▶ КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СОСТОЯНИЕ НА СЛЪЗАТА
- ▶ ИЗСЛЕДВАНЕ НА ИНДЕКСА ЗА СОСТОЯНИЕТО НА ОЧНАТА ПОВЪРХНОСТ
- ▶ ИЗСЛЕДВАНЕ НА ИНДЕКСА ЗА ПРОТЕКЦИЯ НА ОЧНАТА ПОВЪРХНОСТ
- ▶ ТРАНСИЛОМИНАЦИЯ НА МЕЙБОМИЕВИТЕ ЖЛЕЗИ
- ▶ МИКРОБИОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА КОНЮНКТИВАЛНОТО СЪДЪРЖАНИЕ – АБ, ФЛОРА И РЕЗИСТЕНТНОСТ
- ▶ ЦИТОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА РОГОВИЧНИЯ И НА КОНЮНКТИВНИЯ ЕПИТЕЛ

ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ОЧНИТЕ ПОВЪРХНОСТИ: ПОРОЧНИЯТ КРЪГ



СЪВРЕМЕНИ АПАРАТИ ЗА ДИАГНОСТИКА НА МЕЙБОМИЕВАТА ДИСФУНКЦИЯ

ДЕБЕЛИНА НА ЛИПИДНИЯ СЛОЙ
ИЗОБРАЖЕНИЕ НА МЕЙБОМИЕВИТЕ ЖЛЕЗИ
ОТЧИТАНЕ НА ПРЕМИГВАНИЯТА

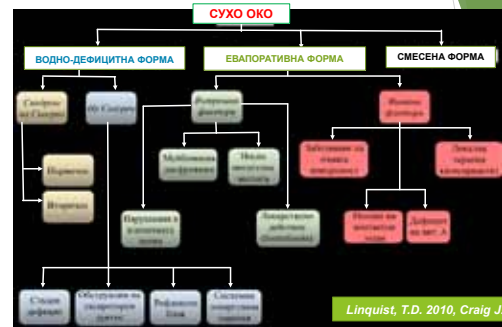
LaryDiag интерферометър
Lipi View интерферометър
IDRA интерферометър

ОЧНА ПОВЪРХНОСТ ПРИ ДЕЦА: ОПЛАКВАНИЯ И ПРОЯВИ

- оплаквания на детето:**
- ▶ в неадекватна възраст – липса на или ПЛАЧ
 - ▶ сухост
 - ▶ сърбеж
 - ▶ дразнене в очите
 - ▶ слъзене при четене, гледане на ТВ
 - ▶ парене, съдене
 - ▶ усещане за чуждо тяло
 - ▶ чувство за пясъчливост в очите
 - ▶ «замъгляване» на зрението при четене
 - ▶ «умора» на очите
 - ▶ дразнене от светлина (фотофобия)
 - ▶ непоносимост към контактни лещи
 - ▶ общ дискомфорт

- видими промени без специална оптика:**
- ЛИЛСА НА ПРОМЕНИ
 - ЧЕСТО МИГАНИЕ ИЛИ ТРИКОВЕ
 - ТЪРКАНЕ НА КЛЕПАЧИТЕ
 - «ЧЕРВЕНО» ИЛИ «РОЗОВО» ОКО/ОЧИ
 - СЪЛЗЕНЕ (ВИСТРА СЪЛЗА ИЛИ ПАТОЛОГИЧЕН СЕКРЕТ)
 - НЕВЪЗМОЖНОСТ ЗА ТРАЙНО ОТВАРЯНЕ НА КЛЕПАЧИТЕ
 - НЕВЪЗМОЖНОСТ ЗА ТРАЙНО ЗАТВАРЯНЕ НА КЛЕПАЧИТЕ
 - ПРОМЕНИ В МИГЛЕНИТЕ РЪБОВЕ

СЪВРЕМЕННА КЛАСИФИКАЦИЯ НА СУХО ОКО



ОЧЕН ДИСКОМФОРТ

ВСИЧКИ ОПЛАКВАНИЯ НА ДЕТЕТО, КАКТО И ВИДИМИТЕ ПРОМЕНИ В ОЧИТЕ, КОИТО ТО ИЛИ НЕГОВИЯТ РОДИТЕЛ, ЛИЧЕН ЛЕКАР ИЛИ ДРУГ ЧОВЕК, СА УСТАНОВИЛИ

ПРИЧИНИ: ВЪЗРАСТ; СЪСТОЯНИЕ НА ЗРИТЕЛНАТА СИСТЕМА; ОКОЛНА СРЕДА; ЛЕКАРСТВА (ЛОКАЛНИ, ОБЩИ); ПРОВЕДЕНИ ОЧНИ МАНИПУЛАЦИИ, ОПЕРАЦИИ; ПРЕТЪРПЯНИ ТРАВМА ОЧИТЕ, НА ГЛАВАТА; ОБЩО СЪСТОЯНИЕ НА ОРГАНИЗМА; НАЧИН НА ЖИВОТ и други;

СЛЪЗЕН ВОДЕН ДЕФИЦИТ (СВД) ИЛИ СЛЪЗЕН ЛИПИДЕН ДЕФИЦИТ (СЛД): ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА

	СВД	СЛД
СИМПТОМИ:	ВЛОШАВАТ СЕ (P.M.)	ОБИКНОВЕНО СА КОНСТАНТНИ
“TBUT” ТЕСТ:	СКЪСЕНО	СКЪСЕНО
“DYE” ТЕСТ:	ВИДИМАТА ЗОНА	ОБИКНОВЕНО ОТР.

**НЕСТАБИЛЕН СЛЪЗЕН ФИЛМ (НСФ) или
НАРУШЕНО СЛЪЗНО ПОЧИСТВАНЕ (НСП):
ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА**

	НСФ	НСП
АНАМНЕЗА:	- НАРУШЕНИЯ В СЛЪЗНИЯ ФИЛМ - ВЛОШАВАНЕ (р.м.) СЛЕД ЧЕТЕНЕ, ГЛЕДАНЕ НА ТВ, ШОФИРАНЕ...	- ВЪЗПАЛИТЕНИ ПРОМЕНИ - ВЛОШАВАНЕ (а.м.) СЛЕД ЛОШО СПАНЕ
ТВБУТ:	- СКЪСЕНО	- ОБИКНОВЕНО Е В НОРМА
ШИРМЕР тест:	- НАМАЛЕНА СЕКРЕЦИЯ	
“DYE” тест:	- ЗАСЕГНАТА Е ИЗЛОЖЕНАТА ЗОНА	- ОТРИЦАТЕЛЕН ИЛИ (+) В НЕИЗЛОЖЕНАТА ЗОНА
ЦИТОЛОГИЯ:	- СКВАМОЗНА МЕТАПЛАЗИЯ	- НОРМА ИЛИ ЛИТИАЗНИ ПРОМЕНИ

ВРОДЕНА АНИРИДИЯ: УСЛОЖНЕНИЯ В РОГОВИЦАТА



ЛИМБАЛНА СТВОЛОВА НЕДОСТАТЪЧНОСТ (LSCD)

В края на XIX-ти век е даден терминът стволови клетки (Theodor Boveri and Valentin Haecker)

60 -те години на XX-ти век: Начало на изучаването на стволовите клетки след изследвания на канадските учени (Ernest McCulloch, James Till Andrew J. Becker)

Механизъм на LSCD: преки деструктивна загуба на LSC и загуба на лимбалната микросреда

Класическа триада на лимбална роговична и конюнктивална недостатъчност

- ▶ конюнктивална
- ▶ неоваскуларизация
- ▶ хронично възпаление

The diagnosis of limbal stem cell deficiency, 2017

**АНИРИДИЯ-АСОЦИИРАНА КЕРАТОПАТИЯ:
ФАЗИ НА ЛИМБАЛНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ**

I. ЛЕКА:

- МАКСИМАЛНО 2 ПОВТАРЯЩИ СЕ ЕРОЗИИ/УЛЦЕРАЦИИ ЗА 6 МЕСЕЦА
- ПАНУСЪТ НЕ ПРЕВИШАВА ЛИМБА С ПОВЕЧЕ ОТ 1 мм ВЪРХУ РОГОВИЦАТА
- ЛЕКО СЪЛЗЕНЕ, ЛЕКА ФОТОФОБИЯ, НЕЗНАЧИТЕЛНО ПОЕМАНЕ НА ФИЛОРЕСЦИИ

II. СРЕДНА

ПОВЕЧЕ ОТ 3 ПОВТАРЯЩИ СЕ ЕРОЗИИ/УЛЦЕРАЦИИ ЗА 6 МЕСЕЦА

ПАНУСЪТ ВКЛЮЧВА НАЙ-МАЛКО ПОЛОВИНАТА ОТ ПЕРИФЕРНАТА РОГОВИЧНА ЛИМБАЛНА ЗОНА, С ИЛИ БЕЗ СУБЕПИТЕЛИАЛНА ФИБРОЗА

Трайно нестабилен слъзен филм, трайно зачервяване на окото, сълзено, светлочувствителност

III. ТЕЖКА:

ПОСТОЯННО ПОВТАРЯЩИ СЕ РОГОВИЧНИ ЕРОЗИИ

ПАНУСЪТ ДОСТИГА ЦЕНТРАЛНАТА РОГОВИЧНА ПОВЪРХНОСТ

Трайно нестабилен слъзен филм, трайно зачервяване на окото, сълзено, светлочувствителност, ЗАГУБА НА ЗРИТЕЛНИ ФУНКЦИИ

ОЧНА ПОВЪРХНОСТ И ЛИМБАЛНА СВОЛОВА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

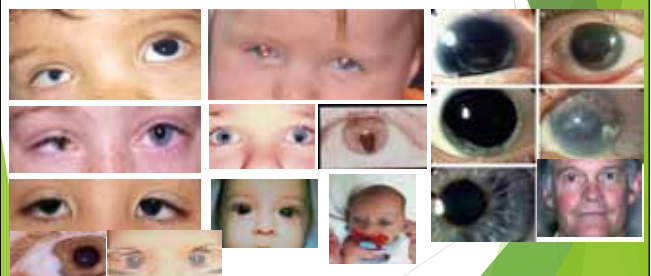
ВРОДЕНИ/НАСЛЕДСТВЕНИ

- ▶ Аниридия
- ▶ Вродена дискератоза
- ▶ Епидермална дисплазия
- ▶ Кератит-ихтиоза-глухота синдром
- ▶ Ектодермална-дисплазия-скизис синдром
- ▶ Множествен ендокринен дефицит
- ▶ Полигандуларен аутоимунен синдром 1

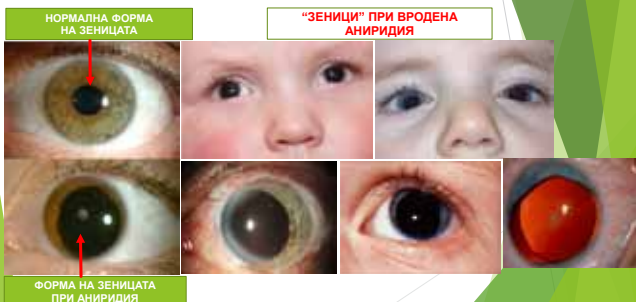
ПРИДОБИТИ

- Химикал/термична увреждания
- Криопленение (при недоносането)
- Тежки микробни инфекции, обхващащи лимба
- Хроничен лимбит (вернален/атопичен конюнктивит)
- Продължителна употреба на контактни лещи
- Цикатризиращ пемфигонд
- Множествени (>5) оперативни интервенции, които обхващат областта на лимба
- Радиотерапия
- Антиметаболити (5-Флуороурацил, митоминин С)
- Невротрофичен кератит
- Птерингум и псевдоптерингум
- Периферен язвен кератит (Язва на Мооген)
- Хронична булозна кератопатия
- Стивънс-Джонсън синдром (SJS, токсична епидермолитиза)
- Идиопатична

ПРИ ВРОДЕНА АНИРИДИЯ; КОЛОБОМА НА ИРИСА; МЕЗОДЕРМАЛНА ДИСГЕНЕЗА; ВРОДЕНА ПЛАУКОМА; ЧАСТИЧНА ИЛИ ТОТАЛНО ПОМЪТНЕНА ЛЕЩА ОТ РОЖДЕНИЕ СЕ НАБЛЮДАВАТ РАЗЛИЧНИ ПРОБЛЕМИ С ОЧНАТА ПОВЪРХНОСТ И УСЛОЖНЕНИЯ



ВРОДЕНА АНИРИДИЯ И ОЧНА ПОВЪРХНОСТ

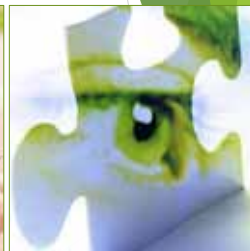


**ВАЖНИ МОМЕНТИ ЗА ДИАГНОЗАТА
УВРЕЖДАНЕ НА ОЧНИТЕ ПОВЪРХНОСТИ**

- ▶ НАСОЧЕНА АНАМНЕЗА
- ▶ ОЦЕНКА НА ОПЛАКВАНИЯТА
- ▶ ОЦЕНКА НА ОБЕКТИВНАТА НАХОДКА ПРИ ОБЩИЯ ПРЕГЛЕД
- ▶ ОФТАЛМОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ ПО СИСТЕМНИЯ ХОД
- ▶ РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ ДИАГНОСТИЧНИТЕ ТЕСТОВЕ ЗА СЪСТОЯНИЕТО НА ОЧНИТЕ ПОВЪРХНОСТИ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- ▶ ОЧНАТА ПОВЪРХНОСТ Е ЕСТЕСТВЕНА ЗАЩИТНА ПОКРИВНА СИСТЕМА НА ОЧНАТА ЯБЪЛКА, НО ИЗКЛЮЧИТЕЛНО ФИНА, ПРОЗРАЧНА И ДЕЛИКАТНА, ЛЕСНО И БЪРЗО РАНИМА ОТ МНОГО ФАКТОРИ, НЕЗАВИСИМО ОТ ВЪЗРАСТТА И ПОЛА
- ▶ В РАЗЛИЧНИТЕ ВЪЗРАСТОВИ ПЕРИОДИ НА ДЕТЕТО ОЧНАТА ПОВЪРХНОСТ ИМА СВОЯ СПЕЦИФИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА – В АНАТОМИЧНА, МОРФОЛОГИЧНА, ИМУНОЛОГИЧНА НАСОКИ И ТЪРПИ НЕПРЕСТАВНА ЕСТЕСТВЕНА ДИНАМИКА ВЪВ ВРЕМЕТО ДО **13** ГОДИШНАТА МУ ВЪЗРАСТ. ТОВА ТРЯБВА ДА СЕ ИМА ПРЕДВИД ПРИ ИЗБОРА И ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТТА НА ЛОКАЛНОТО ЛЕЧЕНИЕ, А СЪЩО И ПРЕДОПЕРАТИВНО, И ПОСТОПЕРАТИВНО.
- ▶ ПРОБЛЕМИТЕ, СВЪРЗАНИ С ОЧНАТА ПОВЪРХНОСТ ПРИ ДЕЦА С РЕДКИ ВРОДЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ОКОТО СА АКТУАЛНА ТЕМА У НАС
- ▶ РЕДИЦА ВРОДЕНИ СТРУКТУРНИ И ФУНКЦИОНАЛНИ ПРОМЕНИ НА ОЧНИТЕ СТРУКТУРИ СА ДИРЕКТНО СВЪРЗАНИ С ОЧНАТА ПОВЪРХНОСТ И СА ПРИЧИНА ЗА ЗРИТЕЛЕН ДИСКОМФОРТ И РАЗЛИЧНИ ДОПЪЛНИТЕЛНИ ЗРИТЕЛНИ УСЛОЖНЕНИЯ

БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО

РЕТИНОБЛАСТОМ – ОФТАЛМОЛОГИЧЕН ПРОБЛЕМ ИЛИ ИНТЕРДИСЦИПЛИНАРНО ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВО

Невяна Велева, Александър Оскар

Генетични форми

НЕНАСЛЕДСТВЕН РБЛ

- 60% от всички случаи
- Дължи се на две соматични мутации
- Проявява се като едностранен тумор
- Не съществува риск за другите членове на семейството

НАСЛЕДСТВЕН РБЛ

- 40% от всички случаи
- Дължи се на герминативна и соматична мутация
- Проявява се като двустранен и по-рядко едностранен тумор
- Съществува риск и за други членове на семейството

Исторически данни

- Peter Pawlius – 1597 г.
- James Wardrop – 1809 г.
- Langebech, Robin, Nystin – 1836г.
- Virchow – 1864г.
- Flexner – 1891г.
- Wintersteiner – 1897г.
- Veorhoff – 1925г.
- AAO – 1926г.



Wardrop J. Observations on Fungus Haematodes or Soft Cancer. Edinburgh, Scotland

Генетична консултация

- При всички случаи на фамилна анамнеза става дума за герминативна мутация.
- При всички случаи на двустранен ретинобластом става дума за герминативна мутация.
- При 10% от едностранните тумори става дума за герминативна мутация.
- В 60% от случаите на ретинобластом се касае за соматична мутация.
- В 40% от случаите на ретинобластом се касае за герминативна мутация.

➢ При 90% от децата с герминативна мутация на RB1 генът мутацията е de novo, като:

- ✓ не съществува риск за техните родители и сиблинга,
- ✓ но съществува 50% риск за техните деца.

➢ При 10% от децата с герминативна мутация дефектът е унаследен, **НЕЗАВИСИМО ДАЛИ ИМА ИЛИ НЕ ФАМИЛНА АНАМНЕЗА:**

1. един от родителите е с ретинобластом
2. няма анамнеза за ретинобластом при родителите

- ✓ Риск от развитие на първични неочни тумори
- ✓ Предаване на мутацията на следващи деца (50%)

Епидемиология

- Най-честият първичен вътречен тумор в детска възраст.
- Един от най-честите тумори в детската възраст.
невробластом (7%), нефробластом (6%), **ретинобластом (4%)**, рабдомиосарком (3%), остеосарком (3%), сарком на Юинг (2%).
- Честота: 1/15 000 – 1/30 000.
- Не съществува расова и полова предиспозиция.
- Тумор на ранната детска възраст – 90% от случаите са до 5-годишна възраст.
- В литературата са описани няколко случая на ретинобластом при възрастни.

Клинична картина

Различават се две основни форми:

- Едностранен ретинобластом (60 – 70%) – наследствен и ненаследствен.
- Двустранен ретинобластом (30 – 40%), като в 15% се наблюдава фамилна анамнеза. АД механизъм на унаследяване – **NB! ВИАГИ Е НАСЛЕДСТВЕН!**
 - Трилатерален ретинобластом

Sign or Symptom	Percentage (%)
White reflex or "cat's eye" reflex	56.0
Strabismus	28.0
Enophthalmos	11.0
Exotropia	9.0
Painful eye with ptosis	7.0
Poor vision	5.0
Routine examination	3.0
Orbital cellulitis	3.0
Unilateral mydriasis	2.0
Heterochromia iridis	1.0
Hyphema	1.0
Dysmorphic appearance	0.5
Myelaplasia	0.5
White spots on iris	0.5
Anorexia, failure to thrive	0.5



Генетика

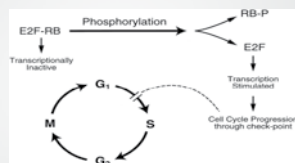
Генетично се различават две форми:
- наследствена форма;
- ненаследствена форма.

Отговорният ген е Rb1, разположен на дългото рамо на 13-та хромозома.

Генетично ретинобластомът е резултат от двойна мутация:
ТЕОРИЯТА НА ALFRED KNUDSON ЗА ДВОЙНИЯ УДАР – TWO HIT HYPOTHESIS

- първата мутация е герминативна при наследствените форми и соматична при спорадичните форми;

- втората мутация, която отключва туморния процес, винаги е соматична и засяга втория алел на гена на нивото на ретината.



Януари 2021 г....?!



Класификация

ICIR



Reese-Ellsworth Classification

Group	Global Salvage	Features
I	Very favorable	a. Solitary tumor <4 disc diameters, at or behind equator b. Multiple tumors, none >4 disc diameters, all at or behind equator
II	Favorable	a. Solitary tumor <4 disc diameters, at or behind equator b. Multiple tumors, <4 disc diameters, behind equator
III	Doubtful	a. Any tumor anterior to equator b. Solitary tumor >4 disc diameters behind equator
IV	Unfavorable	a. Multiple tumors, some >4 disc diameters b. Any tumor extending anteriorly to the equator
V	Very unfavorable	a. Massive tumors involving more than half of retina b. Vitreous seeding

*History of chances of salvaging the affected eye and not systemic prognosis.

Избор на лечение

- Размер на тумора
- Локализация на тумора
- Разпространение на тумора
- Състояние на другото око
- Асоциирани усложнения като отлеждане на ретината, глаукома
- Фамилна анамнеза
- Решение на родителите
- **Опит и възможности на лечебното заведение**

Диференциална диагноза

<p>Конгенитална катаракта</p> 	<p>ППК</p> 	<p>Възпалителни мембрани</p> 
<p>Болест на Coats</p> 	<p>Токсокароза</p> 	<p>ROP</p> 

Видове лечение

- **Хирургично лечение**
 - Енуклеация
 - Локално лечение
 - Криотерапия
 - Лазертерапия
- **Лъчелечение**
 - Общо лъчелечение на окото
 - Брахитерапия
- **Химиотерапия**
 - Адювантна
 - Неоадювантна
 - Системна
 - Локална

Диагноза










Съвременен терапевтичен подход

- **Малки тумори**
 - Лазерна фотокоагулация
 - Транслукларна термотерапия
 - Криотерапия
- **Средно големи тумори**
 - Брахитерапия
 - Хемотерапия
 - EVR
- **Големи тумори**
 - Неоадювантна химиотерапия с последваща локална терапия
 - Енуклеация
- **Екстраокуларна екстериоризация**
 - EVR

Метастатична болест химиотерапия



American Academy of Ophthalmology

Лечение - цели

- I. Да се запази живота на детето
- II. Да се запази окото и зрителната му функция
- III. Да се намалят страничните ефекти от лечението

Прогноза

- Общият процент на оцелелите във високо-развитите страни е над 90%;
- В 90% от случаите настъпва излекуване, когато зрителният нерв не е засегнат и се извърши енуклеация преди туморът да е преминал през lamina cribrosa;
- Преживяемостта намалява до 60% в случаите, когато туморът преминава през lamina cribrosa, дори когато в резекционната линия на зрителния нерв няма туморни клетки;
- Преживяемостта намалява до 20%, ако туморни клетки се намерят в резекционната линия;
- Смъртта настъпва в резултат на вътречерепно разпространение;
- Запазване на зрителна функция се наблюдава в 90% от децата с I или II група по Reese; 30-40% за група IV и 10-15% за група V;
- От пациентите, лекувани с перкутанна лъчетерапия, 60% изискват по-нататък терапия с крио- или фотокоагулация;
- 20% от пациентите, лекувани с перкутанна лъчетерапия, изискват енуклеация;
- Не трябва да се забравя, че пациентите с ретинобластом развиват вторични неоплазми. Проучванията показват, че до 50% от пациентите с билатерален ретинобластом, които са оцелели, развиват втори неочен тумор. Пациенти, лекувани с перкутанна лъчетерапия, имат повишен риск от развитие на вторични неоплазми.

Наблюдение

- Редовно наблюдение на пациентите с ретинобластом и членовете на тяхното семейство е жизненоважно. Дори при пациенти с едностранен ретинобластом съществува 20% риск от развитие тумор на другото око. Рискът намалява с възрастта.
- Понастоящем е възприета следната схема за наблюдение:
 - до 1 годишна възраст на всеки 3 – 4 седмици
 - до 3-4 годишна възраст на всеки 3-4 месеца
 - до 7 годишна възраст на всеки 6 месеца
 - след това на всяка година
- Не трябва да се забравя, че при тези деца, особено тези с наследствена форма на ретинобластом, съществува опасност от развитие на неочни тумори, особено в лицевата област, като този риск е най-голям до 30 годишна възраст.

Благодаря за вниманието!



НАУЧНА СЕСИЯ 4

- ▶ **Клиничната система за грижи за пациента (Clinical Patient Management System) като инструмент за подобряване съдбата на пациентите с редки болести в България**
В. Йотова

- ▶ **Стана ли революция в лечението за муковисцидоза? Къде сме ние**
Г. Петрова

- ▶ **Прогресивна осифицираща фибродисплазия при дете на 2 години – клиничен случай**
Х. Христозова

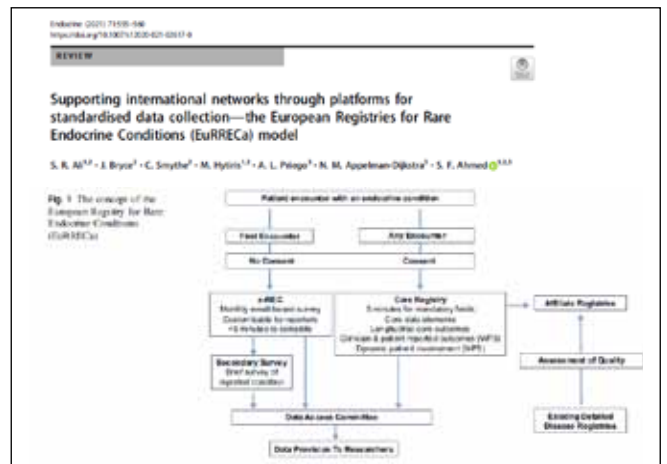
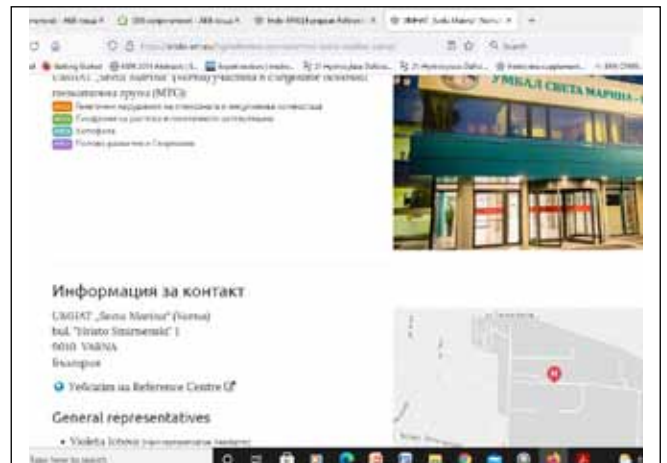
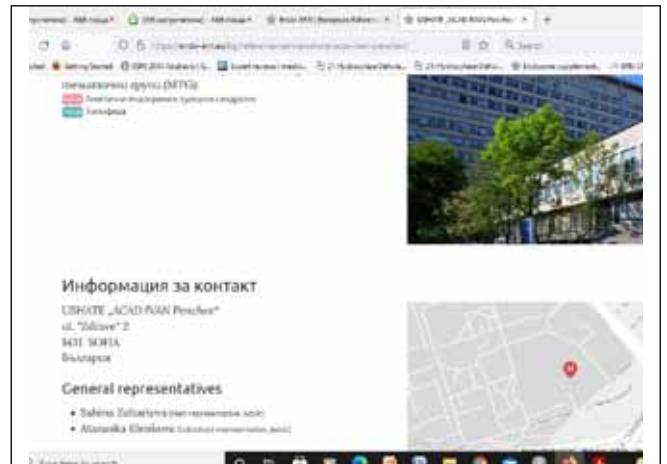
КЛИНИЧНАТА СИСТЕМА ЗА ГРИЖИ ЗА ПАЦИЕНТА (CLINICAL PATIENT MANAGEMENT SYSTEM) КАТО ИНСТРУМЕНТ ЗА ПОДОБРЯВАНЕ СЪДБАТА НА ПАЦИЕНТИТЕ С РЕДКИ БОЛЕСТИ В БЪЛГАРИЯ

Виолета Йотова

Първите 24 ERNs са създадени през 2017 г., вкл. над 900 високоспециализирани здравни заведения от над 300 болници в 26 страни-членки

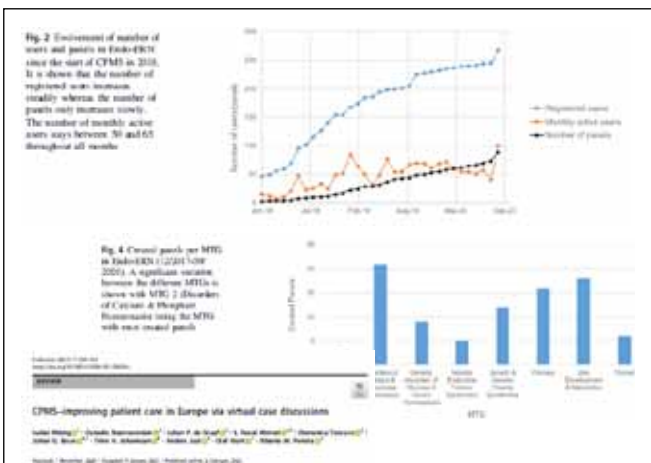
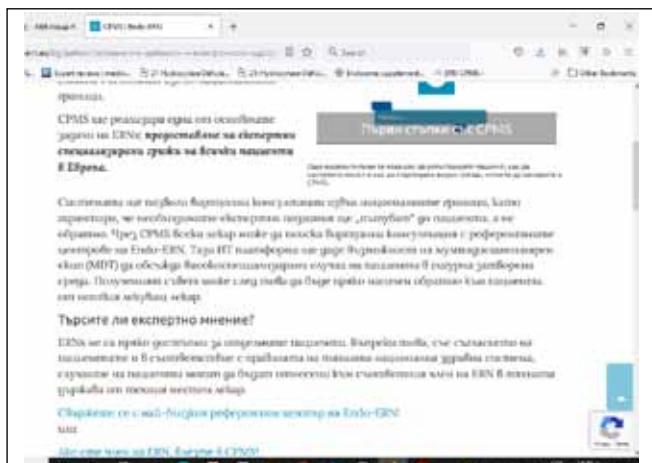
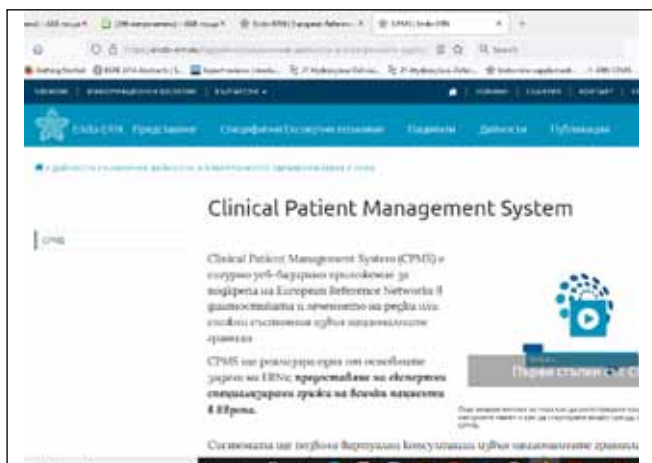


https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/ern/docs/2017_brochure_en.pdf



Overview of webinars

Topic	Date	Time CET	Speaker(s)	Region	View	CRN
Update on the management of ACES (Acute Cholelithiasis and Primary Sclerosing Cholangitis)	2023-09-05	10:00-12:00	Philippe Tourel			
EU-CC: Monthly email-based survey. Customizable for reporting. IS included in template.	2023-07-08	10:00-12:00				
EU-CC Register: 5-minutes for secondary fields. Case data elements. Longitudinal care outcomes. Clinician & patient reported outcomes (PRO). Primary patient assessment (PPA).	2023-07-08	14:00-15:00	Christy Baskin, Jeroen Eekeren, Catherine Eekeren, Thomas Willems, & Julia Willems			
EU-CC: Monthly email-based survey. Customizable for reporting. IS included in template.	2023-07-08	16:00-17:00				
EU-CC: Monthly email-based survey. Customizable for reporting. IS included in template.	2023-07-08	18:00-19:00				
EU-CC: Monthly email-based survey. Customizable for reporting. IS included in template.	2023-07-08	20:00-21:00				



Endocrine CONNECTIONS

RESEARCH

Educational and knowledge gaps within the European reference network on rare endocrine conditions

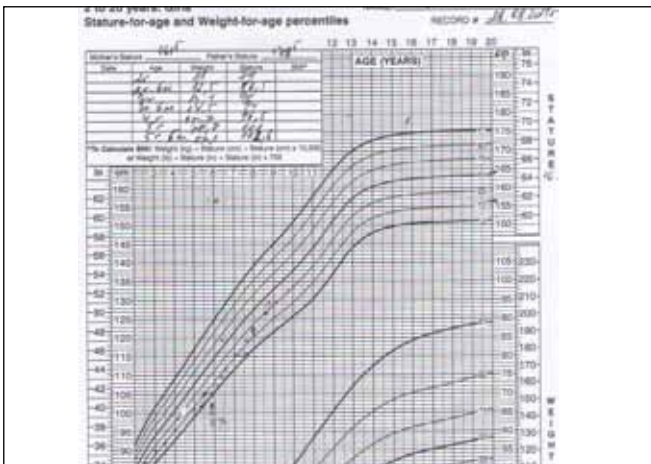
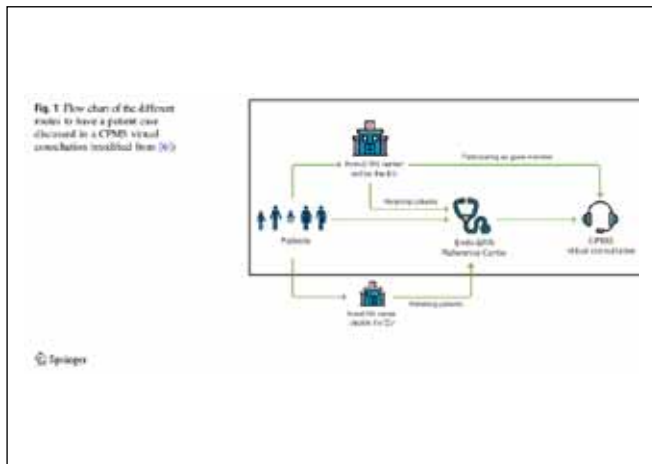
Violeta Iotova¹, Camilla Schalling-Jensen², Peter Bruggemann³, Manuela Brossmer⁴, Natasa Bratina⁵, Vello Vilimann⁶, Olaf Wand⁷ and Alberto M. Pereira⁸

Educational and practice needs of the physicians

The importance of different diagnostic and treatment-related aspects of RD as rated by doctors were as follows: disease diagnosis: 99%; disease follow-up issues: 99%; available treatments: 99%; disease prognosis: 95%; advice from centers of excellence: 92%; local health care organizations: 83%; cross-border health care: 70%.

Каква е ползата от това?

- Девойка на 9 г.
- Диагностицирана на 5 г. 6 мес. със синдром на Turner
- Повод – нисък ръст



Генетична диагноза – 45,X[29]/46,XY[21]

***Клинична диагноза:**
***Клинична диагноза:** 2-и на Тител
Предпоказан биомаркер: (Полно/частично изостаняване)

Принцип на лаборатория:
 Матерински и патерен: Установяване на изостаняване карактера, предоставяне от две клетъчни линии. Една клетъчна линия с изостаняване X в 50% от клоновете метафазе 2, втора клетъчна линия с нормално мъжки карактер в 47% от клоновете метафазе 2.
ЗАБЕЛЕЖКА: Понастоящем изостаняването на половите хромозоми във функционални или клинични дъщерни клетки означава хемизиготност.

Морфологично изследване:
 каротип: 45,X[29]/46,XY[21]
 релефова: 400-510 бекса

Centers (oncologists, obstetricians, pediatric oncologists) who are able and willing to do the procedure, and that thorough history is a must. Nobody considered presenting genetic issues as (meaningful) given the nonfunctional nature of these gonads, since this the best chance of the participants for the viable advice, and closed the panel.

As an important research source, confirmed by our contacts, we also report the English translation of the current Dutch guideline provided simply by a participating expert.

Risk of gonadal tumours:
 With 45,X a nonreciprocal and 45,X/46,XY reciprocal however there is increased risk of malignant germ cell tumours (gonadoblastoma, immature dysgerminoma). Gonadoblastomas have been described in high risk tissue from the age of 8 months, and the risk increases with increasing age, especially during puberty. The practical risk of malignant transformation is very difficult to estimate in individual cases, overall the risk of germ cell cancer is thought to be around 10%. Gonadal tissue of girls with 45,X/46,XY karyotype is considered nonfunctional or there is a streak gonad. Given the strongly increased tumour risk (together with the fact that nearly all with 45,X karyotype, there is no functional tissue, a strong recommendation is advised before puberty or having a late referral.

References:
 1. Clark, M., et al., Germ cell tumour in the transverse genital. Old path, new decisions, *Mounting Evidence, Endocrine Reviews*, 2006, 27(3): p. 388-404.
 2. Van der Zwaag, T. G., et al., Gonadal Malignancies as Risk Factor for Germ Cell Cancer Towards a Child of Unknown Origin. *European Journal of Human Genetics*, 2013, 21(4): p. 493-501.

We draw your attention to your responsibilities in relation to data protection and patient consent and request that you inform us if there is any change to the consent provided at assessment.

Yours faithfully,

Както обикновено, семейството обикала за “второ мнение”



The image shows a modern blue sports car on the left and a traditional blue horse-drawn carriage on the right, illustrating the concept of a 'second opinion' in a family context.

CPMS консултация - логистика

- Информирано съгласие
- Ако пациентът е от друг Център, той може да си попълни ИС там, а лекуващият лекар да го представи заедно с мед. документация и въпросите за разрешаване пред ЕЦ
- След консултацията пациентът получава писмено становище на обсъдилния случая панел на английски език – чрез насочващия лекар

При завръщането

- Начало на лечение с RX
- Цялостна оценка (автоимунитет, ЕхоКГ, слух, бъбреци, костно-ставна система и др. – според настоящия гайдлайн)
- След 6 г. възраст се следи FSH
- **Препоръка** – двустранна гонадектомия (оперативно отстраняване на вървовидните или недиференцирани остатъци от гонади поради риск от гонадобластома/дисгерминома)

Позитивни страни:

- CPMS е удобно, достъпно и полезно **средство** за пътуване на експертната към пациента, което се развива динамично
- Тя **пести** усилия, тревоги, пътувания, време и излишни контакти, както и средства за националното здравно осигуряване и семействата
- В консултацията могат да участват експерти и от **други мрежи**
- При нужда от консултация на място в друга европейска страна, чрез CPMS се извършва предварителна **подготовка**
- Мощен инструмент за **обучение** (подготовка на случая, дискусия с експерти)

Dear Dr [Name],

Thank you for sending the patient file on Aug. 28, 2020 for assessment by a panel of the European Reference Network (ERN) - Endocrine Conditions, regarding [Name] who is a 2-year-old girl with 45,X/46,XY karyotype. The patient's condition is [Name] and the patient's history is [Name]. The patient's condition is [Name] and the patient's history is [Name]. The patient's condition is [Name] and the patient's history is [Name].

Panel Outcome

The CPMS consultation was initiated because the parents are concerned about the gonadal streak connection, and asked the question whether they can wait the girl's decision for herself when she is 18 years old. Parents asked about 45,X/46,XY karyotype in the patient's gonads, whether they are not suitable for use until August 2022, and were not mentioned in the patient's history. The patient's condition is [Name] and the patient's history is [Name]. The patient's condition is [Name] and the patient's history is [Name].

Недостатъци

- Не могат да участват експерти извън мрежите (т.е. само европейски експерти)
- Не могат да участват самите пациенти или техни представители (върху това се работи)
- Времеемка, особено що се касае до подготовка на външни пациенти
- Няма подкрепа в собствените страни на участниците (“посветено” работно време, средства за техн. подкрепа – както и изобщо средства за експертните центрове, изискване за насочване в рамките на националната система)



НЕОНАТАЛЕН СКРИНИНГ СПЕЦИАЛИЗИРАНИ ЦЕНТРОВЕ СТАНДАРТ 9

Лечението е комплексно

Insert subtitle here

30%

Добро хранене
Ензимо-заместителна терапия

13

Цели на лечението

- Поддържане здравето на белите дробове чрез предотвратяване на структурното им увреждане
 - Превантивно и ефективно лечение на белодробните екзацербации¹
 - Защо Белодробната инфекция или възпаление**
 - Може да доведе до трайно увреждане на белите дробове²
 - Изисква допълнително лечение (може да включва хоспитализация) и е със свързано с увеличаване на разходите и намаление на качеството на живот на пациента^{1,3}
- Оптимизиране на хранителния статус¹
- Идентифициране и лечение на съпътстващи заболявания¹
- Облекчаване на симптомите¹
- Подобряване на качеството на живот¹

¹ Savaris GS, et al. *Respir Pulmonol*. 2014;47:523-533.
² NIH US National Library of Medicine. *Scientific Name Reference: Cystic Fibrosis*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/condition/cystic-fibrosis/>
³ Bell SC, Robinson PJ. *Thorax*. 2007;62:723-732.



Лечението е комплексно

Insert subtitle here

30%

Добро хранене

Ензимо-заместителна терапия

30%

Добра хигиена

Предпазване от инфекции

14

Контрол на инфекцията

- Стандарти препоръки
- Хигиена на ръцете
- Ръкавици, маски, престилки
- Сепрегация на пациентите
- !!! Частичите от кашлица и кихане могат да се разпространят до 2 метра разстояние
- Социална дистанция

STOP MICROBES USE GOOD HYGIENE

Orensanz DM, et al. Cystic Fibrosis: A Guide for Patient and Family, 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2012

Лечението е комплексно

Insert subtitle here

30%

Добро хранене
Ензимо-заместителна терапия

30%

Добра хигиена
Предпазване от инфекции

30%

Физиотерапия и спорт

А ОСТАНАЛИТЕ 10%?

21

Лечението е комплексно

Insert subtitle here

30%

Добро хранене
Ензимо-заместителна терапия

30%

Добра хигиена
Предпазване от инфекции

30%

Физиотерапия и спорт

22

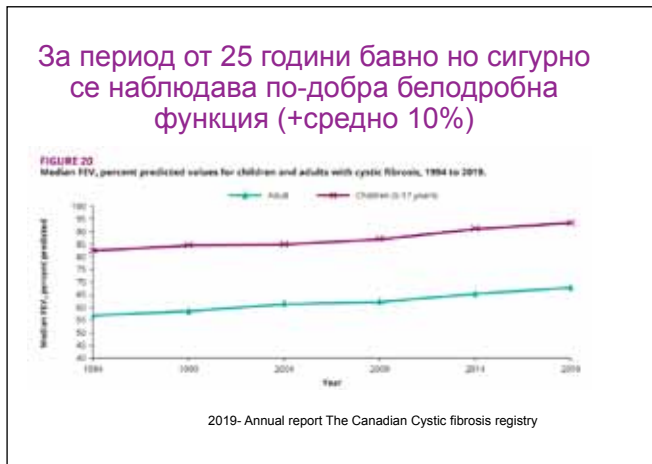
- Ерадикация
инк. Tobramycin, colistin+cipro
- Супресия
инк. tobramycin, colistin, aztreonam
- Екзацербция
i.v. комбинация, p.o. моно
– Azithromycin
- Антимикотични
– системни Стероиди
- Пунктурен разтвор
- Пулмозим
- Физиотерапия
- Назални промивки / синус-инхалации
- Бронходилатори
- Пунктурни ензими
- Витамини (A, D, E, K)
- Субституция на NaCl
– Хиперкалорични шейкове
– Полиетилен гликол
– Урзофалк
– Инсулин
- Ivacaftor
- Ivacaftor + lumacaftor
- Ivacaftor + tezacaftor
- Ivacaftor + tezacaftor+ elexacaftor
- Още ще има

23

Пациент на 17 години, който не обича физикост

<https://www.facebook.com/benmtgpepf/>

24



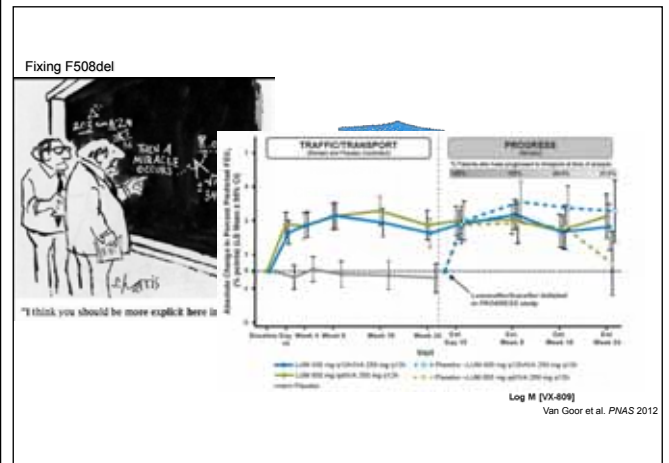
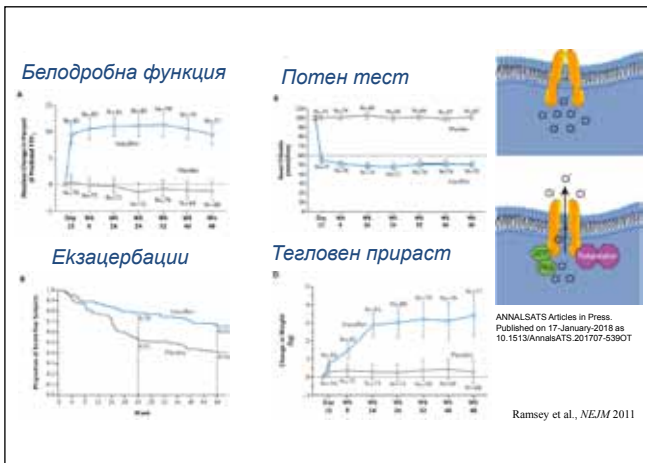
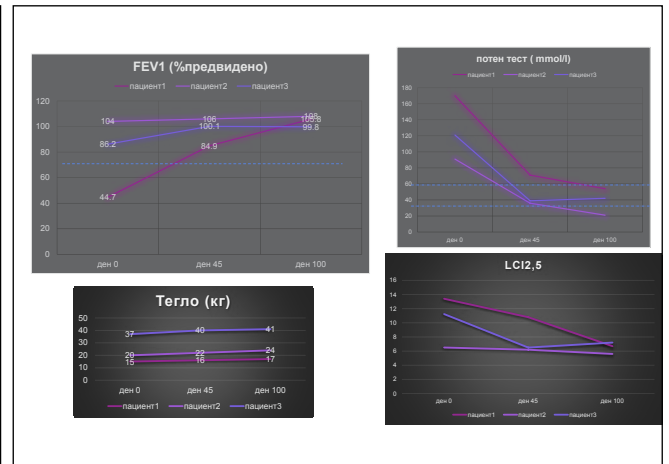
26

Наличие на CFTR в зависимост от мутацията

Нормално количество Намалено количество Намалена функция

Коректори Потенциатори

MacDonald et al. *Pediatr Drugs* 2007;9:1-10; Zielinski. *Respiration* 2000;67:117-33; Welsh et al. *Cystic fibrosis* In: Valle et al. eds. OMMBID. McGraw-Hill Companies Inc:2004:part 21, chap 201; O'Sullivan et al. *Lancet* 2009;373:1891-1904



IVACAFTOR

Tabletki: 150 mg
Granuli: едно-дозови пакети от 50 mg и 75 mg

Одобрено и разпространено в употреба от РДК и НАМА

- > 6 год.: 2x150 mg (на 12 часа)
- 2 - 6 год. с тегло под 14 кг: 2x 50 mg
- 2 - 6 год. с тегло над 14 кг: 2x 75 mg

USA - одобрено над 6 месеца (над 7 кг.)

IVACAFTOR/LUMACAFTOR

Tabletki: лумакафтор 200 mg и ивакафтор 125 mg.
2x2 табл. За пациенти НАД 12 год.
✓ 6-11 год. - 100/125 mg. 2x2 табл. зрnodробна увeрeдa

по под 14 кг: 2x1 шeтa
по над 14 кг: 2x1 шeтa

Одобрено и разпространено в употреба от РДК и НАМА

Ивакафтор в България

Първи пациент стартира на 31.12.2019 година
Втори и трети пациент започнаха на 14.03.2020 година
Четвъртия пациент – на 15.11.2020 година
Подготвят се документи за още едно дете
Останалите 2 пациента са над 18 годишна възраст

28

Ивакафтор/Лумакафтор в България

Първи пациент стартира на 18.10.2020 година
Веднага след това са включени още 8 деца (ноември 2021 година)
От май 2021 г. – още едно дете (във Варна)
Подадени са документите на още 6 деца (4 от тях под 6 години!)

РЕАЛНО БЕЗ БЕЛОДРОБНИ ЕКЗАЦЕРБАЦИИ ЗА ТОЗИ ПЕРИОД

Подготвят се документи за още деца, но голям проблем е че част от тях са вече с напреднало чернодробно засягане !!!
Общо за цяла България 87 са потенциалните пациенти за това лечение, ако са със запазена чернодробна функция.

32

Research Article
Evaluating CRISPR-based prime editing for cancer modeling and CFTR repair in organoids
Life Science Alliance Aug 2021, 4 (10) e20200940

- Няма по-добро лекарство от смехът.
- Няма нищо по-хубаво от усмивката на детското лице.....
- особено когато пораства и я запазва

сн. Личен архив/ FB

Стволови клетки за моделиране на дихателните пътища и регенеративна медицина за МВ

Presented at: 37th European Cystic Fibrosis Conference; 11-14 June 2014; Gothenburg, Sweden. Symposium 11.

Благодаря за всичко

I have CF. Don't glare at me when I wave your cigarette smoke away from my face. Don't judge me when I pour extra salt on my food. No, my cough is not contagious, and no, just because you have asthma does not mean you understand. I see doctors and go into hospital more times in a year than you probably would in a lifetime. I'm not a victim, I'm a fighter.

"We cannot keep teaching people who are sick that they need to be healthy before they can live their lives."
-Claire Whelan, speaker, author, professor, patient advocate

on YouTube
https://bit.ly/YT_FTOW

When you pity sick people you disempower them

ПРОГРЕСИВНА ОСИФИЦИРАЩА ФИБРОДИСПЛАЗИЯ ПРИ ДЕТЕ НА 2 ГОДИНИ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Христина Христозова, Б. Маринска,
М. Белчева, М. Стоянова, В. Калева

Клиничен случай:

	Анамнестични данни
Неонатален период	Момиче, 2 г възраст Второ дете на непълнолетна майка Родено в 35 г.с., Т 2300 г, умерена асфиксия Hallux valgus двустранно Неизвестна фамилна обремененост От 7-я ден се отглежда от приемно семейство
Развитие	Нормално физическо развитие, леко изоставащо ННР Редовно имунизирано Не е често боледуващо
Начало на оплакванията	Преди 40 дни – еднократен фебрилитет, дрезгав глас Подутина вдясно шишно, ограничени движения, декливно положение надясно
Хоспитализация в Детско отделение	Антибиотично лечение Подутини темпорално вляво, челно вдясно (данни за леки травми) Поява на подутина паравертебрално вляво на ниво скапула КТ на глава, шия и гръден кош

Клиничен случай:

	Анамнестични данни
Хоспитализация в Детска хирургия	Биопсия от повърхностна и дълбока параспинална мускулатура Оточни, инфилтративно променени тъкани, с твърда консистенция, лесно кървящи Първично заздлававащ оперативен цикатрикс
Хистология	Агресивна фиброматоза B-catenin, calretinin – отрицателни SMA – положителни Ki-67 – 3-10% Заключение: инфантилен фибросарком
Хоспитализация в ДОХК	Леко увредено общо състояние, движи се активно, видимо без болка Ограничена задна флексия на шията, наклонена надясно Ограничена ротация на тялото Хипертелоризъм, по-ниско поставени ушни миди Уплътнена шийна мускулатура вдясно Плътна, затоплена, недобре отграничена подутина вляво параскапуларно; по-малка вдясно Подобни формации по коремна стена вдясно и лумбално

Клиничен случай:

	Анамнестични данни
Хоспитализация в Детска хирургия	Биопсия от повърхностна и дълбока параспинална мускулатура Оточни, инфилтративно променени тъкани, с твърда консистенция, лесно кървящи Първично заздлававащ оперативен цикатрикс
Хистология	Агресивна фиброматоза B-catenin, calretinin – отрицателни SMA – положителни Ki-67 – 3-10% Заключение: инфантилен фибросарком
Хоспитализация в ДОХК	Леко увредено общо състояние, движи се активно, видимо без болка Ограничена задна флексия на шията, наклонена надясно Ограничена ротация на тялото Хипертелоризъм, по-ниско поставени ушни миди Уплътнена шийна мускулатура вдясно Плътна, затоплена, недобре отграничена подутина вляво параскапуларно; по-малка вдясно Подобни формации по коремна стена вдясно и лумбално

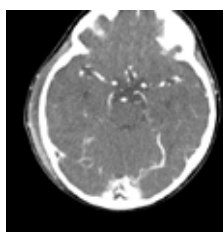
Клиничен случай:



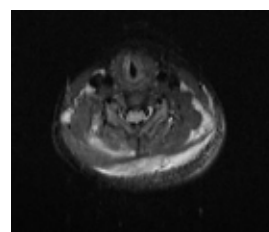
	Изследвания
Лабораторни	ПКК Биохимия LDH, АФ, CRP Туморни маркери
Образни изследвания	КАТ – глава, шия, гръден кош, корем Doppler на горни крайници MRT на глава, шия, гръден кош, корем
Инвазивни процедури	Миелограма

Клиничен случай:

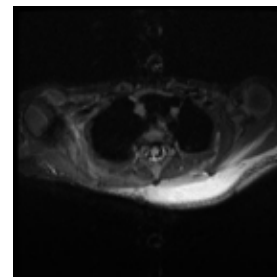
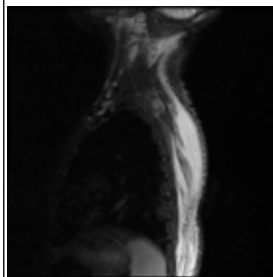
СТ на главата



MRT на шията

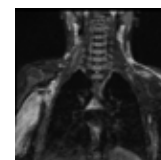


Клиничен случай:



Клинично наблюдение:

- Подобрена шийна подвижност
- Редуциран размер на формацията на гърба
- Поява нова туморна формация на дясна мишница, контрактура на лакетната става
- След миелограмата – нова формация по коремна стена вляво

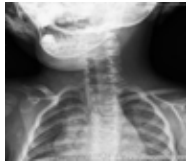
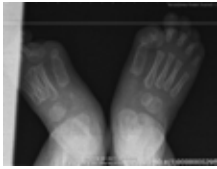


Клиничен случай:

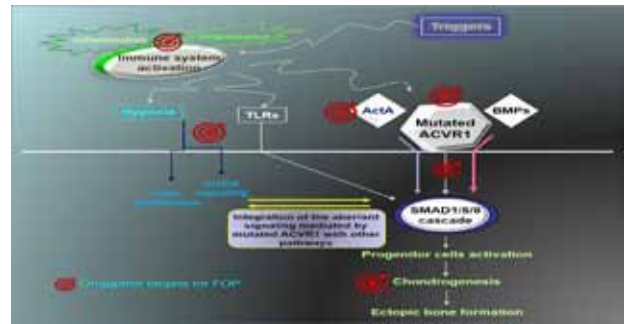
Несъответствие между хистологичната диагноза и клиничното наблюдение:

- Нетипичната локализация за инфантилен фибросарком
- Появата на нови подобни образувания в хода на клиничното наблюдение
- Специфична малформация на палците на долни и горни крайници на детето

Клинична диагноза: Прогресивна осифицираща фибродисплазия



Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) - патогенеза



Клиничен случай:

Лечение: Метилпреднизолон 1,5 mg/kg - 4 дни, с намаляваща доза. Бърз отговор – парциална редукция на новопоявилата се формация. Без ефект върху контрактурата на лакетната става.

Генетичен анализ на периферна кръв: патогенетичен вариант на ACVR1 гена - с.617G>A, асоциирана с **Fibrodysplasia ossificans progresiva (FOP)**.

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) – клинична картина

Малформация на палците на краката - симетрична - hallux valgus

- малформация на I-метатарзална кост, триъгълна I фаланга

- монофалангизъм, микродактилия



ПРОГРЕСИВНА ОСИФИЦИРАЩА ФИБРОДИСПЛАЗИЯ
Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)

- Вродено заболяване на съединителната тъкан, характеризиращо се с **вродена малформация на палците на краката** и прогресивна **хетеротопна осификация** (извънсkeletalно образуване на костна тъкан), водеща до тежка инвалидизация.
- Изключително рядко – 1 на 2 млн.
- Няма расови и географски разлики в разпространението.
- В около 90% от случаите заболяването е диагностицирано и лекувано неправилно. Описани са около 800



Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) – клинична картина

- Обострения (*flare-ups*) - болезнени мекотъкани туморовидни подутини.
- Предилекционно - шия, глава, горна част на гърба, проксимални части на крайниците.
- След травма, вирусни инфекции, ятрогенни или спонтанни.
- Завършват с хетеротопна осификация на скелетните мускули и съединителната тъкан.
- Възможно ↑ CVE, ↑ АФ



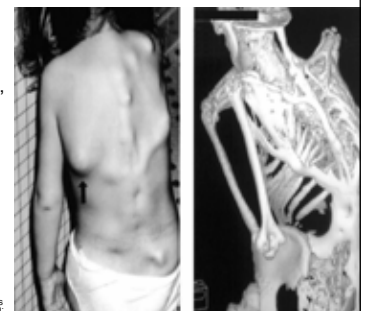
Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) - генетика

- Най-често - спонтанна „de novo“ мутация на гена, кодиращ Activin receptor 1A (ACVR1) – костен морфогенетичен протеин (BMP).
- Рядко – АД унаследяване с пълна пенетрация.
- В 97% от случаите – с.617G>A мутация в ACVR1 гена – замяна на Аргинин с Хистидин на 206-та позиция (R206H)¹

¹ Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: clinical and genetic aspects. Orphanet J Rare Dis. 2011;6:80. doi: 10.1186/1750-1172-6-80.

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) – клинична картина

Обостренията са епизодични, инвалидизацията прогресира – **stone-men syndrome**.
През третата декада от живота – ограничени ежедневни дейности, необходимост от чужда помощ.
След четвъртата декада – животозастрашаващи усложнения:
– анкилоза на челюстта – прогресивна хакексия
– синдром на торакална едостатъчност
Средна продължителност на живота – 40 години¹.



Manuyama R, Yokota T. Morpholino-Mediated Exon Skipping Targeting of Mutated ACVR1/Alk2 for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. Methods Mol Biol. 2018;1828:497-502. doi: 10.1007/978-1-4939-8651-4_32. PMID: 31736622.

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) – вариабилност на клиничната изва

- **Класическа форма на FOP (R206H мутация на ACVR1 гена) - двата класически признака, съпътствани от различни клинични прояви:**
 - проксимални медиални остеохондроми на тибията – 90%
 - малформации на шийния гръбнак – 80%
 - къса широка феморална шийка – 50%
 - малформации на палците на ръцете – монофалангизъм, къса метакарпална кост

FOP – диференциална диагноза

Генетично заболяване	Засегнат ген	Специфични признаци и симптоми
Juvenile hyaline fibromatosis/Hyaline fibromatosis syndrome	ANTXR2	Хипертрофия на гингивите Ставни контрактури Остеолитични лезии Аномалии на крайниците Розови макулопапулозни лезии или подкожни нодули - неболезнени
Progressive osseous heteroplasia (POH)	GNAS	Кожни калцификати, прогресирани към дълбоката съединителна тъкан Няма малформация на пръстите Няма обостряния
Albright hereditary osteodystrophy (AHO) – PHP-1a	GNAS1	Нисък ръст, затлъстяване Овално лице, брахидактилия Подкожни калцификати Ментална ретардация

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) – вариабилност на клиничната изва

- **Некласическа форма на FOP (други редки мутации на ACVR1 гена) – с големи вариации на класическите прояви: без аномалия на палците на краката или без формиране на хетеротропна осификация**
 - интеркурентна апластична анемия
 - краниофарингеом и панхипопитуитаризъм
 - изоставане в растежа
 - персиситиране на млечни зъби
 - ретинопатия, глаукома, двустранна катаракта

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) – диференциална диагноза

- Лимфедем, склередем
- Анкилозирац спондилартрит
- Фибробластни и миофибробластни тумори при деца:
 1. **Доброкачествени** – нодуларен фасциит, краиален фасциит, фокален миозит - травматичен и нетравматичен, фиброми, фиброматоза на шията
 2. **С интермедиерна малигненост** – липофиброматоза, дезмоидна фиброматоза, инфламаторен миофибробластен тумор, инфантилен фибросарком, хемангиоперицитом
 3. **Злокачествени тумори** – фибромиксоиден сарком, адултен фибросарком, миксофибросарком, склерозиращ епителоиден сарком

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) – диагноза

1. Малформация на палците на краката - hallux valgus
2. Обостряния – flare-ups:
3. Генетичен анализ – R206H мутация на ACVR1 гена – препоръчителен за потвърждаване на диагнозата

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) – забавена диагноза

- Ненужни инвазивни процедури:
 - биопсии
 - опити за хирургично отстраняване на хетеротопни осификации – водят до нов екстремен костен растеж и имобилизация

От 138 болни от FOP:

- само 18 са били своевременно диагностицирани;
- 2/3 са били биопсирани
- 1/2 са развили хетеротопна осификация и са били перманентно имобилизирани¹

¹Kaplan FS, Xu M, Glaser DL, Collins F, et al. Early diagnosis of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1295-300. doi: 10.1542/peds.2007-1980

Clinical Stages of FOP

Stage	Genetic Findings	Physical Findings	Imaging Findings	Management
Stage 1	ACVR1 mutation	Proximal medial tibial osteochondroma	Proximal medial tibial osteochondroma	Observation
Stage 2	ACVR1 mutation	Proximal medial tibial osteochondroma, Cervical spine anomalies	Proximal medial tibial osteochondroma, Cervical spine anomalies	Observation
Stage 3	ACVR1 mutation	Proximal medial tibial osteochondroma, Cervical spine anomalies, Flare-ups	Proximal medial tibial osteochondroma, Cervical spine anomalies, Flare-ups	Observation, Pain management
Stage 4	ACVR1 mutation	Proximal medial tibial osteochondroma, Cervical spine anomalies, Flare-ups, Progressive heterotopic ossification	Proximal medial tibial osteochondroma, Cervical spine anomalies, Flare-ups, Progressive heterotopic ossification	Observation, Pain management, Physical therapy
Stage 5	ACVR1 mutation	Proximal medial tibial osteochondroma, Cervical spine anomalies, Flare-ups, Progressive heterotopic ossification, Complete ossification	Proximal medial tibial osteochondroma, Cervical spine anomalies, Flare-ups, Progressive heterotopic ossification, Complete ossification	Observation, Pain management, Physical therapy

Robert A. Fagan, *Genetics* (4: 3), *Caplan Bone Jt Disorders* 2017. Accepted online first. <https://doi.org/10.1007/s10007-017-0800-4>
 Robert A. Fagan, *Genetics* (4: 3), *Caplan Bone Jt Disorders* 2017. Accepted online first. <https://doi.org/10.1007/s10007-017-0800-4>

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) – поведение

Препоръки на International Clinical Council on FOP

Ежедневни дейности	Стимулиране на двигателна активност – без контактни спортове Избягване на пасивни движения и свързватягане Незабавна препенка за травми при падане Защитна шапка за главата Придружител в училище Обучение на персонала
Медицински дейности	Имунизации: - избягване на i.m. и живи и атеноирани ваксини - препоръчва се s.c. апликация на ваксините - препоръчителна имунизация за грип и Pneumococcus - никога при епизод на обостряне Венозни манипулации – от опитен професионалист Хирургични намеси – само по спешност

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) – поведение

Препоръки на International Clinical Council on FOP

Физиотерапия	Без пасивни упражнения Хидротерапия в топла вода
Дентални грижи	Превантивни дентални грижи Да не се прилага мандибуларен блокаж и свръхразтягане на temporо-мандибуларната става Рутинни ортодонски грижи – не се противопоказани
Профилактични грижи	Периодична оценка на нуждата от помощни средства Скрининг на слуха (проводни нарушения) Профилактика на нефролитиаза Периодично функционални тестове на дишането, ЕхоКГ, пулмография, пулсоксиметрия Консулт с диетолог при анкилоза на челюстта

Заклучение:

- Запознаването на неонатолози, педиатри, ортопеди, ревматолози и онколози с проявите на FOP е предпоставка за ранно диагностициране.
- Деца с малформация на палците на долни крайници да се проследяват за потенциална диагноза FOP.
- Ранната диагноза и правилното поведение са ключ към забавяне на прогресията и отлагане на инвалидизацията на засегнатите индивиди.

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) – лечение

Няма одобрен медикамент за превенция на епизодите на обостряне и за обратно развитие на хетеротопната осификация.

- **Кортикостероиди:** медикамент на първа линия при епизоди на обостряне
профилактично – при мекотъкнна травма или периперативно
- препоръчителни при засягане на предната част на шията, челюстта, областите към крайниците
- да се избягват при подувания в областта на гърба, задната част на шията и тялото
- в първите 24-48 часа; Prednisone - 2 mg/kg, сутрин, за 4 дни
- **НСПВС, СОХ-инхибитори:** когато не са показани кортикостероиди за довършване на лечението след КС

*Kaplan FS, et al. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations. Proc Int Clin Council FOP. 2018;1:1-11.



**ПОГЛЕДНИ
ПАЛЦИТЕ НА КРАКАТА
ПРЕДИ ДА
БИОПСИРАШ!**

ТАРГЕТ	АГЕНТ	ФАЗА НА ПРОУЧВАНЕ
RARy	Palovaroten	Фаза 3 ¹
Activin A	Garetosmab	Фаза 2 ²
mTOR	Rapamycin	Фаза 2
ALC2	Saracatinib	Фаза 2
	BCK9250	Фаза 1
	BLU-782	Фаза 1
	Kinase inhibitors	Фаза 1
	Receptor monoclonal antibodies	Предклинична
	Allosteric inhibitors	Предклинична
	H-SAAD	
ACVR1	Antisense oligonucleotide	
Senescent cells	Senotherapeutics	
PI3Ka	BIL719	
TAK1	Kinase inhibitor	

to present results from MOVE, the first global Phase III trial in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP), at ASBMR 2020 annual meeting
GENERON ANNOUNCES ENCOURAGING GARETOSMAB PHASE 2 RESULTS IN PATIENTS WITH ULTRA-RARE DEBILITATING BONE DISEASE
RYTOWN, N.Y., Jan. 9, 2020 /PRNewswire/

НАУЧНА СЕСИЯ 5

- ▶ **Белогробна артериална хипертония – съвременна класификация, диагностика и модерна терапия**
Н. Гочева

- ▶ **Рехабилитационна програма след оперативно лечение на хондросарком в раменна става**
Т. Троев

- ▶ **Наследствен ангиоедем**
С. Дерменджиев

БЕЛОДРОБНА АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ – СЪВРЕМЕННА КЛАСИФИКАЦИЯ, ДИАГНОСТИКА И МОДЕРНА ТЕРАПИЯ

Нина Гочева

Хемодинамична дефиниция на БХ

Дефиниция	Параметри	Клинични групи
БХ	РАРm ≥ 25 (≥ 20) mmHg	Всички
Прекапиларна БХ	РАРm ≥ 25 mmHg ПКs15 mmHg	1. Белодробна артериална хипертония 3. БХ, свързана с ХОББ 4. Хронична тромбоемболична БХ 5. БХ с неясни/или мултифакторни механизми
Посткапиларна БХ	РАРm ≥ 25 mmHg ПК >15 mmHg	2. БХ, свързана с болест на лявото сърце 5. БХ, свързана с неясни/ мултифакторни механизми
Изолирана посткапиларна БХ (pc-PH)	Налягане на пълнене <7 mmHg и/или БСС ≤ 3 WU ^c	
Комбинирана посткапиларна и прекапиларна БХ	Налягане на пълнене ≥ 7 mmHg и/или БСС >3 WU ^c	

Клинична класификация на белодробната хипертония

(обновено от Simonneau et al.5)
ESC Guidelines Pulmonary Hypertension - 2015

1. Pulmonary arterial hypertension
1.1 Idiopathic
1.2 Heritable
1.2.1 BMPR2 mutation
1.2.2 Other mutations
1.3 Drugs and toxins induced
1.4 Associated with:
1.4.1 Connective tissue disease
1.4.2 Human immunodeficiency virus (HIV) infection
1.4.3 Portal hypertension
1.4.4 Congenital heart disease (Table 6)
1.4.5 Schistosomiasis

Клинична класификация на белодробната хипертония

(обновено от Simonneau et al.5)
ESC Guidelines Pulmonary Hypertension - 2015

1'. Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary haemangiomas
1'.1 Idiopathic
1'.2 Heritable
1'.2.1 EIF2AK4 mutation
1'.2.2 Other mutations
1'.3 Drugs, toxins and radiation induced
1'.4 Associated with:
1'.4.1 Connective tissue disease
1'.4.2 HIV infection
1''. Persistent pulmonary hypertension of the newborn

Клинична класификация на белодробната хипертония

(обновено от Simonneau et al.5)
ESC Guidelines Pulmonary Hypertension - 2015

2. Pulmonary hypertension due to left heart disease
2.1 Left ventricular systolic dysfunction
2.2 Left ventricular diastolic dysfunction
2.3 Valvular disease
2.4 Congenital/acquired left heart inflow/outflow tract obstruction and congenital cardiomyopathies
2.5 Congenital /acquired pulmonary veins stenosis

Клинична класификация на белодробната хипертония

(обновено от Simonneau et al.5)
ESC Guidelines Pulmonary Hypertension - 2015

3. Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia
3.1 Chronic obstructive pulmonary disease
3.2 Interstitial lung disease
3.3 Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern
3.4 Sleep-disordered breathing
3.5 Alveolar hypoventilation disorders
3.6 Chronic exposure to high altitude
3.7 Developmental lung diseases (Web Table III)

Клинична класификация на белодробната хипертония

(обновено от Simonneau et al.5)
ESC Guidelines Pulmonary Hypertension - 2015

4. And other pulmonary artery obstructions Chronic thromboembolic pulmonary hypertension
4.1 Chronic thromboembolic pulmonary hypertension
4.2 Other pulmonary artery obstructions
4.2.1 Angiosarcoma
4.2.2 Other intravascular tumors
4.2.3 Arteritis
4.2.4 Congenital pulmonary arteries stenoses
4.2.5 Parasites (hydatidosis)

Клинична класификация на белодробната хипертония

(обновено от Simonneau et al.5)
ESC Guidelines Pulmonary Hypertension - 2015

5. Pulmonary hypertension with unclear and/or multifactorial mechanisms
5.1 Haematological disorders: chronic haemolytic anaemia, myeloproliferative disorders, splenectomy
5.2 Systemic disorders: sarcoidosis, pulmonary histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis, neurofibromatosis
5.3 Metabolic disorders: glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders
5.4 Others: pulmonary tumoral thrombotic microangiopathy, osing mediastinitis, chronic renal failure (with/without dialysis), segmental pulmonary hypertension

Клинична класификация на белодробна артериална хипертония, свързана с вродено сърдечно заболяване

(обновено от Simonneau et al.5)
ESC Guidelines Pulmonary Hypertension - 2015

1. Eisenmenger's syndrome
2. PAH associated with prevalent systemic-to-pulmonary shunts
3. PAH with small/coincidental defects
4. PAH after defect correction

Еволюция на терапията при БАХ

- Преди 1995 година:
 - Терапията на БАХ: Ca антагонисти, антикоагуланти, диуретици, дигиталис
 - Средна преживяемост : 2,8 години

Година	Простаноиди	EPA	ФД-5 инхибитори
1995	IV епопростенол		
2001		Bosentan	
2002	SC трепростинил		
2004	инхалаторен iloprost IV трепростинил		
2005			Sildenafil
2007		Ambrisentan	
2009	инхалаторен трепростинил		Tadalafil
2010	термостабилен епопростенол		

Диагностични изследвания, използвани при пациенти с БАХ

- Електрокардиограма
- Рентгенография на гръдния кош
- **Ехокардиография**
- Тест за белодробна функция и артериални кръвни газове
- Белодробен скен вентилация/перфузия
- **КТ**
- Сърдечен магнитен резонанс
- Кръвен тест и имунология
- Ехография на коремни органи
- **Дясна сърдечна катетеризация и вазореактивен тест**
- Белодробна ангиография

Цели на терапията за БАХ

1. Преживяемост
2. Симптоматика/качество на живота
3. Клинични променливи за определяне отговора към терапията/прогнозата:
 - а) ФК I/II NYHA
 - б) Ехо/ЯМР - нормален/ близо до нормалния ДК размер и функция
 - в) Хемодинамика: нормална ДК функция
 - дясно предсърдие < 8 mm Hg
 - СИ > 2,5 – 3,0 L/min/m²
 - г) 6 мин тест > 380 до 440 / за по-млади индивиди пможе да се изисква по-висок ФК /
 - д) Върхова VO₂ > 15 ml/min/kg EqCO₂ < 45 L/min
 - е) BNP: норма

Белодробна артериална хипертония – медикаментозно лечение

Превенция на клинично влошаване

- ▶ Простаноиди - ефективни, но трудности в приложението им
 - поносимост
 - постигане на прицелна доза за максимална ефективност
 - комплайнс и придържане към лечението от страна на пациента
- ▶ Алтернативни методи на приложение – инхалаторни и перорални простаноиди
 - когато терапевтичните цели не се постигат с друг вид лечение
 - когато няма индикации за парентерално лечение



Избор на лечение за БАХ, базиран върху тежестта на заболяването – ESC, 2015 год.

- ▶ По-лека форма
 - Ca²⁺ антагонисти
 - EPA - бозентан, амбризентан, маситентан
 - Фосфодиестеразни инхибитори: силденафил, тадалафил
 - Простаноиди - трептостинил
 - sGC стимулатори - риоцигуат
- Тежка форма
 - Терапия с простаноиди
 - илопрост – инхалаторен, трептостенил
 - SC трептостенил
 - IV епопростенол
 - термостабилен епропростенол
 - трептостинил

Необходимост от нови терапевтични възможности?

- Обратимост на абнормна клетъчна пролиферация in vivo
- Влияние върху растежни фактори : platelet-derived growth factors, epidermal growth factor, fibroblast growth factors

Нови терапевтични молекули:

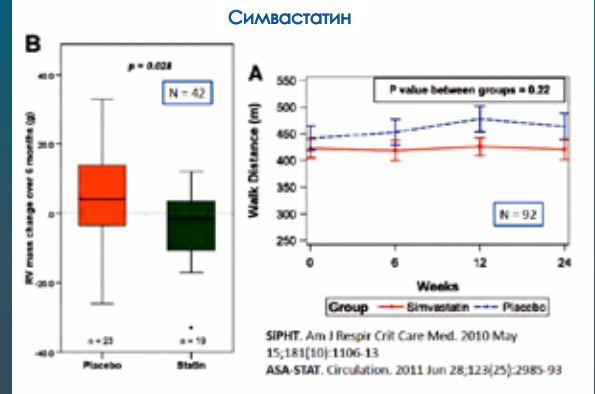
- PDGF-R инхибитори на тирозин киназа: imatinib, sorafenib, nilotinib
- Стимулатори на разтворима гуанилат циклаза /sGC/ - **Riociguat**
- Вазоинтестинален пептид: VIP, или негов аналог aviptadil
- Непростаноиден простаглицлинов рецепторен агонист: GRIPHON trial – III фаза - **Selexipag**

Дизайн на новите проучвания за лечение на БАХ

- ▶ **SERAPHIN** - 764 пациенти – 2013 год. /macitentan/
- ▶ **GRIPHON** - най-голямото проучване 1156 пациенти
- ▶ **PATENT-1** - 500 пациенти – 2014 /riociguat/
- ▶ Изместване на крайната първична точка
 - 6 мин. тест - вторична крайна цел
 - хоспитализации
- ▶ Оценка на комбинациите чрез включване на пациенти, лекувани за БАХ
 - GRIPHON – 80 % от пациентите с някаква базална терапия
 - Намаление на хоспитализациите при пациенти във ФК II

Нови терапевтични стратегии - статини

- Антипролиферативен и противовъзпалителен ефект
- Антитромбозен ефект
- Антиоксидантен ефект
- Инхибиция на изопреноидите, които са важни за посттранслационната изопренилация на Rho и RAS GTP – ази
- Регрес на БАХ и съдовото ремоделиране



Measurements	Eфикасност от монотерапия за БАХ	Class/Level ^a		
		WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV
Calcium channel blockers		I	C	-
Endothelin receptor antagonists	Ambrisentan	I	A	IIb
	Bosentan	I	A	IIb
	Macitentan ^b	I	B	IIb
Phosphodiesterase type 5 inhibitors	Sildenafil	I	A	IIb
	Tadalafil	I	B	IIb
	Vardenafil ^b	IIb	B	IIb
Guanylate cyclase stimulators	Riociguat	I	B	IIb
Prostacyclin analogues	Epoprostenol Intravenous ^c	-	-	I
	Iloprost Inhaled	-	-	I
	Intravenous ^c	-	-	IIa
	Treprostinil Subcutaneous	-	-	I
	Inhaled ^c	-	-	IIb
	Intravenous ^c	-	-	IIa
	Oral ^d	-	-	IIb

Recommendations	Class ^a	Level ^b
High doses of CCBs are recommended in patients with IPAH, HPAH and DPAH who are responders to acute vasoreactivity testing	I	C
Close follow-up with complete reassessment after 3–4 months of therapy (including RHC) is recommended in patients with IPAH, HPAH and DPAH treated by high-doses of CCBs	I	C
Continuation of high doses of CCBs is recommended in patients with IPAH, HPAH and DPAH in WHO-FC I or II with marked haemodynamic improvement (near normalization)	I	C
Initiation of specific PAH therapy is recommended in patients in WHO-FC III or IV or those without marked haemodynamic improvement (near-normalization) after high doses of CCBs	I	C
High doses of CCBs are not indicated in patients without a vasoreactivity study or non-responders unless standard doses are prescribed for other indications (e.g. Raynaud's phenomenon)	III	C

Препоръки за лечение с **КАЛЦИЕВИ АНТАГОНИСТИ** при пациенти, отговарящи на вазореактивен тест-2015, ESC

Препоръки за ефикасност при модел на последователно изграждане на комбинирано лечение за БАХ- 2015, ESC

Measure/ treatment	Class-Level ^b					
	WHO-FC I		WHO-FC III		WHO-FC IV	
	I	B	I	B	IIb	C
Ambrosentan + Lisdexamfetamine ^a	I	B	I	B	IIb	C
Other ERA + PDE-5i	IIa	C	IIa	C	IIb	C
Bosentan + sildenafil + lv. epoprostanol	-	-	IIa	C	IIa	C
Bosentan + lv. epoprostanol	-	-	IIa	C	IIa	C
Other ERA or PDE-5i + lv. treprostinil	-	-	IIb	C	IIb	C
Other ERA or PDE-5i + other lv. prostanoid analogues	-	-	IIb	C	IIb	C

Препоръки за ефикасност от начално лечение с комбинация от медикаменти за БАХ-ESC,2015

Нови концепции в лечението на БАХ

- ▶ Посока към лечение подобно на модели в лечението при СН или малигненни болести
 - бързо начало
 - агресивно
 - по-често комбинирано лечение vs. изчакване
- ▶ Агресивни комбинации вкл. и при не толкова тежки пациенти
- ▶ Необходимост от рандомизирани проучвания за тройна начална комбинация

Treatment combinations	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV	
	I	B	I	B	IIa	C
Macitentan added to sildenafil ^a	I	B	I	B	IIa	C
Macitentan added to bosentan	I	B	I	B	IIa	C
Sildenafil added to ERA and/or PDE-5i ^a	A	B	I	B	IIa	C
Sildenafil added to epoprostanol	-	-	I	B	IIa	B
Trepstinil added to sildenafil or bosentan	IIa	B	IIa	B	IIa	C
Regorafenil added to bosentan	IIa	B	IIb	B	IIb	C
Tadalafil added to bosentan	IIa	C	IIa	C	IIa	C
Ambroxol added to sildenafil	IIa	C	IIb	C	IIb	C
Bosentan added to epoprostanol	-	-	IIb	C	IIb	C
Bosentan added to sildenafil	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Sildenafil added to bosentan	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Other double combinations	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Other single combinations	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Macitentan added to sildenafil or bosentan	IIb	B	IIb	B	IIb	B

Препоръки за ефикасност при модел на последователно изграждане на комбинирано лечение за БАХ-ESC, 2015, ESC

Бъдещето в лечението на БАХ

- ▶ Възпаление
- ▶ Генетика - BMP2 мутации
- ▶ Епигенетика/апоптоза
 - ДНК метилиране
 - микро РНК
 - модификация хистон
- ▶ Сърдечна регенерация/ангиогенеза
- ▶ Ксенотрансплантация
- ▶ Нови терапевтични схеми

Принципи в лечението на БАХ – 2015 год.

- Възможно най-рано започване на лечението – препоръчително още в WHO II ФК
- Таргетно лечение – цел-ориентирано лечение
- Подобряване на дългосрочния изход

Благодаря!

РЕХАБИЛИТАЦИОННА ПРОГРАМА СЛЕД ОПЕРАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ НА ХОНДРОСАРКОМ В РАМЕННА СТАВА

Тройчо Троев, Христина Миланова,
Вера Георгиева, Айча Заралиева,
Найген Пъгжев

Първият клинично проявен синдром е болката, която се усилва през нощта, продължава месеци, с течение на времето става непоносима. При прорастване на тумора извън костта се установява болезнена при палпация подутина. Движенията в съседната става са ограничени и болезнени. Общото състояние остава непроменено. Локалните симптоми предхождат поставянето на диагнозата с около 1-2 години. Ранна диагноза при хондросаркома е инцидентна, обикновено при изследване по повод друг проблем в същата зона. Патологична костна фрактура може да бъде пръв симптом на заболяването.

Хондросаркомът

- ▶ представлява злокачествен костен тумор, който се характеризира с бърз растеж и ангажиране на меките тъкани;
- ▶ е вторият по честота първичен злокачествен костен тумор;
- ▶ обхваща около 25% от всички първични костни неоплазми.
- ▶ Понятието *хондросарком* обединява група тумори с много различно развитие, вариращи от бавнорастящи неметастазиращи лезии до високо агресивни метастазиращи саркоми.

Хондросаркомът може да се развие във всяка кост, но най-честата му локализация е в тазовите кости, проксимален или дистален фемур, проксимален хумерус и по-рядко ребра, скапула, стернум.

В тръбестите кости най-честата локализация са метафизите (и най-вече проксималните метафизи).

Засягането на дистален хумерус, както и на костите на дланите и стъпалата, не е обичайно.

Първичният хондросарком възниква първоначално в костта. Вторичният хондросарком се предшества от доброкачествен хрущялен тумор (енхондром, екзостоза, остеохондрома).

Честотата на хондросаркома е тясно свързана с възрастта на пациентите. Най-много случаи се наблюдават над 40-годишна възраст.

Вторичният хондросарком се среща във възрастта между 20 и 40 години. Заболеваемостта при деца е много ниска, но обикновено хондросаркомът при тях е много агресивен.

Няма предрекция в определена етническа група. Съотношението мъже:жени е 1,5-2:1.

Хондросаркомът се класифицира в различни степени според скоростта на развитие и появата на метастази:

- ✓ **степен 1** – най-бавно растящата форма, слабо агресивна, без метастази
- ✓ **степен 2** – по-агресивна и с по-бърз растеж, без метастази
- ✓ **степен 3** – най-агресивна и метастазираща форма

Етиология

- ▶ Остава неизяснена.
- ▶ Счита се, че пациентите с остеохондром или енхондром имат повишен риск от развитие на хондросарком - в 1/3 от случаите
- ▶ Във 2/3 от случаите се развива при първично нормална кост.

При поставяне на диагнозата се търсят промени в лабораторните кръвни показатели – ускорена СУЕ, увеличени CRP и алкална фосфатаза. След радикална операция стойностите се нормализират, но при отново появил се хондросарком, се увеличават.

Както и при други костни тумори, диагнозата се поставя най-точно чрез образни изследвания. Рентгеновата находка показва различна по големина туморна формация, нахлуваща в меките тъкани с типично разположение в епиметафизата. Периосталната реакция е невинаги силно изразена. Процесът не е ограничен, има ясно прекъсване на костния контур, което е белег за злокачественост и се явява под формата на „козирка“. КТ е по-точен метод за откриване на матриксни калцификати. ЯМР се предпочита за откриване на интрамедуларни тумори и е по-малко сензитивен за идентифициране на малки калцификати.

Картината от образните изследвания може да се припокрива с тази при други лезии, особено при други хрущялни тумори като енхондром. Наличието на болка и лезия (без патологични фрактури в лезии на дланите и стъпалата) е силно показателно за малигнен процес. Ендостална кортикална „козирка“ на повече от 2/3 от дебелината на кортекса, патологично променена преходна зона също са белег за малигнен процес. Бенингните и малигните хрущялни тумори могат да имат зона на централно просветляване, но просветляване в зона, която има и матриксни калцификации, е силно насочваща към хондросарком.

Физиотерапевтично и рехабилитационно лечение

Целта на рехабилитационното лечение е възстановяване на оптимално възможния обем на движение, повишаване на мускулната сила, подобряване на дейностите от ежедневието (ДЕЖ), както и положително повлияване на общото физическо и психическо състояние на пациента.

Етапите на приложение на кинезитерапията след оперативно лечение се съобразяват с процеса на възстановяване на костта и зарастването на мекотканния цикатрикс.

Диференциална диагноза

Обикновено се прави диференциална диагноза с:

- инфаркт на костта
- енхондром
- остеохондром
- остеосарком
- фибросарком

Физиотерапевтично и рехабилитационно лечение

Прилагат се :

1. Средства за намаляване на болката и мускулния спазъм:
 - Транскутанна електромускулна стимулация (ТЕНС), криотерапия
 - Релаксиращи упражнения
 - Пасивни движения според клиничното състояние

Прогноза

Зависи от ранната диагноза и лечение, както и от анатомичното разположение и хистологичната класификация.

Около 90% от пациентите преживяват повече от 5 години след поставяне на диагнозата (при ниско агресивните форми – степен 1). При високо малигнените тумори (степен 3) около ¼ от болните живеят повече от 5 години. Туморите със степен 1 не метастазират. Метастатичните лезии, най-често белодробни, са характерни за степен 3 на хондросаркома. Засягането на лимфни възли е по-често срещано при хондросаркома, отколкото при другите костни тумори.

Макар и с по-бавно развитие, прогнозата при хондросаркома е лоша. Лечението зависи от локализацията и агресивността на тумора. Хондросаркомът не е лъчечувствителен.

Физиотерапевтично и рехабилитационно лечение

2. Средства, повлияващи отока:
 - Противооточно положение
 - Ритмични упражнения за дистални части на крайниците
 - Масаж
3. Средства за профилактика на усложненията от страна на сърдечно-съдовата система (ССС) и дихателната система (ДС):
 - Активни упражнения за незасегнати части на тялото
 - Дихателна гимнастика

Лечение

Хирургичното лечение е основно. Терапията при първични тумори е тотална резекция или ампутация. При вторично развили се тумори се прилага широка резекция на костната пластина.

Химиотерапията не е много ефективна за повечето хондросаркоми.

Физиотерапевтично и рехабилитационно лечение

4. Средства за увеличаване обема на движение:
 - Пасивни упражнения
 - Стречинг
5. Средства за релаксиране на мускулите, склонни към скъпяване:
 - Постизометрична релаксация (ПИР)
 - Проприоцептивно нервно-мускулно улесняване (ПНМУ)

Физиотерапевтично и рехабилитационно лечение

6. Средства за поддржане обема на движение в съседни стави:

- Активни упражнения
- Упражнения срещу съпротивление

7. Средства срещу мускулната атрофия:

- Серии изометрични упражнения

Физиотерапевтично и рехабилитационно лечение

8. Средства за увеличаване на мускулната сила и баланс:

- Активни упражнения при поетапно съобразено съпротивление- от облекчена изходна позиция, без съпротивление, субмаксимално, максимално; мануално, механично

- Упражнения при отворена и при затворена кинетична верига

9. Хидрокинезитерапия (при температура 30-32 градуса)

Физиотерапевтично и рехабилитационно лечение

10. Средства за корекция на нарушената ставна механика и нарушена стойка, обучение за избягване на позиции и движения, които са противопоказани в ежедневието

11. При липса на болка, но ограничен обем на движения:

- Топлина-екзогенна, влажна-компреси (препоръчва се от немски автори)
- Балнеотерапия-сулфидни, радонови води (Кюстендил, Сепарева баня, Павел баня, Велинград, Момин проход, Хисаря) с индиферентна температура

Физиотерапевтично и рехабилитационно лечение

12. Средства за трениране на издръжливост

13. Нормализиране на функционалните възможности и трудоспособност на пациента: обучение за включване на крайника в дейностите от ежедневието живот (ДЕЖ), трудова дейност, спорт

Предлагаме рехабилитационна програма, съгласувана с колегите ортопеди и специалисти по физикална медицина в Германия-хирургичен център „Шарите“, прилагана при ендопротезиране на раменна става по повод хондросарком, използвана в Клиниката по Физиотерапия и рехабилитация.

Случай от клиничната практика:

Пациентът В.В., на 51 години, постъпва в Ортопедична клиника в Германия през м.май 2010 г. с прогресираща болка в дясното рамо от 2007 г. Рентгенографското изследване показва остеолитичен процес в десен проксимален хумерус. При артроскопска биопсия на 17.05.2010 г. е доказан сарком. Предоперативните образци изследвания показват липса на метастази. На 10.06.2010 г. поставена хистологична диагноза Хондросарком G2 и извършена проксимална резекция на хумерус с имплантирана метална протеза. Постоперативният период преминава без усложнения. Пациентът постъпва в КФР на 20-ти постоперативен ден, след сваляне на конциите. Обективно: слаба болка и ограничен обем на движение, хипотрофия на мускулатурата около ставата.

За двете следоперативни седмици пациентът е следвал указанията за провеждане на кинезитерапия, дадени му от лекуващия екип:

-Пасивна мобилизация:

- Флексия до 30 градуса при вътрешна ротация
- Абдукция до 30 градуса
- Външна ротация 0 градуса
- Вътрешна ротация до максимално възможния обем

-Мануален лимфен дренаж

-Криотерапия

-Имобилизация на рамото в абдукция(30 градуса), вътрешна ротация(45-50 градуса), лека флексия(10-15 градуса)

-По време на имобилизацията –активна релаксация на рамото, шията и мускулатурата на горната част на трупа: масаж и ПИР на склоните към скъсяване мускули (паравертебрални мускули, m.laevator scapulae, m.sternocleidomastoideus, m.rectoralis major, m.trapezius-горна част, m.biceps br.)

В КФР продължихме рехабилитационната програма по следната схема:

3-4 седмица:

-Пасивни упражнения

- Флексия до 60 градуса във вътрешна ротация

- Абдукция до 45 градуса

- Външна ротация до 0 градуса (от максимална вътрешна ротация до неутрална позиция)

-Изометрични упражнения при добре дозирано съпротивление, приложено проксимално

-Не се прилага съпротивление дистално, близо до лакетна става

-Топлина –топли компреси, фанго

5-6 седмица:

- Увеличаване обема на пасивните движения
- Флексия до 90 градуса
- Абдукция до 60 градуса
- Вътрешна ротация-свободно
- Външна ротация-0 градуса
- Внимателно провеждане на активни с помощ упражнения, в рамките на безболковата зона
- Допълнително изометрични упражнения

Кинезитерапията и ерготерапията, съобразени с рехабилитационния потенциал на пациенти с хондросарком, водят до оптимално възстановяване на активния двигателен обем и мускулната сила, подобряване на функционалната дееспособност и здравно-обуловеното им качество на живот, стимулират самостоятелността в ежедневието.


7-ма седмица:

- Трениране на свободни пасивни движения
- Продължаване на адаптирана активна мобилизация
- Подводна ЛФК
- Активни упражнения за ротаторния маншон, m.deltoides и стабилизатора на скапулата в отворена кинетична верига, без прилагане на съпротивление дистално
- За увеличаване на раменната стабилност – упражнения в затворена кинетична верига-ритмична стабилизация
- Упражнения с/на уреди

12-та седмица:

- Активни упражнения с добре дозирано нарастващо съпротивление
- Упражнения с/на уреди
- Упражняване на функционалната дееспособност
- Упражнения за координация

Благодаря за вниманието!



Кинезитерапията при пациенти с хондросарком води до оптимално възстановяване на активния двигателен обем и мускулна сила, подобряване на функционалната дееспособност.

Ако ротаторният маншон и m.deltoides работят добре, се очаква възстановяване на 70% от нормалната мускулна сила 1 година след операцията. Активната флексия в раменната става 1 година след операцията достига 110-115 градуса, което обезпечава достатъчна подвижност за повечето ДЕЖ.

Прогнозата на неоплазмите на ОДА през последните години се подобри значително поради появата на нови химиотерапевтични лекарства и схеми и напредъка на образните и хирургични техники. Органосохраняващите операции се извършват с все по-добри резултати. Тези факти обосновават **важната роля на рехабилитацията след оперативно лечение на онкозаболяванията.**

НАСЛЕДСТВЕН АНГИОЕДЕМ

Светлан Дерменджиев

Епидемиология

- Световната здравна организация (СЗО) съобщава, че уртикария и/или ангиоедем се докладва при до 20% от общата популация.
- При приблизително 40-50% от пациентите с хронична спонтанна уртикария се установява ангиоедем, а около 10% имат само ангиоедем.
- В други източници се съобщава, че до 1% от населението има хронична уртикария**
- На основание цитираните по-горе данни може да се приеме, че до 0.5% от населението страда от рецидивиращ ангиоедем.

Mardi M, Zarichelli A, Cozzetto A, Suffri C, Wu MA, Vaccari R, et al. Presentation, diagnosis and treatment of angioedema without wheals: a retrospective analysis of a cohort of 1598 patients. J Intern Med. 2015;277:385-93

**Hsieh F, Hsieh C, Korman M, et al. Angioedema and estrogen-dependent angioedema with activation of the contact system. J Allergy Clin Immunol. Vol. 123, United States:2009, p. 262-4

Определение

- Ангиоедемът се дефинира като съдова реакция на дълбоки кожни / подкожни тъкани или лигавични / субмукозни тъкани с локализирана повишена пропускливост на кръвоносните съдове, което води до подуване на тъканите.
- Ангиоедем може да бъде медиран от брадикинин и / или мастоцитни медиатори, включително хистамин.
- Брадикинин-медирианият ангиоедем може да възникне или наследствено, или придобито поради дефицит / дефект на С1 инхибитор (С1-INH) или други механизми.

Maurer M, Hsieh M, Anagnostou I, et al. The International WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. World Allergy Organization Journal (2018) 11:5

Класификация

- Диагнозата на ангиоедема трябва да бъде прецизирана чрез специфициране на типа.
- При липса на приета класификация, различните видове ангиоедем не са уникално идентифицирани. Поради тази причина през 2014 г. Международната работна група за наследствен ангиоедем (HAWK) предложи първата класификация на ангиоедема.
- Като отделни форми са идентифицирани четири типа придобит (ПАЕ) и три вида наследствен ангиоедем (НАЕ). В рамките на придобития и наследствения ангиоедем специфичните форми се отличават допълнително по етиология, патогенеза или клинични фенотипове.

Св. Дерменджиев, Антилерголен оток, Студио Греш, 2018, стр. 15, ISBN 978-419-9040-5-8

Как го определят клиницистите?

- Ангиоедемът се дефинира като внезапно появил се ясно изразен оток на подлежащата дерма и хиподерма, по-често съпътстван от усещане за болка, отколкото сърбеж, склонност към често възвличане на лигавицата и тенденция към по-бавно обратно развитие в сравнение с уртикарията.



Св. Дерменджиев, Антилерголен оток, Студио Греш, 2018, стр. 5, ISBN 978-419-9040-5-8



Scorari M, Azzurro W, Baronei A, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. Allergy 2014; 69: 602-616.

Характеристика

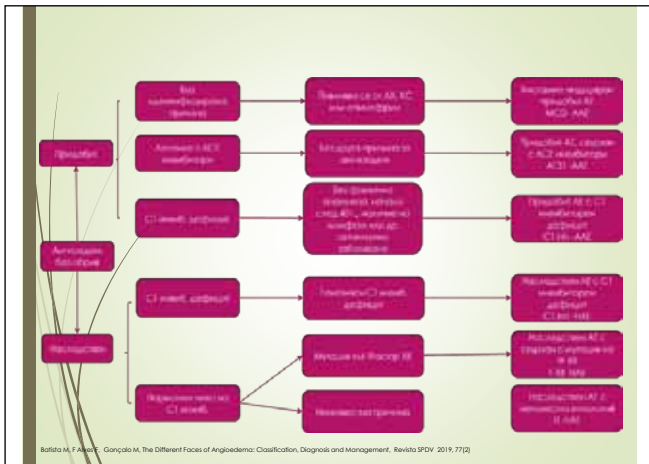
- Алергичните отоци, които са предимно IgE - медиранни, са сърбящи, бързопреходни, често съпътствани от уртикария и се повлияват благоприятно от лечение с антихистамини, кортикостероиди и адреналин.
- Отоците при Наследствения ангиоедем (НАЕ), който е рядко срещано заболяване, имат особена характеристика предвид специфичната етиология и патогенеза на болестта. Характерни са пристъпно появяващите се отоци, които са бледи, твърди, несърбящи, не се съчетават с уртикария и не се повлияват благоприятно от конвенционалната антиалергична терапия. Претърпяват обратно развитие в рамките на 1- 2 денонощия.

Св. Дерменджиев, Антилерголен оток, Студио Греш, 2018, стр. 5, ISBN 978-419-9040-5-8

Значимостта на клиничния подход

- Разграничаването на различните видове ангиоедем е сериозно предизвикателство за практикуващите лекари, които се сблъскват с този проблем.
- Различаването на отделните форми и установяването на правилната диагноза е критично, тъй като терапевтичните подходи са различни.
- По отношение на класификацията на ангиоедемите, съществуват множество публикации по темата, но за клиничната практика е важно такава класификация, която е пряко свързана с клиничните прояви и съответно помага на клиницистите в поставянето на диагнозата.

Balafout M, Alves F, Goncalo M. The Different Faces of Angioedema: Classification, Diagnosis and Management. Revista SPDA (2019, 77(2))



Balato M, Fava F, Goncalo M. The Different Faces of Angioedema: Classification, Diagnosis and Management. Revista SPDV 2019; 7(7)

Етиология и патогенеза

- Ангиоедемът е следствие от локално увеличаване на пропускливостта на подкожни или субмукозни капилляри и посткапиларни венули, причиняващи локална плазмена екстравасация в отговор на медиатори като хистамин и брадикинин.

Kultharan K, Jambon S, Boochongkol K, Jonglaksaprasert K. Angioedema: Clinical and Etiological Aspects. Clinical and Developmental Immunology, Volume 2007, Nov 2007, Article ID 54488

Улеснение за клиничната практика

ПО-СЪВРЕМЕНЕН ПОГЛЕД ОПРОСТЯВА ВИДОВЕТЕ АНГИОЕДЕМ БЕЗ УРТИКАРИЯ СПОРЕД ПРИЧИНИТЕ НА ВЪЗНИКВАНЕ, SICARDI ET AL РАЗГЛЕЖДАТ 2 ОСНОВНИ ВИДА АНГИОЕДЕМ:

- ХИСТАМИНЕРГИЧЕН
- НЕХИСТАМИНЕРГИЧЕН

Cicardi M, Sottini C, Penejo F, Ciccio S. Novelles in the Diagnosis and Treatment of Angioedema. J Invest Allergol Clin Immunol 2016; Vol. 26(4): 210-221

Основни форми според причините

- Алергичен ангиоедем (хистамин индуциран ангиоедем)
- Клинично индуциран ангиоедем
- Идиопатичен ангиоедем (без установена причина)
- Наследствен
- Лекарствено индуциран форми
- Реакция на свързана с чувствителност към различни носители, лекарства, хронични отрови от насекоми
- Причинява се от индуцирано от бродяващи активизиране на ендотелни клетки, което води до възоднатация и повишен пермеабилитет на капилляри

Kultharan K, Jambon S, Boochongkol K, Jonglaksaprasert K. Angioedema: Clinical and Etiological Aspects. Clinical and Developmental Immunology, Volume 2007, Nov 2007, Article ID 54488

- Клиничната симптоматика на ангиоедема сама по себе си показва, че алергията е най-честата причина и хистаминът е най-разпространеният медиатор.
 - След като алергичните механизми бъдат изключени, а симптомите рецидивират, състоянието следва да бъде интерпретирано въз основа на доминиращия медиатор.
 - Същият, най-общо, може да бъде квалифициран като хистаминергичен или нехистаминергичен.
- Св. Дариницкиев, Алергопатричен списък, Студио Графд, 2018, стр. 15, ISBN 978-619-80240-5-8

- ### Какво е важно за клиницистите?
- От клинична гледна точка идентифицирането на медиатора, който обуславя възникването и развитието на ангиоедема, е важно, тъй като на тази база се изгражда терапевтичната стратегия.
 - При спешни ситуации честотата на различните форми може да бъде основният критерий за избор на едно или друго лечение.
 - В допълнение към епидемиологичните данни, характерът на клиничната симптоматика може да подпомогне лекаря в ориентацията за основния медиатор.
- Св. Дариницкиев, Алергопатричен списък, Студио Графд, 2018, стр. 15, ISBN 978-619-80240-5-8

Критерии за отидиференциране на хистамин-медириания от брадикинин-медириания ангиоедем

Хистамин-медириан АЕ	Брадикинин-медириан АЕ
<ul style="list-style-type: none"> Ясни тригери като уживане от инсекти, храни, лекарства Отокът се развива бързо и често придружен от уртикария и сърбеж Локализация - всяка област на тялото, въпреки че областта на лицето, гърлото, и ларинкса са по-често срещани Възможна е прогресия към анафилаксия 	<ul style="list-style-type: none"> Не се придружава от уртикария Анамнеза за повтарящи се отоци или необясними, рецидивирани болка в корема Фамилна анамнеза за ангиоедем или текущо лечение с АСЕ инхибитор Възможна е прогресия към анафилаксия

Cicardi M, Sottini C, Penejo F, Ciccio S. Novelles in the Diagnosis and Treatment of Angioedema. J Invest Allergol Clin Immunol 2016; Vol. 26(4): 212-221

- Най-честата форма на рецидивиращ придобит ангиоедем се свързва с инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (ИАКЕ-ПАЕ).
 - Симптомите не се появяват директно при експозиция, както при нежеланите лекарствени реакции.
 - Те могат да започнат години след започване на терапията и да се повтарят с различна честота, варираща от няколко пъти годишно до ежеседмично.
- Св. Дариницкиев, Алергопатричен списък, Студио Графд, 2018, стр. 16, ISBN 978-619-80240-5-8

Основни причини

Инхибитори на Ангиотензин конвертиращия ензим

- Около 1 на 200 души, приемащи ACE инхибитори развиват отоци.
- Клиничната изява е в рамките на първите няколко месеца от лечението.
- В редки случаи отоците се появяват след месеци до години или само при увеличаване на дозата.

Алергия към храни и лекарства

- Отоците в резултат на алергични реакции към храни или лекарства понякога са тежки и живото застрашаващи, но обикновено отшумяват в рамките на 24 часа.

ASCA (Australian Society of Clinical Immunology and Allergy) 2015, www.allergy.org.au

Храни и инсекти

Хранителни продукти

- риба и "морски дарове"
- ядки
- яйца и яйчни продукти
- плодове и зеленчуци
- мляко и млечни продукти
- месо и месни продукти

Инсекти

- оси
- пчели
- стършели

Св. Дърмичиев, Аллергологичен отдел, Студия Гранд, 2018, стр. 22-23, ISBN 978-419-90240-5-8

НСПВС – поддържаща или главна роля



- Нестероидните противовъзпалителни лекарства (НСПВС) -индуцирани уртикариални и ангиоедемни реакции са сред най-често срещаните реакции на свръхчувствителност към лекарството в клиничната практика.
- Kowalski и сътр. 2015, различават три основни клинични фенотипа на остри кожни реакции, причинени от НСПВС, проявяващи се с ангиоедем, уртикария или и с двете:
 - кожни заболявания, обострени от НСПВС
 - НСПВС медикаментозно индуцирани уртикария **или** ангиоедем
 - НСПВС медикаментозно индуцирани уртикария **и** ангиоедем (NUIA)

Kowalski M, Wlasczyn K, Szlachetka M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Volume 136, Issue 2, August 2015, Pages 340-351

Други фактори, от изключителна важност за клиничната практика

- Ангиоедем и уртикария като системна реакция след осъществяване на КАТ
- Алергени от работната среда (професионални алергени)
- Изделия от латекс
- Изделия от синтетични полимери и пластмаси
- Физикални фактори
- Токсични агенти
- Понесени инвазивни манипулации или хирургични интервенции
- Травми
- След ваксинации и имунизации
- Имунни дефицити - НАЕ
- Ензимни дефекти и метаболитни нарушения

Св. Дърмичиев, Аллергологичен отдел, Студия Гранд, 2018, стр. 23, ISBN 978-419-90240-5-8

Освен ACE инхибиторите и НСПВС, множество други медикаменти играят роля в етиологията на ангиоедема

- антибиотици и химиотерапевтици, цитостатици
- деривати на ацетилсалициловата киселина (аспирин или комбинирани препарати, съдържащи ацетилсалицилова киселина)
- анагетичи, антипиретичи, анестетици
- антиромбоцитни лекарствени продукти
- рентгеноконтрастни вещества
- психотропни медикаменти
- антихипертензивни медикаменти от други фармакологични групи
- препарати на билкова основа и хомеопатични продукти
- хормони и хормонални препарати
- вливане на плазма, плазмозаместители или високомолекулни разтвори
- препарати за локална употреба (кремове, лосиони, унгвенти и др.)
- Витамина и други препарати

Св. Дърмичиев, Аллергологичен отдел, Студия Гранд, 2018, стр. 22, ISBN 978-419-90240-5-8

Отключващи фактори

Ендогенни


- Чревни паразити
- Системни заболявания на съединителната тъкан
- Аутоимунна тиреоидна патология
- Захарен диабет
- Неоплазми
- Бременност

Екзогенни

- Храни и консерванти
- Медикаменти /местни и системни/
- Уживане от насекоми
- Полени
- Инхалаторни алергени
- Епидермални животински алергени
- Физикални стимули

Св. Дърмичиев, Аллергологичен отдел, Студия Гранд, 2018, стр. 23-24, ISBN 978-419-90240-5-8

Случаи от клиничната практика



Деформиращо лицево ангиоедем, индуциран от използвани в стоматологията композитни субстанции

Св. Дърмичиев, Аллергологичен отдел, Студия Гранд, 2018, стр. 38, ISBN 978-419-90240-5-8

Основни патогенетични механизми - 1

- Медиаторите, които индуцират ендотелната пропускливост на клетките и механизмите им за освобождаване са ключови елементи в диагностиката и лечението на първичния ангиоедем
- Повишеният пермеабилитет на съдовете и формирането на отока зависи от целостта на ендотела и експресията на трансмембрания адхезивен протеин VE - кадхерин по клетъчната повърхност
- Откриване на разтворим VE-кадхерин в серума на пациенти с форма на първичен ангиоедем по време на пристъп е доказателство в подкрепа на този механизъм

Cicardi M, Suffritti C, Perego F, Caccia S. Novelities in the Diagnosis and Treatment of Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016; Vol. 26(4): 212-221

Основни патогенетични механизми - 2

- Персистиращия ангиоедем се медира от прекомерно локално генериране на брадикинин, който стимулира V2 рецепторите (VK-V2R), което в отговор предизвиква оток през вътреклетъчния път NO.
- Брадикининът е крайният продукт на активирането на плазмената контактна система и каликреин-кининова система
- Процесът се задейства / усилява от наличие на активен коагуляционен фактор XII

Cicardi M, Suffritti C, Perego F, Caccia S. Novelities in the Diagnosis and Treatment of Angioedema. J Invest Allergol Clin Immunol 2016; 26(4): 212-221



Bernstein et al. International Journal of Emergency Medicine (2017) 10:15

Връзка с клиничните прояви

- Скоростни проучвания разкриват, че при хистамин-индуцираните форми, повишената пропускливост на съдовете е резултат от увеличаване кръвоток, индуциран от NO.*
- В резултат на това, зачервяването и болката са по-изразени клинични симптоми при хистамин-индуцираните уртикария и ангиоедем.**

*Cuny F, Adamson RH. Vascular permeability modulation at the cell, microvessel, or whole organ level: towards closing gaps in our knowledge. Cardiovasc Res. 2010;87:218-29.
**Durán VM, Breslin JW, Sanchez FA. The NO cascade, eNOS location, and microvascular permeability. Cardiovasc Res. 2010;87:254-61.

Клинично НАЕ и ААЕ си приличат

- Клинично НАЕ и ААЕ са сходни и се характеризират с повтарящи се епизоди на ангиоедем, без уртикария или сърбеж, които най-често засягат кожата или лигавичните тъкани на стомашно-чревния тракт и горните дихателни пътища.*
- В зависимост от проявата на симптомите, ангионевротичният оток може да бъде класифициран като изолиран остър епизод или като хронична и рецидивираща форма.**

*Kaneva A, Betschel S, Warrington R. Urticaria and angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol. 2018; 14(Suppl 2): 59.
**Balista M, F Alves F, Gonçalo M. The Different Faces of Angioedema: Classification, Diagnosis and Management. Revista SPDV 2019; 7(2): 21-23

Ангиоедемът е спешно състояние

- Ангиоедемът е спешно състояние поради своите клинични прояви и пациентите често попадат в спешни отделения
- Според различни данни около 1 млн души годишно посещават спешните отделения в САЩ със симптоми на ангиоедем



Zilberberg MD, Jacobsen T, Tillotson G. The burden of hospitalizations and emergency department visits with hereditary angioedema and angioedema in the United States, 2007. Allergy Asthma Proc. 2010;31:511-9.

Различните лица на АЕ

- Острата форма на придобития АЕ може да се прояви комбинирано с остра уртикария или анафилаксия
- Хроничният рецидивиращ ангиоедем възниква най-вече във връзка с хронична уртикария – спонтанно появява се или индуцирана от тригер. В около 10 % от случаите, хроничните рецидивиращи ангионевротични отоци се изявяват като самостоятелен симптом, без видима уртикария
- Рецидивиращия ангиоедем без уртикария може да бъде проява на наследствена форма по-често и вероятно да принадлежи към някоя от придобитите форми

Balista M, F Alves F, Gonçalo M. The Different Faces of Angioedema: Classification, Diagnosis and Management. Revista SPDV 2019; 7(2): 21-23

Различия в клиниката според механизма на възникване

- Разграничаването на хистамин и брадикинин индуцирания АЕ, особено в спешен порядък, е от основно значение, което определя различни подходи в терапията
- Важни са ключовите разлики в клиничните прояви!

Bernstein et al. International Journal of Emergency Medicine (2017) 10:15

Най-честа локализация



Tarbox J et al. Angioedema. JAMA. 2018;319(19):2054. doi:10.1001/jama.2018.4840

Коремна болка

- Болките в корема, като симптом на ангиоедем често са предизвикателство от диагностична гледна точка.
- Острата болка в корема е един от типичните клинични прояви и неправилната диагноза може да доведе до ненужна хирургическа намеса.



Nzeako U. Diagnosis and management of angioedema with abdominal involvement: A gastroenterology perspective. World J Gastroenterol. 2010 Oct 21; 16(39): 4913-4921

Наследствен ангиоедем (НАЕ)

- Наследственият ангиоедем е наследствено заболяване, характеризиращо се с повтарящи се епизоди на самоограничаващи се отоци на кожата и субмукозните тъкани, които са свързани с пристъпи на коремна болка и опасно за живота подуване на дихателните пътища.



Hurlucht H. Hereditary Angioedema from 1888 to 2018 - Progress and Problems. Intern Med. 2018 Nov 1; 57(21): 3065-3066. Published online 2018 Sep

Симптоми

- Зрението също може да бъде засегнато
- Бронхоспазм може да възникне, ако са засегнати лигвицата на гърлото и дихателните пътища. Развиват се симптоми на дихателна недостатъчност
- В тежки случаи може да настъпи анафилактичен шок и това може да бъде животозастрашаващо състояние

Brazier Y, Murrell D. Everything you need to know about angioedema. Medical News Today. July 2018

Етиология

- НАЕ е автозомно-доминантно заболяване, което обикновено се свързва с фамилна обремененост.
- Въпреки това са възможни и нови мутации на гена - средно в 20-25% от случаите.
- НАЕ е резултат от мутация на SERPING1 ген, локализиран в хромозома 11, който е отговорен за синтеза на C1 инхибиторен протеин (C1 INH). Всички пациенти, описани в литературата, са хетерозиготи.

Св. Дарминачиев, Антигенеролни ток, Студия Граф, 2018, стр. 36 ISBN 978-419-90240-5-8

АЕ/ уртикария – клинични различия

- Клиничните симптоми при ангиоедем са в резултат на повишената съдова пропускливост - получава се оток на дълбоките дермални, подкожни и субмукозни тъкани. Подуването може да бъде асиметрично, засягащо лицето, шията, ръцете, гениталиите
- С развитието на отока не се наблюдава промяна в цвета на кожата и липсва сърбеж. Болката и паренето са почести придружаващи симптоми от сърбеж, за разлика от уртикарията, при която сърбежът е типично оплакване

Fisher D, Abukhdair H. Understanding and Managing Angioedema in the Emergency Department. Emergency medicine reports. Dec 2016

Възможни са три типа мутации

- При първия серумните нива на C1 INH са намалени (тип I).
- Тип II - нарушена е функцията на C1 INH.
- Възможна е и мутация на F12 гена, който кодира един от факторите на кръвосъсирването - ф.XII. Този тип НАЕ - III тип, се характеризира с намалена плазмена концентрация на ф.XII.
- Тип III отскоро се определя като естроген-зависима наследствена форма на ангиоедем, появяваща се предимно при жени с нормални нива на функционален C1 INH.

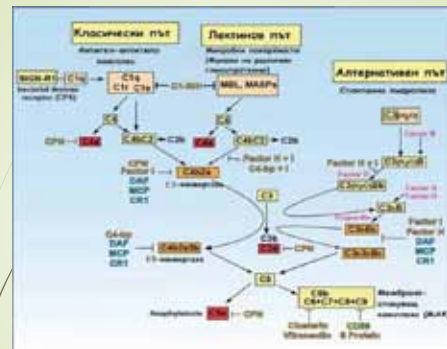
Св. Дарминачиев, Антигенеролни ток, Студия Граф, 2018, стр. 36 ISBN 978-419-90240-5-8

Ангиоедем и уртикария

КОМБИНИРАНЕТО НА АНГИОЕДЕМ И УРТИКАРИЯ СЕ СРЕЩА ПРИ 40% ОТ ПАЦИЕНТИТЕ



Deacock S J. An approach to the patient with urticarial. Clin Exp Immunol. 2008 Aug; 153(2): 151-161.



УЧАСТИЕ НА C1 INH В КОМПЛЕКСА НА КЛАСИЧЕСКИЯ ПЪТ НА КОМПЛЕМЕНТА, ФИБРИНОЛИЗАТА И КОАГУЛАЦИЯТА И ОСВОБОЖДАВАНЕТО НА КИНИНИ. ПОТЪМНЕНИТЕ ПОЛЕТА ОТ КАСКАДИТЕ СЕ ИНХИБИРАТ ОТ НЕГО. КНРМ – КИНИНОГЕНИ С ВИСОКО МОЛЕКУЛАНО ТЕГЛО (ПО МАТЕРИАЛИ НА E. VERPY, 1995)

Рискови фактори

- Към рисковите фактори за отключване на пристъп от НАЕ се включват травмите - хирургични операции, стоматологични манипулации или злополуки. При тип III се говори и за възможно влияние на вариациите в нивото на половите хормони. Основни фактори са също така стресовите ситуации, приемът на различни медикаменти, токсични влияния, инфекции и др.
- Придобитите форми на ангиоедем често се асоциират с лимфопролиферативни и злокачествени заболявания. При децата те се срещат рядко.

Св. Дармицианов, Англовартолен оток, Студио Граф, 2018, стр. 42 ISBN 978-619-90240-5-8

Епидемиология

- Честота – 1 на 50 000 до 1 на 100 000.
- Тип I е най-чест. Среща се при 85% от случаите. Тип II се среща при 15% от случаите.
- Тип III е много рядък, по-често срещан при жени. Не се наблюдават различия в засягането според пол и етническа принадлежност. Възрастови различия - при около 1/2 от пациентите НАЕ стартира през първото десетилетие от живота, а при 1/3 през втората декада. 5% са възрастните асимптомни пациенти.

Св. Дармицианов, Англовартолен оток, Студио Граф, 2018, стр. 45 ISBN 978-619-90240-5-8

Патогенеза

- C1 INH е плазмен гликопротеин с 40% въглехидратна част. Основната му синтеза се извършва в черния дроб, въпреки че големи количества се синтезират и в моноцитите в периферната кръв.
- Интерлевкин 6 увеличава синтеза на C1 инхибиторния протеин от HepG2 хепатомни клетки ин витро.
- Продукцията се стимулира и от интерлевкин 1, като последният няма самостоятелен ефект върху синтеза и секретцията на C1 протеина.
- Следователно синтеза на C1 инхибитора ин vivo може да бъде регулиран от тези цитокини.

Св. Дармицианов, Англовартолен оток, Студио Граф, 2018, стр. 42 ISBN 978-619-90240-5-8

Клинична презентация

- От клинична гледна точка НАЕ-C1-INH се характеризира с епизоди на оток, които отзвучават често спонтанно.
- Обикновено едемът е локализиран по кожата, стомашно-чревния тракт и по-рядко се засягат дихателните пътища. Видовете I и II НАЕ-C1-INH не се различават по отношение на техните клинични симптоми.
- Често като продромални симптоми се появяват умора, изтощение, повишена жажда, агресивност, депресивно настроение и обрив по кожата наречен еритема маргинатум.

Bork K, Aygören-Pürsün E, Muroi Sas M, Biedermann T, Greve J, Hartmann K, Magerl M, Martinez-Saguer I, Maurer M, Ott H, Staubach P, Wedi B, Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency, Allergo J Int (2019) 28:16-29

Настоящото разбиране за типовете НАЕ

ВИДОВЕ НАЕ И МЕХАНИЗМА НА РАЗВИТИЕ НА КЛИНИЧНИТЕ СИМПТОМИ - НАЕ МОЖЕ ДА БЪДЕ РАЗДЕЛЕН НА 2 «ШИРОКИ» ГРУПИ: ТИП I ДЕФИЦИТ НА C1INH ИЛИ ТИП II 2-С НОРМАЛНИ НИВА НА C1INH. ВСЯКА ГРУПА ИМА НЯКОЛКО ПОДТИПА.



Zuraw B. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, March 2018; Volume 141, Issue 3, Pages 884-885

Кожна локализация

- Кожна локализация – отокът на кожата обикновено засяга лицето, крайниците и гениталиите.
- При НАЕ, отокът не се придружава от сърбеж, а по-скоро от усещане за опъване, като в напреднал стадий пациентите съобщават за болка и парене.
- Подуването продължава средно между 1-3 дни, но може да отзвучи и след няколко часа или по-дълго - описани са случаи до 7 дни.
- Не се изключва появата на уртики.

Bork K, Aygören-Pürsün E, Muroi Sas M, Biedermann T, Greve J, Hartmann K, Magerl M, Martinez-Saguer I, Maurer M, Ott H, Staubach P, Wedi B, Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency, Allergo J Int (2019) 28:16-29

НАЕ и връзката му с други заболявания

- Пациентите с НАЕ са с повишена честота на аутоимунни заболявания. Около 2% от пациентите имат придружаващ системен лупус еритематозус. Такава асоциация е по-характерна за женския пол. Въпреки, че като цяло такива пациенти имат по-леки прояви на системния лупус еритематозус, кожното засягане е по-изразено. В проучване приблизително 12% от пациентите с НАЕ имат съпътстващо аутоимунно заболяване.
- Такива заболявания най-често са артрит, тиреоидит, гломерулонефрит и възпалителни чревни заболявания. Други заболявания, свързани с НАЕ, са синдром на Сьогрен, лекарствено-индуциран лупус, пернициозна анемия, склеродермия, аутоимунен аортит.

Св. Дармицианов, Англовартолен оток, Студио Граф, 2018, стр. 45 ISBN 978-619-90240-5-8

Засягане на ГИТ

- Повечето пациенти съобщават за епизоди от коремни болки със спастичен характер, най-често придружени от гадене и повръщане.*
- Продължителност 2-7 дни.
- Не рядко се съпътства от асцит и воднисти изхождания поради натрупване на течност в лумена на червата.
- Опасност от хемоконцентрация и шок.**

*Göling HD, Bork K, Spöth PJ, Bauer R, Ziemer A, Hintner H, et al. Untersuchungen zum hereditären Angioödem im deutschsprachigen Raum. Hautarzt. 1998;49:114-22.
**Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. Symptom, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. Am J Gastroenterol. 2006;101:619-27.

Редки локализации

- Засягане на хипофаринкса, орофаринкса също с мекото небце и увула, език и други органи.
- Подуването на пикочните пътища често може да бъде сбъркано с инфекция.
- Други наблюдавани симптоми са главоболие, зрителни нарушения (диплопия, замъглено виждане), атаксия, мускулни болки.

Bark K, Meng G, Staubach P, Harat J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med.* 2006;119:267-74.



Критерии за НАЕ според EAACI и WAO



- Често повтарящи се пристъпи от отоци.
- Положителна фамилна анамнеза (въпреки, че това може да не е налице в до 25 % от случаите).
- Поява на симптомите в детска/юношеска възраст.
- Наличието на повтарящи се и болезнени коремни симптоми.
- Рецидивирани отоци по ГДП.
- Липсата на ефект от приложението на антихистамини, КС или епинефрин.
- Продромални признаци също са показателни за поставяне на диагноза НАЕ тип I или II.

Maurer et al. World Allergy Organization Journal (2018) 11:5

ДИАГНОСТИЧНИ И ДИФЕРЕНЦИАЛНО-ДИАГНОСТИЧНИ КРИТЕРИИ

- Диагностика на уртикарията и ангиоедема, базирана на т. нар. тристепенна програма /скала (по J.Ring).
- Трите степени на програмата включват:
- Първа степен – изисква извършване на основни /базисни/ изследвания, с които се уточнява диагнозата на всички пациенти с ХУ.
- Втора степен – включва осъществяването на интензивни изследвания, които са осъществими в специализирани алергологични кабинети и имунологични лаборатории.
- Третата степен включва извършването главно на провокационни тестове.

Ring J, Grosber M, Mahrenschiager M, Brockow K. Anaphylaxis: acute treatment and management. *Chem Immunol Allergy.* 2010;95:201-210.

Критерии в България за НАЕ

- В България има строго изработени критерии за поставяне на диагнозата Наследствен ангиоедем.
- Те се разделят в две основни групи, като е необходимо наличието на 1 клиничен и 1 лабораторен критерий.



Type AE	EX	CT ₁	CT ₂ (Hemostatic)	CT ₃ (Genetic)
HAEB	+	+	+	+
MAEB	+	+	+	-
HAEB	+	+	-	+
MAEB	+	+	-	-
AAE	-	-	-	-

Крушева Б, Ставска М. Наследствен ангиоедем - пътът до диагнозата и нови терапевтични стратегии. *Алергии Хиперсензитивност Астма*, том 13, №2, 2016

ДИАГНОСТИЧНО - ТЕРАПЕВТИЧНИ АЛГОРИТМИ И ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ

- В годините след 2000-ната, алгоритмите за диагностика и лечение на ангионевротичния оток и уртикарията непрекъснато се актуализират както на национално, така и на международно ниво.
- Осъвременяването на диагностично-терапевтичните алгоритми се основава на непрекъснато нарастващия обем от знания по тези проблеми. Така, на базата на медицината на доказателствата, се създадоха нови, а някои по-стари консенсуси се актуализираха.

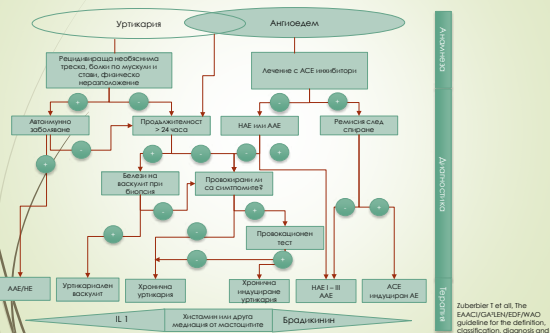
Ск. Дерменчиев. Ангионевротичен оток. Студио Граф. 2018, стр. 69. ISBN 978-619-90240-5-8

Основни принципи на профилактика на острите атаки/епизоди от ангиоедем/уртикария:

- Идентифициране и отстраняване на причинителя
- Избягване на провокиращите фактори:
 - въздржане от употреба на НПВС, АСЕ-инхибитори, кодени и други медикаменти
 - стрес
 - травми
 - вирусни инфекции
 - прием на алкохол
 - прием на оцветители и консерванти
 - избягване професионалния контакт с контактни алергени от работната среда и обладаващи сензибилизиращи свойства материали и химични субстанции
 - избягване излагането на физикални фактори – излагане на слънце, студово въздействие, въздействие от натиск, вибрации

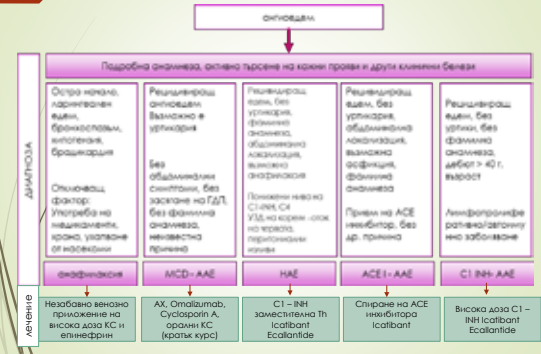
Ск. Дерменчиев. Ангионевротичен оток. Студио Граф. 2018, стр. 77. ISBN 978-619-90240-5-8

Диагностичен алгоритъм на EAACI и WAO за уртикария и АЕ препоръки 2018 г



Zuberbier T et al. The EAACI/EDRS/AAAAA guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73:1395-1414.

Основни терапевтични стратегии



Baklanov V, Averi F, Gonzalez M. The Different Faces of Angioedema: Classification, Diagnosis and Management. *Revista SPDV*. 2019; 7(7)(2)

Хистамин - индуциран АЕ – лечение на пристъп

- Отстраняване на причината
- Приложение на Adrenalinum (Epinephrine, Adrenalin) IM (интрамускулно) в доза:
 - за възрастни - между 0,3 и 0,5 mg (разреждане 1: 1000 или 1 mg / mL)
 - за деца - 0,01 mg / kg (до 0,03 mg)
- Дозата епинефрин може да се повтаря на всеки 15 - 20 минути до веднъж на всеки 4 часа, докато се постигне контрол на симптомите.



Bernstein JA, Moellman JJ. Emerging concepts in the diagnosis and treatment of patients with undifferentiated angioedema. International Journal of Emergency Medicine. 2012;3:39.

Лекарствени продукти за профилактика и лечение на ангиоедем

Лекарствен продукт	Търговско наименование	Описание на лекарството	Действие	Път на приложение	Клинични изпитания		
					Остро	Хронично	СЪТ
C1-INH	Berigel®	Извлечен от човешка плазма C1-INH	Замяна на дефицитния протеин	IV	да	не	да
C1-INH	Cebitor® C1гуар®	Извлечен от човешка плазма C1-INH	Замяна на дефицитния протеин	IV	да	да	да
C1-INH	Klucis® Fucosyl®	Рекомбинантен човешки C1-INH	Заместител на C1-INH	IV	да	не	не
калцитонин	Calcitonin®	Синтетичен пептид (10 аа)	Блокиране на B2R	Под око	да	не	не
Essalanide	Kalbitor®	Рекомбинантен човешки протеин (60 аа)	Селективен инхибитор на плазмен калкреин	Под око	да	не	не
човешка плазма		Обработена с разбавен дегерент / лещина змиеобразна човешка плазма	Замяна на дефицитния протеин	IV	да	не	да
антихистамини-блокатори на киселина	Ahista® Fexof®		Антиплазматична активност	Орално, IV	не	да	не
tranexamic acid	Amchoblin® Уксалопротекс плазма®	Циклично производно на вестигон-аминокиселина		Орално, IV	не	да	не
Stanzolol	Winstral®	Алендрон аморфен (17-амфосаморфен)	Анаболно действие върху C1-INH	Орално	не	да	да
Danazol	Danazol® Danone® Danora®	Алендрон аморфен (17-амфосаморфен)	Анаболно действие върху C1-INH	Орално	не	да	да

Св. Дерменджиев, Ангионевротичен оток, Студю Гринф, 2018, стр. 83 ISBN 978-619-9040-5-8

Терапевтичен алгоритъм при уртикария и хистамин-медиран АЕ*

* James Ch, Bernstein JA. Current and future therapies for the treatment of histamine-induced angioedema. Expert Opin Pharmacother. 2017 Feb; 18(3): 233-262

СТЪПКА 4
Добавяне на алтернативен медикамент
• Omalizumab или cyclosporine
• Друго противоприпаднително средство, имуносупресант или биологично средство

СТЪПКА 3
• Увеличаване на дозата на ефикасен АХ (вкл. hydroxyzine или doxepin), съобразено с поносимостта

СТЪПКА 2
• Увеличаване на дозата на използвания в СТЪПКА 1 АХ от втора генерация ИМ
• Добавяне на друг АХ от втора генерация ИМ
• Добавяне на H2 – антагонист ИМ
• Добавяне на левкотриенов инхибитор ИМ
• Добавяне на първа генерация АХ венер, преди лангане

СТЪПКА 1
• Монотерапия с втора генерация АХ
• Добавяне на тририн (вкл. H2/AH) и релевантни физични фактори, ако има клинични прояви на индуцирани от физични фактори уртикария/ангионевротичен оток

- Стартиране на лечението с подходяща стъпка за пациента според тежестта на заболяването и предшлящо лечение
- На всяко ниво от стъплования подход е необходимо да се направи оценка на ефективността и поносимостта на медикаментите/медицинските
- "Упър-даун"** в лечението в подходяща на всяко ниво, когато е постигнат постоянен контрол на АЕ/уртикарцията

Изводи

- за ангиоедем се приема състояние, при което пациентът периодично получава отоци, които не са придружени от обриви.
- за наследствен ангиоедем се говори ако, има фамиленост или родственици с това заболяване до втора линия, ако е налице доказана мутация на гена SERPING1 или фактор XII, и е доказан фамилен дефицит на C1-INH. Всички други форми трябва да се разглеждат като придобити.
- диагностичният алгоритъм следва да се съобразява с установените основни форми на заболяването.

По-нови подходи

- При пациенти с трудно повлияваща се CIU може да се приложи левкотриенов антагонист (Montelukast) заедно с H1-блокатор от 2 поколение.

Св. Дерменджиев, Ангионевротичен оток, Студю Гринф, 2018, стр. 78 ISBN 978-619-9040-5-8

Ролята на клиницистите

- Познанията за ангиоедема като заболяване, възможностите за неговото лечение, както и новите проучвания в посока разработване на медикаменти, насочени към профилактика и лечение на острата фаза на проблема, са от голямо значение.
- Днес световната научна общност разбира, че това, което пациентите изискват от своите лекари, е да бъдат подпомогнати в процеса на контрол над заболяването и да имат пълноценен живот.

Omalizumab & Ciclosporine

- Omalizumab - има положителна роля в лечението на хистамин-медиран АЕ/уртикария. Съществуват достатъчно публикации, които показват, че Omalizumab значително подобрява симптомите на уртикария и АЕ (86)
- Cyclosporine - не е проучван за лечение на изолиран АЕ, индуциран от хистамин, но може да се прилага емпирично, ако терапията на етап 1-3, препоръчана от насоките за уртикария, не е ефективна за повлияване на симптомите на ангионевротичен оток, тъй той действа като възпрепятства клетъчно медиран имунитет главно чрез понижаване на Т-зависимото образуване на цитокини.

James Ch, Bernstein J A. Current and future therapies for the treatment of histamine-induced angioedema. Expert Opin Pharmacother. 2017 Feb; 18(3): 233-262

НАУЧНА СЕСИЯ 6

- ▶ **Вродени нарушения на кръвосъсирване при погроставащи момичета и жени**
В. Калева

- ▶ **Редки карциноми. Колко редки са и как да подобрим лечението им?**
А. Консулова

- ▶ **Моноклонална гамопатия с бъбречно значение – гледната точка на хематолога**
В. Горанова

ВРОДЕНИ НАРУШЕНИЯ НА КРЪВОСЪСРВАНЕ ПРИ ПОДРАСТВАЩИ МОМИЧЕТА И ЖЕНИ

Валерия Калева

ВРОДЕНИ НАРУШЕНИЯ НА КРЪВОСЪСРВАНЕ ПРИ ПОДРАСТВАЩИ МОМИЧЕТА И ЖЕНИ

През последното десетилетие:

- преодоляването на пропуските в диагностицирането и грижите за жените с вродени нарушения на кръвосъсрване – непрекъснато нарастващ фокус ¹
- увеличаване броя на новодиагностицираните пациенти ^{2, 3}
- увеличаване броя на клиниките, предлагащи специализирани грижи за жени с нарушения в кръвосъсрването ^{4, 5}
- увеличаване броя на публикациите, научни конвенции и национални усилия за застъпничество в тази област ¹
- увеличаване компетентността на детските онкохематолози, клинични хематолози, гинеколози и акушери ¹
- недостатъчна осведоменост и все още слаб интерес на ниво първична помощ, спешна помощ и общопрактикуващи лекари ¹

1. James PD. Hematology Am Soc Hematol Educ Program (2020) 2020 (1): 547-552; 2. Canadian hemophilia registry. 2017; 3. World federation of hemophilia global survey report. 2018; 4. Björns VR, et al. Haemophilia 2011;17(July (Suppl 1)):6-13; 5. Baker JR, et al. US Hemophilia Treatment Center population trends 1990-2010: patient diagnoses.

ВРОДЕНИ НАРУШЕНИЯ НА КРЪВОСЪСРВАНЕ ПРИ ПОДРАСТВАЩИ МОМИЧЕТА И ЖЕНИ

Момичета и жени с вродени нарушения на кръвосъсрване (ВНК):

- различни прояви на кървене, характерни както за мъжкия, така и за женския пол:
 - насинявания, епистаксис, кървене от рани и устна кухина, кървене след стоматологични или други оперативни интервенции
- гинекологични и свързани с акушерството кръвоизливи:
 - най-често срещания фенотип на кървене при женския пол
 - често не се разпознават като абнормни
 - много подрастващи момичета и жени остават недиагностицирани и без подходяща медицинска помощ

Причини за субдиагностициране на кръвоизливите при жени с ВНК:

- неинформираност на засегнатите жени и техните близки
- недостатъчна лекарска сензитивност
- липса на достъп до подходящи лабораторни тестове
- проблеми относно класификацията и номенклатурата на заболяванията



1 на 1000 жени имат нарушение на кръвосъсрването, но повечето не знаят за това

1. James PD. Hematology Am Soc Hematol Educ Program (2020) 2020 (1): 547-552.

ВРОДЕНИ НАРУШЕНИЯ НА КРЪВОСЪСРВАНЕ ПРИ ПОДРАСТВАЩИ МОМИЧЕТА И ЖЕНИ

Най-често срещаните вродени нарушения на кръвосъсрване при жени:

- Хемофилия
- Болест на von Willebrand
- Редки нарушения на кръвосъсрване (РНК)
- Вродени заболявания на тромбоцитите (ВЗТ)



James PD. Hematology Am Soc Hematol Educ Program (2020) 2020 (1): 547-552.

СЕКСИЗЪМ ПРИ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ВРОДЕНИ НАРУШЕНИЯ В КРЪВОСЪСРВАНЕ

Неравенството при диагностиката и лечението на нарушенията в кръвосъсрването при мъже и жени – проблем от векове:

- Стигматизация на менструацията:
 - 2017 г. проучване при 10 000 мъже и жени:
 - 49% приемат, че съществува стигма
 - 56% от жените не споделят проблеми
 - 41% от родителите с дъщери не са провеждали дискусия
- Менструален цикъл:
 - нормален?
 - признаци за абнормност?
- Фокусиране на медицинската наука и практика към мъжете и хемофилията



1. Nasse CF. Arch Med Erfahrungen.1820;C:385-434; 2. Treves F. Lancet. 1886;128:533-4; 3. Weyand AC, et al. Res Pract Thromb Haemost. 2021;5:51-54.

ВРОДЕНИ НАРУШЕНИЯ НА КРЪВОСЪСРВАНЕ ПРИ ПОДРАСТВАЩИ МОМИЧЕТА И ЖЕНИ: ХЕМОФИЛИЯ

- X-свързано заболяване
- В исторически план:
 - засяга мъже
 - жените са асимптоматични носители
- 2012 г.: Световна федерация по хемофилия (СФХ): ¹
 - "... хемофилия се среща при мъже и при жени"
- 2018 г.: Международно дружество по тромбоза и хемостаза (ISTH): ²
 - "... ако носителки на хемофилия (НХ) имат нива на FVIII / FIX < 40%, те трябва да се считат за страдащи от хемофилия"
- По-голямата част (~ 80%) от НХ имат ниво на съсрване между 30% и 70% от нормалното и обикновено са безсимптомни/не страдат от тежко кървене ^{3, 4}
- Носителките на хемофилия могат да имат хеморагични прояви поради различни генетични състояния: ^{3, 4}
 - хомозиготни или компаунд хетерозиготни мутации в двата алела на F8 или F9
 - хемизиготност при пациенти с 45,X (синдром на Търнър) с мутирала X хромозома
 - наличие на инактивирана X хромозома (лионизация)



1. Srivastava A, et al. Haemophilia. 2013;19(1); 2. Makris M, et al. J Thromb Haemost. 2018;16(12):2530-2533; 3. Staber J, et al. Haemophilia 2018;24:180-185; 4. d'Orion R, et al. Haemophilia. 2021;27(Suppl 3):75-81

ВРОДЕНИ НАРУШЕНИЯ НА КРЪВОСЪСРВАНЕ ПРИ ЖЕНИ

1998 г.:

"превратна година" относно разбирането и признаването от медицинската общност на проблема за „вродените нарушения на кръвосъсрването при жени“

„знаково“ проучване за предизвикателствата, пред които са изправени подрастващите и жените с нарушения на кръвосъсрване:

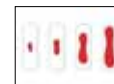
- 150 жени с обилно менструално кървене без тазова аномалия
- 26 (17%) наследствени нарушения на кървенето
- най-чести нарушения: болест на von Willebrand, нарушения на тромбоцитите, дефицит на фактор XI
- "... наследствени нарушения на кървенето се откриват при значителна част от жените с менорагия и нормален таз."



1. Kadir RA et al. Lancet 351; (1998)

ВРОДЕНИ НАРУШЕНИЯ НА КРЪВОСЪСРВАНЕ ПРИ ПОДРАСТВАЩИ МОМИЧЕТА И ЖЕНИ: ХЕМОФИЛИЯ

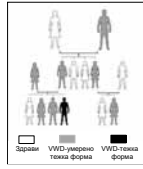
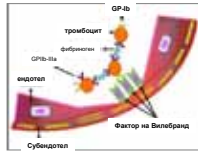
- Клинични прояви:
 - тежко менструално кървене (ТМК) – най-чест симптом
 - мускулни хематоми и хемартрози – изключително рядко
- Склонността към кървене при НХ не корелира добре с нивото на дефицитния фактор
- Възможно е необичайно кървене при нормални нива на FVIII / FIX
- Според СФХ 2020:
 - хемофилията при жените е недостатъчно разпозната и недостатъчно диагностицирана
 - за всеки мъж с хемофилия има ~ 1,5 НХ, от които ~1/3 ще имат ниски факторни нива
 - ~ 30% от пациентите с хемофилия са жени
- Среден период на диагностициране в сравнение с мъже:
 - 8.5 мес. срещу 2 мес. в случаите на тежък дефицит
 - 48 мес. срещу 4 мес. при умерен дефицит



1. Staber J, et al. Haemophilia 2018;24:180-185; 2. d'Orion R, et al. Haemophilia. 2021;27(Suppl 3):75-81; 3. Di Michele DM, et al. Haemophilia 2014;20:e138-e143; 4. Weyand AC, et al. Res Pract Thromb Haemost. 2021;5:51-54.

ВРОДЕНИ НАРУШЕНИЯ НА КРЪВОСЪСИРВАНЕ ПРИ ПОДРАСТВАЩИ МОМИЧЕТА И ЖЕНИ: БОЛЕСТ НА VON WILLEBRAND (VWD)

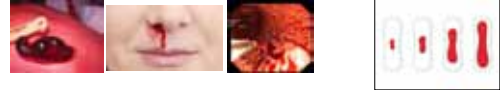
- Най-честото вродено нарушение на кръвосъсирване
- Засяга около 1% от населението на света
- Клинична сигнификантност на симптоматични пациенти: 0.01%
- Точната честота не може да бъде определена
 - много от засегнатите индивиди са асимптоматични
 - имат леки прояви на болестта
 - не търсят лекарска помощ
- Причини за заболяване:
 - количествен дефицит и/или
 - абнормна функция на фактора на von Willebrand (FvW)
- Унаследяване:
 - автосомно-доминантен път
 - случаи на AP и X-свързана рецесивна форма
- Класификация:
 - Тип 1 (частичен количествен дефицит)
 - Тип 2 (качествен дефект с 4 подтипа – 2A, 2B, 2M и 2N)
 - Тип 3 (пълнен количествен дефицит)



Breakey VR, et al. SickKids Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis. Ed V. Blanchette et al. KARGER 2013:79-89

ВРОДЕНИ НАРУШЕНИЯ НА КРЪВОСЪСИРВАНЕ ПРИ ПОДРАСТВАЩИ МОМИЧЕТА И ЖЕНИ: РЕДКИ НАРУШЕНИЯ НА КРЪВОСЪСИРВАНЕ (РНК)

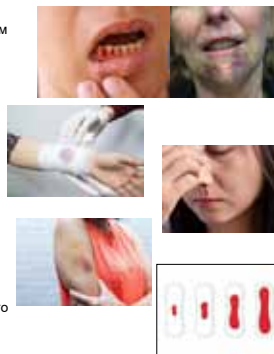
- Клинична особеност на кръвоизливите: 1, 2, 3
 - хетерогенни
 - варират значително между различните заболявания и пациенти, дори когато са засегнати от едно и също нарушение
- Най-чести/ общи: 1, 2, 3
 - лигавично кървене
 - по време на инвазивни/ хирургични процедури
 - жени: менорagia, спонтанен аборт и кървене при раждане
- За клиничната практика (най-често срещани): 4
 - Дефицит на FVII: обилно менструално, периперативно и следродилно кървене
 - Дефицит на FXI: обилно менструално, периперативно и следродилно кървене



1. Peyrandi F et al. Semin Thromb Hemost 2013. 2. Peyrandi F et al. Hematology Education Book 2010. 3. Karimi M et al. Haematologica 2008; Mariani G et al. Thromb Haemost 2005. 4. Winkoff R, et al. //doi.org/10.1016/j.transl.2019.08.013

ВРОДЕНИ НАРУШЕНИЯ НА КРЪВОСЪСИРВАНЕ ПРИ ПОДРАСТВАЩИ МОМИЧЕТА И ЖЕНИ: БОЛЕСТ НА VON WILLEBRAND (VWD)

- Засяга двата пола
- Броят на симптоматичните жени е по-голям от този на мъжете (2:1)
- Клинична особеност на кръвоизливите:
 - различен фенотип на кървене
 - в повечето случаи са леки и се провокират локално
 - болните не кървят по-често – кървят по-продължително!
- Типични прояви на кървене:
 - рецидивираящ и продължителен епистаксис
 - кървене от венците при миене на зъби
 - кървене при дентални процедури и зъбни екстракции
 - лесна поява на синини
 - тежко менструално кървене – най-често срещан симптом при жени!
 - продължително кървене след раждане



Breakey VR, et al. SickKids Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis. Ed V. Blanchette et al. KARGER 2013:79-89

ВРОДЕНИ НАРУШЕНИЯ НА КРЪВОСЪСИРВАНЕ ПРИ ПОДРАСТВАЩИ МОМИЧЕТА И ЖЕНИ: ВРОДЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ТРОМБОЦИТИТЕ (ВЗТ)

- Хетерогенна група от редки вродени хеморагични диатези с нормален или абнормен тромбоцитен брой със или без нарушена тромбоцитна функция
- В по-голямата част от случаите протичат с тромбоцитопения
- Мутации в специфични гени, които играят важна роля в мегакариоцитната/тромбоцитна хемопоеза
- 25 различни форми и 32 гена
- Честота 2:100 000 индивида
- В по-голямата си част засягат хора, които не показват спонтанни симптоми на кървене
- Трудна диагноза – често ИТП
- Средна възраст на диагностициране е между 21 и 37 години
- В около 40-50% от случаите не е възможно да се постави диагноза поради тромбоцитни нарушения, които все още не са идентифицирани

Practical Hemostasis and Thrombosis. Wiley Blackwell 2017;134-159. Hematol Oncol Clin N Am 2013;27:465-494. Blood 2004;103:390-398

ВРОДЕНИ НАРУШЕНИЯ НА КРЪВОСЪСИРВАНЕ ПРИ ПОДРАСТВАЩИ МОМИЧЕТА И ЖЕНИ: БОЛЕСТ НА VON WILLEBRAND (VWD)

- По-рядко срещано кървене:
 - стомашно-чревни кръвоизливи (тип 2A)
 - подкожни и мекотъканни посттравматични хематоми
 - мускулни хематоми и хемартрози (тип 2N и тип 3)
- Засегнатите момичета и жени:
 - недостатъчно разпознати и недостатъчно диагностицирани:
 - 76% от мъжете имат поставена диагноза до 10-год. възраст
 - 50% от жените не са диагностицирани до 12-год. възраст
 - 16 години закъснение между появата на симптоми и поставяне на диагноза при момичета и жени



Breakey VR, et al. SickKids Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis. Ed V. Blanchette et al. KARGER 2013:79-89. Data and Statistics on von Willebrand Disease. https://www.cdc.gov/ncdb/di/dwd/data.html

ВРОДЕНИ НАРУШЕНИЯ НА КРЪВОСЪСИРВАНЕ ПРИ ПОДРАСТВАЩИ МОМИЧЕТА И ЖЕНИ: ВРОДЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ТРОМБОЦИТИТЕ (ВЗТ)

Клиничен спектър 1, 2, 3

- Кървене по тип "нарушение на първичната хемостаза" – кървене от кожно-лигавичен тип, петехии, пурпура, екхимози, суфузии, кървене от ГИТ, менорagia, кървене в следствие на хирургична намеса или травма
- Различни по тежест хеморагични прояви – от тежка хеморагична диатеза още в неонаталния период до много леки форми, които остават недиагностицирани до старческа възраст
- Някои засягат само мегакариоцитите и тромбоцитите, други са асоциирани със специфични соматични и функционални абнормности и фенотипно се представят с различни синдроми



1. Practical Hemostasis and Thrombosis. Wiley Blackwell 2017;134-159. 2. Hematol Oncol Clin N Am 2013;27:465-494. 3. Blood 2004;103:390-398.

ВРОДЕНИ НАРУШЕНИЯ НА КРЪВОСЪСИРВАНЕ ПРИ ПОДРАСТВАЩИ МОМИЧЕТА И ЖЕНИ: РЕДКИ НАРУШЕНИЯ НА КРЪВОСЪСИРВАНЕ (РНК)

Когулационен фактор		Честота	Тежест на кървене
Фактор I (F1)	Фибриноген	1 на 1 000 000	Леко до умерено кървене при хипофибриногенемия и тежко при афибриногенемия
Фактор II (FII)	Протромбин	1 на 2 000 000	Обичайно леко до умерено
Фактор V (FV)	Проакцелерин	1 на 1 000 000	Обичайно леко до умерено
Фактор VII (FVII)	Прокоагувертин	1 на 500 000	Тежко кървене при ниско ниво на FVII
Фактор X (FX)	Stuart-Prower	1 на 1 000 000	Умерено до тежко при ниво на FX под 10%
Фактор XI (FXI)	Rosenthal	1 на 500 000	Леко до умерено при ниво на FXI под 15%
Фактор XIII (FXIII)	Фибринстабилизиращ фактор	1 на 2 000 000	Тежко кървене
Комбиниран FV+FXIII		1 на 1 000 000	Обичайно леко до умерено кървене
Витами К зависим фактор	FII, FVII, FIX, FX, protein C, S, Z	1 на 2 000 000	

- Повечето РНК се унаследяват автосомно рецесивно (АР):
 - хетерозиготите може да имат различна степен на дефицит на съответния фактор, което прави склонността към кървене непредвидима, особено при дефицит на FVII и FXI
 - честотата на хетерозиготите се увеличава при кръвно-родствени бракове
 - често липсва фамилна анамнеза за кървене
- Строго не-АР РНК: дефицит на FXI и дисфибриногенемия
- 5-10% нямат идентифицирани мутации

Acharya SS. Pediatrics 2013;132:5:882-62; Palla R, et al. Blood 2015;125(13):2052-61

ВРОДЕНИ НАРУШЕНИЯ НА КРЪВОСЪСИРВАНЕ ПРИ ПОДРАСТВАЩИ МОМИЧЕТА И ЖЕНИ: ВРОДЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ТРОМБОЦИТИТЕ (ВЗТ)

Вродени тромбоцитни заболявания при момичета и жени: 4, 5

- Второ място (след Болест на von Willebrand) като причина за кървене следствие вродени нарушения на кръвосъсирване
- 4% от момичетата и жените с менорagia

За клиничната практика: 1, 2, 3

- Тромбастиения на Glanzmann
 - рядко АР заболяване
 - количествен или функционален дефицит на тромбоцитния GP IIb/IIIa, резултиращ в намалена агрегацията на тромбоцитите
 - клинична характеристика: пурпура, епистаксис, гингиворагии и менорagia
 - повечето пациентки имат нужда от хемотрансуфузии
- Синдром на Bernard-Soulier
 - АР унаследяване; лека макротромбоцитопения
 - количествен или качествено дефект на тромбоцитния комплекс GP Ib-IX-V, резултиращ в намалена адхезия
 - клинична характеристика: петехии, епистаксис, гингиворагии, менорagia, посттравматични или хирургични хеморагии
 - повечето пациенти не се нуждаят от лечение



1. Practical Hemostasis and Thrombosis. Wiley Blackwell 2017;134-159. 2. Hematol Oncol Clin N Am 2013;27:465-494. 3. Blood 2004;103:390-398. 4. O'Brien B, et al. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2019;32(2):122-127. 5. Zia A, et al. Haemophilia 2018;24(November (8)):957-63

ВРОДЕНИ НАРУШЕНИЯ НА КРЪВОСЪСИРВАНЕ ПРИ ПОДРАСТВАЩИ МОМИЧЕТА И ЖЕНИ



МЕНОРАГИЯ

- Най-честият симптом при жени с ВНК
- От 15 до 30% от жените с ТМК имат вродени нарушения на кръвосъсирване
- Субективното разпознаване на абнормно менструално кървене често е възпрепятствано от факта, че засегнатите лица не рядко negliжират симптомите ТМК или правят фалшиви заключения, че са нормални в сравнение с тези на техните майки или сестри, които също могат да страдат от ВНК
- Неблагоприятно въздействие върху социалната ангажираност, заетост и качество на живот
- Може да причини желязодефицитна анемия, налагаща хоспитализация и хемотрансузия
- Може да доведе до брачна дисхармония и проблеми с фертилитета
- Удължава репродуктивния живот на жените с РНК, но увеличава честотата и тежестта на кървене при възрастните пациенти

Spiliopoulos D & Kadir RA. Blood Coagul Fibrinolysis 2016; James AH. Haemophilia 2010; Kouides PA. Curr Opin Hematol 2008; Mariani G, et al. Thromb Haemost 2005; Warner P, et al. Br Med J 2001; Burrows RF, et al. Obstet Gynecol Surv 2000; Kadir RA, et al. Haemophilia 1999; Kadir RA, et al. Lancet 1998.

АЛГОРИТЪМ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ВРОДЕНИ НАРУШЕНИЯ НА КРЪВОСЪСИРВАНЕ ПРИ ПОДРАСТВАЩИ МОМИЧЕТА И ЖЕНИ

- Фамилна анамнеза; • Анамнеза за прием на медикаменти; • Физикална оценка;
- Изследвания:

Тест	Обосновка на теста	Възможен проблем / ДД
Пълна кръвна картина	Анемия? МСВ? ТНг – брой и обем?	Анемия; вродена тромбоцитопения; ИТП
Натривка за ДКК	Морфология на ТНг, Ег, Leu	Bernar-Soulier, MYH9
Първа линия коагулац. тестове: • PT • АРТТ • Фибриноген • TT	• Външен път на коагулация • Вътрешен път на коагулация • Оценка на функц. фибриноген • Оценка на фибриноген и хепарин	• Prothrombin time: VII, X, V, II, I • АРТТ: XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I • Хило-, дис-, афибриногенемия • Нарушения на фибриногена, надлъжне на хепарин, инхибитори на тромбин
Допълнителни тестове: • Коагулационни фактори • FVW:Ag и FVW:RCo	• FVIII, FIX, FXI • Изследване за Willebrand	• Хемофилия А / В, дефицит на FXI • Болест на Willebrand (VWD)
Кръвна група	Хората с гр. група „0“ имат с 25% по-ниски нива на FVIII и FVW	
Феритин, сер. желязо	При съмнение за желязен дефицит	Желязен дефицит
Тромбоцитна агрегометрия	Оценка на тромбоцитна функция	Ganzmann, BSS, VWD, афибриногенемия
TEG, ROTEM, thrombin generation	Глобален анализ на хемостазата	Нарушение в басейна за съхранение на ТНг, дефект на ТНг освобождаване
Други фактори: FXIII, α2 antiplasmin	Ако горните тестове са нормални, но има силно подозрение за ВНК	Дефицит на FXIII, дефицит на α2 antiplasmin
Генетичен мутационен анализ / геномно секвениране	При позната мутация / специализирана лаборатория	

Kadir RA, et al. Inherited Bleeding Disorders in Women. Wiley Blackwell, 2019

АЛГОРИТЪМ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ВРОДЕНИ НАРУШЕНИЯ НА КРЪВОСЪСИРВАНЕ ПРИ ПОДРАСТВАЩИ МОМИЧЕТА И ЖЕНИ

• Анамнеза

Място	Характеристики на кървене
Епистаксис	Всяко кървене от носа, което изисква намеса или причинява стрес в ежедневието или социални дейности
Устна кухина	Кървене от венците, съпроводено с кървави храчки или продължава > 10 минути; Кървене след спонтанна загуба или екстракция на зъб, което изисква намеса, наблюдение от лекар или продължава > 10 минути; Кървене, възникващо след ухапвания по устни, бузи и език с продължителност ≥ 10 минути или причиняващо подуване на език/уста
Менорагия	Всяко кървене, което пречи на ежедневието като служебна и/или домакинска работа, тренировка или други социални дейности през повечето менструални периоди
Мускулен хематом	Спонтанни хематоми
Хемартроза	Спонтанно кървене в става
Кожни кръвоизливи	Синини: за значими се приемат 5 и повече с диаметър > 1 см в открити зони
Гастринтестинално кървене	Кървене, което не е свързано с язвена болест
Хирургия	Всяко кървене, преценено от хирург за необичайно продължително, което води до забавена деконвалесценция или се нуждае от допълнително лечение
Дентална екстракция	Всяко кървене, настъпило след напускане на зъболекарския кабинет и изискващо ново, непланирано посещение или продължително кървене в зъболекарския кабинет, което води до забавяне или отлагане на процедура
Кървене в ЦНС	Субдурален или интрацеребрален кръвоизлив

Kadir RA, et al. Inherited Bleeding Disorders in Women. Wiley Blackwell, 2019

ПОДРАСТВАЩИ МОМИЧЕТА И ЖЕНИ С ВРОДЕНИ НАРУШЕНИЯ НА КРЪВОСЪСИРВАНЕ: ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Изискват специално внимание и грижи
- По-висок риск от усложнения по време на менструация, бременност и раждане
- Повишен риск от кървене поради хеморагични кисти на яйчника, ендометриоза, ендометриална хиперплазия, полипи и фиброиди
- По-висок риск от спонтанни аборти
- Педиатрите и общопрактикуващите лекари трябва да са запознати с варибилността на клиничното представяне и първоначалната диагностична оценка на тези редки заболявания
- Ранната и точна диагноза е от решаващо значение за осигуряване на подходяща медицинска помощ
- Навременната консултация с детски/клиничен хематолог ще улесни поставянето на точна диагноза и ще гарантира подходящото лечение и наблюдение

Spiliopoulos D & Kadir RA. Blood Coagul Fibrinolysis 2016; James AH. Haemophilia 2010; Kouides PA. Curr Opin Hematol 2008; Mariani G, et al. Thromb Haemost 2005; Warner P, et al. Br Med J 2001; Burrows RF, et al. Obstet Gynecol Surv 2000; Kadir RA, et al. Haemophilia 1999; Kadir RA, et al. Lancet 1998.

РЕДКИ КАРЦИНОМИ. КОЛКО РЕДКИ СА И КАК ДА ПОДОБРИМ ЛЕЧЕНИЕТО ИМ?

Ася Консулова

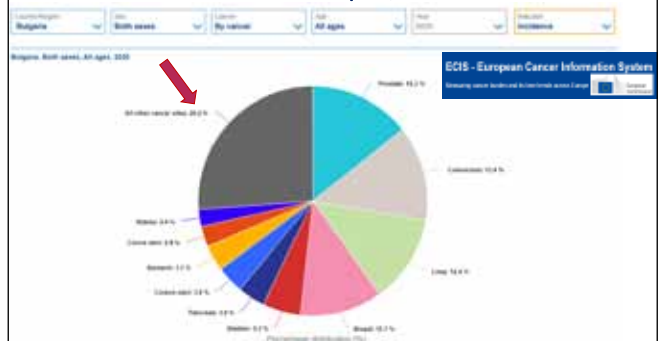
Разпределение на онкологични локализации според възрастта в България, 2020



Факти от онкологията

- 2.511.000 новодиагностицирани с карцином (1995 – 2002) при средна възраст 67 години
- 541.000 новодиагностицирани с редки карциноми (22%) при средна възраст 60 години
- 108 новодиагностицирани с редки карциноми / 100.000 население
- 3/4 (74%) от новодиагностицираните редки карциноми са с честота 0.5/ 100.000 население

Разпределение на онкологични локализации по честота в България, 2020

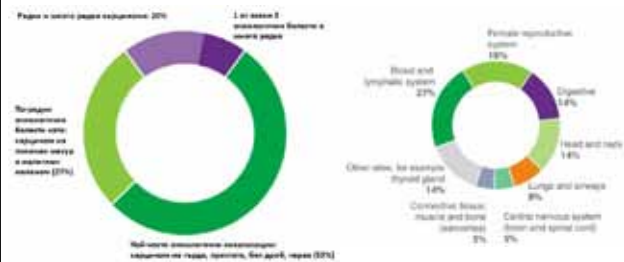


Още факти от онкологията

- Диагноза *рядък тумор*: честота 6 на 100.000 / годишно (общо 186 болести)
- Диагноза *рядък тумор*: 22% от всички онкологични диагнози годишно
- Средна 5-годишна преживяемост при чести тумори: 65%
- Средна 5-год преживяемост с *рядък тумор*: 47%

Gatta G, et al. RARECARE working group. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer* 2011;47(17):2493-511

Редки и много редки онкологични болести



Най-чести онкологични локализации в България, 2020



САЩ

Европа

Източник: <https://www.cancer.gov> (превод)

Gatta G, et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer*

Проблеми от редки онкологични локализации

За пациентите

- Късна диагноза с множество изследвания: удължаване на период от симптом до диагноза
- Трудност за консултация при специалисти с опит в съответната рядка болест: удължаване на периода от диагноза до начало на лечение
- Често лечение в отдалечени специализирани центрове

За лекуващия екип

- Липса на прогностична информация и затруднена комуникация с пациента
- Липса на специализиран опит
- Затруднение за насочване към специализирани екипи/центрове за диагноза и лечение

За изследователите

- Липса на теоретична информация, клетъчни линии, предиктивни и прогностични биомаркери, данни от изследвания и др.
- Ограничен брой пациенти в голям период от време

Как да подобрим лечението на редките онкологични болести?

Причини за редки онкологични локализации

- Рядка локализация на онкологични болести (саркоми)
- Рядък хистологичен подвид (мукоепидермоиден)
- По-рядка локализация на често срещана онкологична нозология (увеален малигнен меланом)
- Различна възрастова подгрупа (карцином на гърда при млади жени < 25 години)
- Полово-свързани разлики



Стратегии за подобряване на поведението при редки онкологични болести

Подобряване на поведението в онкологията като цяло!

- Създаване на Национален анти-раков план
- Поведение според медицината, базирана на доказателства
- Създаване на експертни центрове с допълнително профилиране
- Подобряване на качество и по-висок обем специализирана дейност
- Участие на лекари от първична медицинска помощ
- Възможност за проследяване и специфични анализи на пациенти и здрави роднини
 - Заплащане на извършена дейност, а не по КП

Редки тумори в гинекологията

- хистологично различни епителни подтипове на овариален карцином, ендометриум и маточна шийка също се категоризират като редки тумори
- ≈ 80 000 нови случая годишно в Европа
- включват > 30 различни хистологични диагнози с много ограничен брой пациенти във всяка диагностична категория
- свързани са с лоша прогноза, главно заради забавена диагноза, клинична неопитност, липса на специализирани знания и ограничени терапевтични възможности

1. Rarecare.net. Available online: <http://www.rarecare.eu/default.asp>
 2. Ledermann, J.A., "Rare Cancers": Novel approaches to improve the treatment of rare gynaecologic cancers: Research opportunities and challenges. Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book 2014, 34, a293-a296.
 3. Mandilarac, V., Karakasis, K., Cirka, B., Anit Oz, A., Lheureux, S. Rare tumors in gynaecological cancers and the lack of therapeutic options and clinical trials. Expert Opin. Orphan Drugs 2017, 5, 71-83

Стратегии за подобряване на поведение при редки онкологични болести

- Лечение от мултидисциплинарен екип + всички специалисти + специализирана онкологична мед. сестра
- Достъп до всички необходими услуги за диагноза и лечение
- Достъп до клинични изпитвания
- Ежегоден анализ и data - management
- Организиране на поне 1 и участие в различни научни събития
- Продължаващо медицинско обучение
- Сертифициране и ре-сертифициране и критерии за качество

Редки гинекологични тумори

- Детайли от молекулярната генетика на редките гинекологични тумори е в основата на разработване на нови диагностични, прогностични и лечебни стратегии
- Трудно и бавно би било провеждане на многоцентрово изучаване на тези тумори
- Неспособност за формулиране на стабилни заключения
- Създаване и развитие на специализирани биобанки подпомага събирането на адекватна поредица биопроби с придружаващи клинични данни за персонализирана медицина
- Големи предизвикателства, за да постигнат международно признато сертифициране и / или акредитация

1. Coppola, L., Cianfrone, A., Grimaldi, A.M., et al. Biobanking in health care: Evolution and future directions. J. Transl. Med. 2019, 17, 172.
 2. Kinkorov, J., Topol' can, O. Biobanks in Horizon 2020: Sustainability and attractive perspectives. EPMA J. 2018, 9, 345-353.7

Влияние на реимбурсацията

- Да осигури регулярен достъп до необходимо лечение на всички пациенти
- Минимизира допълнителното плащане (от джоба) на пациента
- Доплащане от пациента
- Компрометиращо лечението
- ↓ на доплащането => подобряване на достъпността до лечение и финансовата токсичност за пациента

Доплащането води до забавяне или неизпълнение на предписаното лечение



Doshi et al. Association of patient out-of-pocket costs with prescription abandonment and delay in fills of novel oral anticancer agents. *J Clin Oncol* 2018;36(5):476-482

Разходите за лекарства в онкологията са най-високи в България спрямо цяла Европа

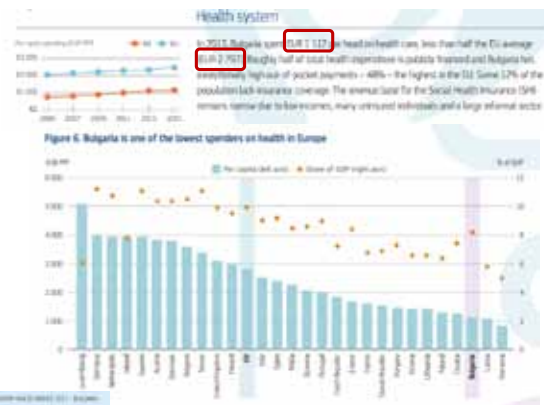


Jönsson, B, et al. The cost and burden of cancer in the European Union 1995–2014. *EJC*, 2016; 66:162–170

Разходи за медикаменти в онкологията



Italian Pharmaceutical agency, 2019



Къде сме ние?



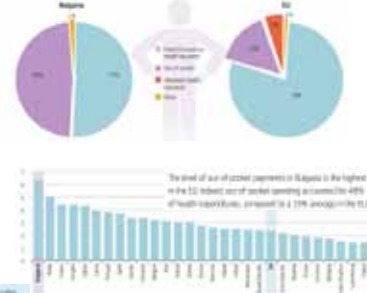
България е с най-голям брой хоспитализации в Европа на 1000 население



https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/state/docs/chp_bulgaria_english.pdf

Българите доплащат три пъти повече от средното за Европа

Разходите за доплащане за здраве са най-значима част от семейния бюджет в България



State of Health in the EU Country Health Profile 2017 - Bulgaria

Вместо заключение



- Редките тумори се диагностицират в по-млада възраст (60 vs 67 години)
- 22% от всички новодиагностицирани карциноми са редки
- 50% от всички гинекологичните онкологични болести са редки
- 25% от смъртността от карцином се дължи на редки тумори
- Смъртността от редки тумори нараства с възрастта на диагноза
- Участие в международни проекти и създаване на туморни биобанки би подпомогнало съвместно изучаване на редките тумори
- Необходимо е подобряване разбирането на биологията на редките тумори, разработване на по-малко или неинвазивни диагностични методи за по-ранна диагноза, както и подобряване на лечението на редките тумори

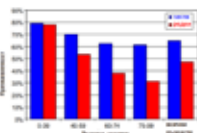


COVID-19 е пандемична инфекция, но раковите болести са отдавна върлуваща прогресивно нарастваща епидемия и ... 22% са редки тумори ежегодно по целия свят



За да подобрим резултатите при редки тумори в България

- Редките онкологични болести в педиатрията се лекуват най-добре
- Смъртността от редки тумори нараства с възрастта на диагноза
- Въвеждане на национален антираков план
- Организиране на специализирана грижа и центрове за лечение на редки тумори (сертифициране, ре-сертифициране, контрол на качество...)



Заплащане на извършена дейност, а не по КП

Gatta G, et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. Eur J Cancer



МОНОКЛОНАЛНА ГАМОПАТИЯ С БЪБРЕЧНО ЗНАЧЕНИЕ – ГЛЕДНАТА ТОЧКА НА ХЕМАТОЛОГА

Веселина Горанова

ВЪВЕДЕНИЕ

- За първи път понятието „ MGRS“ - 2012 г, N.Leung на международна експертна работна конференция
- Първоначално - всички вторични бъбречни усложнения с агресивна еволюция и рязко намалена преживяемост, причинени от моноклонални протеини, секретирани от клонална нискостепенна плазмочитна популация
- Бъбречното ангажиране преформира еволюцията, на иначе клинично „тихата“ MGUS, в състояние с неблагоприятно развитие, бързо настъпваща терминална БН, зависимост от хемодиализа, резистентност на конвенционалната терапия, рецидиви на патологията след бъбречна трансплантация, трансформация в хематологични неоплазии с висока степен на малигненост и бърз фатален край

IKMG, 2017г в Нови Орлеан, САЩ - консенсус

Предефинирано определение- MGUS + SM, LPL, MALT, CLL, MZL

- документирани бъбречни лезии, които не зависят от парапротеинното натоварване, а са резултат от отложенията на моноклонален имуноглобулин
- малигненият клон в хематологичен аспект не предизвиква характерната за дадена нозология прогресия или усложнения.
- когато основното хематологично състояние прогресира до необходимост от лечение, тези заболявания вече не са MGRS.
- необходимост от лечение на бъбречните увреждания, независимо от ниския туморен обем и липсата на терапевтични индикации за отделните хематологични заболявания.

MGRS - Честота и прогресия

- Има разлика в прогресията на MGUS и MGRS
- От пациентите с MGUS едва 1,5 - 2% имат бъбречни увреждания и могат да бъдат определени като MGRS.
- Steiner N et al върху 2935 случая на MGUS - 44 (1,5%) пациенти са интерпретирани като MGRS

NBI!

- трансформират в малигнени хемопатии **6 пъти по-често** (18% за MGRS vs 3% за MGUS).
- Рискът от прогресия в първата година е 1% [0.6-1.4] за MGUS и **10 пъти по-висок сред пациентите с MGRS!**

MGRS- Патогенетични механизми

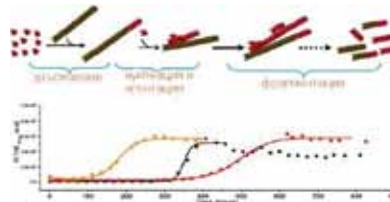
- MGRS е сборен терминологичен вариант на добре известните болести на моноклоналните имуноглобулинови отложения (MIDD), **но локализиращи само в бъбречните структури.**
- MIDD могат да се развият във всяка фаза от еволюцията на малигнените хемопатии под формата на сателитна моноклонална нефропатия.
- Бъбречните отложения биват три вида в зависимост от парапротеина:
 - депозити само от ЛВ (LCDD)
 - смесени от ЛВ + ТВ (LHCDD)
 - само от ТВ (HCDD) и от интактни имуноглобулини (Ig).

Патогенеза

- **Генен експресен профил** - До настоящия момент не са верифицирани специфични генетични мутации, а от установените - нито една не е задължителна
- **Фибрилерни и гранулерни депозити** - различни механизми на агрегация
- **Промяна на аминокиселинната структура** - Промените във вътрешната структура на VL и CL регионите, дестабилизируют физиологичното равновесие от димерни/ мономерни форми ЛВ.
- **Преобладаването на мономерните форми засилва агрегацията:** $D^2 \leftrightarrow D \rightarrow$ Агрегация
- Уникалният мутагенен набор от аминокиселинни пренареждания формира повече от една критична дестабилизираща междинна конфигурация, която е предиспозицията за агрегация с неправилно разгъване, и предопределя различен тип отложения в даден таргетен орган

Нуклеация - полимеризация на лековерижната фибрилогенеза (по Luis M. Blancas-Mejía & Marina Ramirez-Alvarado)

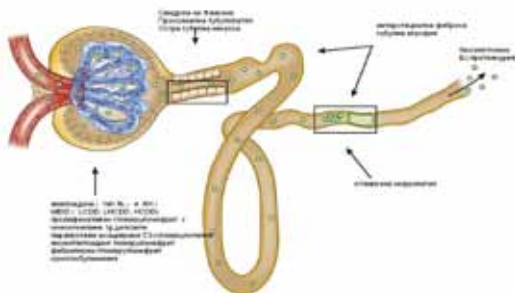
- Фибрилогенезата като автокаталитичен процес от типа „нуклеация-полимеризация“ в абнормна енергийна обстановка, с термодинамична и кинетична нестабилност, при който промененият интерфейс с неправилно разгънати фибрили катализира образуването на високо организирани агрегати, изчерпвайки серумните лековерижни сегменти



Бъбрекът - основен орган мишена на моноклоналните депозити

- **Гломерулни увреди** - неметаболизирани ЛВ и филтрирани ТВ или фрагменти от тях - увреда на всички структури на гломерула - ГБМ, мезангиума и капиллярния конволут (по разностранно наподобяват промените при системен лупус).
- **Тубулоинтерстициални увреди:**
 - Неметаболизирани ЛВ преципитират в тубулния просвет - cast nephropathy - тубуларна обструкция - тежки възпалителни промени и оксидативен стрес в интерстициума - интерстициалната фиброза.
 - „Проксимална тубулопатия“ с кристалоидни, ромбовидни и игловидни включвания в тубулните епителни клетки. (Fanconi синдром и разностранни тубуларни дисфункции)
 - Вакуолни или капкообразни промени, до некроза на тубулния епител, предизвикани от предимно ЛВ -А

Бъбречни увреждания от моноклоналните имуноглобулинови отложения в зависимост от секторите на нефрона (по Doshi M)



1.4. Лековерижни отливки и тубулоинтерстициални увреди

- 1.4. Лековерижни отливки и тубулоинтерстициални увреди - доскоро приемани за основния морфологичен субстрат на понятието „миеломен бъбрек“
- 1.4.1. **лековерижна отливъчна нефропатия** (cast nephropathy) резултат от хетеротипната агрегация на филтрирани и неметаболизирани моноклонални ЛВ с Tamm-Horsfall гликопротеина (ТНР) като неразтворим протеинов комплекс.
- 1.4.2. **тубулоинтерстициален нефрит**. Интрареналното последствие на лековерижна тубулопатия, мощен стимул за развитието на интерстициална фиброза и ключов момент за БН при плазмоклетъчните заболявания.

Класификация на MGRS, IKMG (2017г)

- 1. **Организираны моноклоналны отложения** (Leung N и кол. Работна група IKMG консенсус документ 2017 г).
- 1.1. **Фибриларни депозити**
- 1.1.1. **AL; /ALN/; Н - амилоидоза** - най - висшата архитектурна структура от Конго-рот (+) фибрили с диаметър 7-12 nm, предимно ВJ(λ) изотип, подредени в т.нар β-плицирани конфигурация; ангажират се основно гломерулите, но в 60% от случаите - интерстициума и кръвоносните съдове; подчертана тенденция за комбинирано екстраурално засягане на много органи и тъкани с разнообразни клинични прояви.
- 1.1.2. **Фибриларен гломерулонефрит (F6N)**- произволно ориентирани Конго-рот (-) фибрили от предимно олигоклонални и само в 7-17% от моноклонални Ig със супресия на изотиповете на ЛВ (3-15%), с диаметър около 20 nm; патогномонична експресия на DNABP9 (!)

2. Неорганизираны имуноглобулинови депозити

- 2.1. **Болест на леко/тежковерижните депа (L/HCCD, HCDD)**- нефрибрилерни предимно ВJκ електронно плътни депозити конго-рот(-), разположени грануларно или линейно по протежение на Баумановата капсула, в гломерулните капилляри, в мезангиалните нодули, перитубуларно и в интерстициума; формират възли наподобяващи нодуларна гломерулосклероза при диабетизи; изразена склонност към екстраурални отложения.
- 2.2. **Пролиферативен гломерулонефрит с моноклонални IgG депозити (PGNMID)**- ограничени линейни пунктати от цели имуноглобулинови молекули предимно IgG3 по ГБМ/ТБМ и мезангиума

1.2. Микротубуларни организирани депозити

- 1.2.1. **Имунотактоиден гломерулонефрит (ИТГН)**- субендотелни или субелителни отложения от **паралелно ориентирани** Конго-рот (-) фибрили (≥ 30 nm) от предимно **моноклонални Ig** с рестрикция на ЛВ (по-рядко от поли/олигоклонални) с характерна **вътрешна кухня** или т.нар „тактоидни“ фибрили;
- 1.2.2. **Криоглобулинемичен гломерулонефрит (КГН)** - субендотелиални и интралуменарни депозити от моноклонални **криоглобулини тип I и II**, организирани в тактоидни микротубуларни къси фибрили или грануларни, електронно плътни отложения. Депозитите съдържат IgG, IgG1 или IgG3, C3, C1q и моноклонални κ или λ ЛВ. Много по-честа е екстрауралната изява.

3. Бъбречни увреждания без депозити

- 3.1. **СЗГН** е рядка пролиферативна гломерулопатия, характеризираща се с доминиращи, електронно-плътни мезангиални и субендотелиални отложения на С3, резултат от вродени и придоби нарушения в регулаторните механизми за активация на алтернативния път на комплемента.
- 3.2. **Dense deposition disease** - отличава се ултраструктурно по електронно плътните отложения, разположени, обаче, интраембранозно.

1.3. Кристалоидни включвания

- 1.3.1. **Лековерижна проксимална тубулопатия (LCPT) кристален вариант:** хомотипна лековерижна полимеризация под формата на електронно-плътни, ромбовидни, правоъгълни, пирамидални или наподобяващи игла деля от кристали; **LCPT** протича клинично под формата на придобит синдром на Fanconi във възрастни
- 1.3.2. **LCPT- некристален вариант:** некристални лековерижни включвания в лизозомите на проксималните тубулни клетки; ЛВ са предимно λ - изотип, а синдромът на Fanconi е рядък; некристалната LCPT може да протече под формата на остра тубулна nekроза или остър интерстициален нефрит
- 1.3.3. **(крио)Кристалоглобулинемичен гломерулонефрит** - имуноглобулинови тромби с кристална структура в артериолите и гломерулните капилляри, които предизвикват обструктивен или възпалителен васкулит; процесът на кристализация се засилва при ниски температури (криокристалоидна глобулинемия)⁷⁸⁻⁸⁰

4. Бъбречни увреждания с временен статус към MGRS

- 4.1. **Тромботичната микроангиопатия (ТМА)** е резултат от моноклонален протеин в ролата на антитяло срещу регулаторни протеини на комплемента и се характеризира със значителни увреждания по протежение на целия нефрон: тромбози, мезангиолиза, двойно контурирани капиллярни стени, остра тубулопатия.
- 4.2. **Гломеруларна микроангиопатия, цитокинно медирана и асоциирана с ROEMS синдром** с λ тип M-компонент, характеризираща се мезангиална и ендотелна клетъчна пролиферация, задебеляване на капиллярите, ендартерит на малките съдове, разширение на субендотелиалната зона и двойно контуриране на мембраните

5. Допълнителна категория („разни“) бъбречни увреждания:

- Бъбречни усложнения, несвързани с MGRS, но резултат от анти-ГБМ антителен процес от IgG или IgA моноклонални антитела, които не се откриват в серум.
- Патоморфологичните находки са нехарактерни за анти-ГБМ заболяване (поликлонални имуноглобулин-медиирани лезии).
- Вероятната мишена за моноклоналното антитяло е фосфолипеза A2 рецептор (PLA2R).
- Подобни находки са описани при пурпурата на Henoch - Schönlein с моноклонална IgA нефропатия, но не са доказани при лимфопролиферативно заболяване

Диагностичен подход при MGRS

1. **Бъбречна биопсия** - Бъбречният биоптат изисква специфична обработка с комплексни взаимоподпомагачи се диагностични методи: CM, ИХХ, ИФ с панел за IgG, IgM, IgA, C1q, C3 и κ и λ леки вериги, както и съвременните трансмисионна електронна микроскопия, протеазна ИФ, лазерна микродисекция, последвана от течна хроматография и мас-спектрометрия (LC-MS).
2. **Идентифициране на моноклоналния компонент**. Идентифицирането на парапротеина изисква пълна корелация между тъканното отложение и серумна/уринна M-градиент!
3. **Идентификация на клоналната популация** Доказването на M-компонент в серум/урина - изисква идентификация на клоналната клетъчна популация в костния мозък - включва флуцитометрия, имунохистохимия, молекулярно-генетичен анализ.
4. **Екстраурална манифестация** - Извърналните локализации, особено сърдечната, са значим предиктивен и прогностичен фактор, моделира цялото терапевтично поведение, вкл и планирането на органна трансплантация. Уточняване разпространението на основния процес се извършва със специфични биохимични изследвания, маркери, образна диагностика и биопсия.

Основни принципи и цели на лечение. Терапевтичен отговор

- Основната цел е ерадикация на малигнения клон, независимо от неговата индолентна еволюция и постигането на строг по критерии хематологичен отговор.
- Всички съвременни лекарствени продукти - протеазомни инхибитори, BCR и BCL2 инхибитори, имуномодулатори, моноклонални антитела, вкл и стволовоклетъчна трансплантация са тествани при MGRS.
- Доказва се, че малкият, но опасен малигнен клон е особено чувствителен към протеазомни инхибитори. Документира се значимо подобрене на бъбречния отговор - намаляване на протеинурията, овладяване на БН, независимост от диализа и предотвратяване на рецидивите в алографта след бъбречна трансплантация

Характеристика и терапевтично повияване на бъбречни усложнения при MGRS

Показатели	Pozzi et al	Nasr et al.
Период	1978 – 2003 (25 г)	1992-2011(19 г)
Пациенти	63	64
Средно време на лечение	28 мес	34 мес
Без лечение	14%	14%
Химиотерапия	78%	57%
Vortezomib базирани режими	0%	37,5%
АСКТ	8%	29%
Прогресия до терминална БН	59%	39%
Починали	59%	32%
Бъбречна преживяемост	32 мес	64 мес
Средна преживяемост на пациентите	64 мес	90 мес

Принципи на лечението на MGRS

- Резултатите от всички настоящи проучвания категорично показват, че достоверното подобрене в преживяемостта на болните е възможно само в условията на съвременното лечение и „двойния“ отговор - хематолгичен и бъбречен при спазване на следните принципи:
 - скоростта на гломерулна филтрация е прогностичен фактор за бъбречен отговор; препоръчва се бързо започване на терапията, преди да настъпи необратимо бъбречно увреждане.
 - ранното започване на химиотерапия е показано при наличие на хронично бъбречно заболяване 1-3 степен и цели намаляване на моноклоналния Ig, постигане на дълбок хематологичен отговор вкл с допълнителна опция - консолидация чрез ASCT.

Принципи на лечението на MGRS

- За пациенти с напреднала или терминална ХБН химиотерапията е показана при планирани за бъбречна трансплантация пациенти (избягва се рецидив) и/или едновременно екстраурално засягане (особено сърдечно, чернодробно или белодробно).
- Оценката на отговора и неговото мониториране при MGRS се извършва чрез специфичните за подлежащата нозология хематологични критерии; при липса на откриваем изходен парапротеин, пациентите се проследяват чрез степента на протеинурия и БН, т.е. чрез бъбречния отговор по критериите за AL- амилоидоза
- При ХБН >3 степен се намалява дозата на лекарствените продукти, вкл и на протеазомните инхибитори/имуномодулатори или се изключват от схемите такива с бъбречна елиминация.

Заклучение

- Терминът MGRS - „мега“ понятие, което представя всички познати досега MIDD с локализация в бъбреците.
- Съвременното лечение на пациентите с MGRS превърна в историческо конвенционалното поведение. Чрез таргетната и молекулярна терапия се постигна недостижима досега ефективност и преживяемост, но при задължителното условие: „без хематологичен отговор, няма бъбречно повлияване“.
- Точно този аргументиран извод трябва да преодолее необяснимата резервираност за старт на лечение при липса на чисто хематологичните индикации при индолетните лимфопролиферативни и плазмоклетъчни неоплазии- фоните заболявания при MGRS.
- Подобно поведение налага и създаването на интердисциплинарни екипи, работещи с единни диагностични критерии, терапевтични схеми и категории за оценка и проследяване на хематологичния и бъбречен отговор.

НАУЧНА СЕСИЯ 7

- ▶ **Кариомегален интерстициален нефрит – ново предизвикателство**
Е. Паскалев

- ▶ **Болест на Фабри. Характеристика за България**
Е. Паскалев

- ▶ **COVID-19 при редките чернодробни заболявания**
Л. Матева

- ▶ **Остра порфирия: червените сигнали по пътя към диагнозата**
А. Иванова

- ▶ **Новости в диагностиката и лечението на прогресивна фамилна интрахепатална холестаза**
М. Байчева

- ▶ **Нови биомаркери за диагностика и прогноза на системен лупус еритематодес**
М. Генева-Попова

КАРИОМЕГАЛЕН ИНТЕРСТИЦИАЛЕН НЕФРИТ – НОВО ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВО

Емил Паскалев

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кариомегалният интерстициален нефрит (КИН) е рядко генетично заболяване, което се изявява като бавно прогресиращ хроничен тубулоинтерстициален нефрит, водещ до бъбречна недостатъчност преди 50 г. възраст.

Протича с нискостепенна протеинурия, глюкозурия и абнормен уринен седимент (главно хематурия). Могат да се наблюдават леко изразени екстраренални прояви като рецидивиращи инфекции на горния респираторен тракт и нарушения в чернодробната функция.

Бъбречната биопсия показва тежка интерстициална фиброза, тубулни промени - кариомегални тубулни епителни клетки на проксимални и дистални тубули с уголемени, хиперхромни ядра.

Кариомегалният интерстициален нефрит е рядко срещана форма на хроничен тубулоинтерстициален нефрит, описана за пръв път преди повече от 50 години, която се причинява от делеционна мутация в 15 хромозома на FAN 1 (Fanconi anemia associated nuclease 1) гена.

КИН има честота <1% от направените биопсии.

КИН може да възникне в резултат от действието на редица фактори като лекарства, токсини, инфекции, имунологични състояния, гломерулни и съдови увреждания или вродени заболявания. Много често при т.н. „идиопатична“ форма, етиологията остава неуточнена.

Има непрекъснат прогресивен ход.

Патоморфологичните промени трудно могат да диференцират причината за заболяването.

Първият случай е описан 1974г. - 22г. жена с хепатоцелуларен карцином и кариомегалия на бъбречните тубулни епителни клетки и панкреаса (1). КИН обичайно се изявява през трета до четвъртата декада, но има случаи и при деца (2). Описани са 4 случая при юноши - със Сарком на Юнг (3 случая) и остеосарком (1 случай), които прогресират до бъбречна недостатъчност след проведената химиотерапия (3).

До 2018г. в световен мащаб са докладвани около 50 случая на КИН при нативни бъбреци, описан е и един случай при бъбречен алографт (4).

През 2020г. в България е диагностициран първият пациент с КИН, който е на 41г., достига бъбречна недостатъчност и е трансплантиран от майка, която е носител на мутацията, без прояви на заболяването (5).

1. Bury AF. Extreme dysplasia in renal epithelium of a young woman dying from hepatocarcinoma. *J Pathol.* 1974;113(3):147-150.
2. Spodnick M, Moch H, Brunner F, et al. Karyomegalic interstitial nephritis - further support for a distinct entity and evidence for a genetic defect. *Am J Kidney Dis.* 1995;25(2):242-252.
3. Matsura T, Wakino S, Yoshifuji A, et al. Improvement in karyomegalic interstitial nephritis three years after ifosfamide and cisplatin therapy by corticosteroids. *CBM Case Rep.* 2014;3(2):225-2.
4. Ashwarya Ravindran, Cherie Corfese et al. Karyomegalic interstitial nephritis in a renal allograft. *Am J Transplant.* 2019;19:235-290.
5. Я. Иванова, А. Хатамантелес, И. Маринова, П. Метрова, Т. Методиева, М. Петрова, Л. Христова, Б. Златкова, Ж. Филипова, Е. Паскалев. Класичен случай на пациент с кариомегален интерстициален нефрит. Клиника по нефрология и трансплантации, УМБАГТ „Александър Стамболи“, МУ-Собия, Нефрология, диализа и трансплантация. 2020.

КЛИНИЧНА КАРТИНА

Патогномоничните кариомегални изменения са системни и са налични не само в бъбреци, а и в други органи, което съответства на разнообразните клинични прояви на заболяването (1). В повечето случаи КИН се презентира с нарушена бъбречна функция и прогресия към бъбречна недостатъчност до 40-50г. възраст (2). Установява се протеинурия - обикновено <1г/24ч. и микрохематурия при една трета от пациентите (3). Диагнозата се поставя най-често след провеждане на ПББ (4). При насочено търсене на заболяването може да бъде проведено цитологично изследване на урина, при което находката съдържа големи плеоморфни клетки, имитиращи карциномни (5).

1. Mihatsch MJ, Gadał F, Zollinger HU, et al. Systemic karyomegalic interstitial nephritis. A new disease entity? *Clin Nephrol.* 1979;12:54-62.
2. Weber Zhai, Edgar A Cho et al. FAN1 mutations cause karyomegalic interstitial nephritis, linking chronic kidney failure to defective DNA damage repair. *Nat Genet* 2012 Aug; 44: 910-915.
3. Munga G, Banti G, Salvatore M, et al. Karyomegalic interstitial nephritis: report of 3 new cases and review of the literature. *Clin Nephrol.* 2006;65:340-352.
4. Palmer D, Lallo S, Malvezzi P, Barbante P, Tompson K. Karyomegalic interstitial nephritis: a pitfall in urine cytology. *Diagn Cytopathol.* 2007 Mar; 35(3):179-82. doi: 10.1002/dc.20603. PMID: 17304531.
5. Radha S, Prabhu A, Rao BS. Karyomegalic interstitial nephritis with focal segmental glomerulosclerosis: A rare association. *Indian J Nephrol.* 2014 Mar;24(2):117-9. doi: 10.4103/0971-4065-127965. PMID: 24700406. PMCID: PMC3948600.

С КИН се асоциират чести инфекции на дихателните пътища, като рентгеновият образ в тези случаи е неспецифичен и се представя с картина на уплътняване на интерлобуларните септи и участъци тип „матово стъкло“. Паралелно с динамиката на рентгеновия образ се влошават и клиничните симптоми, съответстващи на интерстициалното белодробно засягане. Докладван е случай на 33г. жена с прогресивно рестриктивно белодробно засягане, довело до унилатерална трансплантация на бял дроб. Няколко месеца след трансплантацията пациентката е починала с установени дисфункция на графта, дихателна и бъбречна недостатъчност, като при провеждането на аутопсия са доказани кариомегални клетки в бъбреците и нативния бял дроб (1).

1. Feruh Artunc, Friedhelm Hildebrandt and Kerstin Amann. The Case - Unusual cause of chronic renal failure with elevated liver enzymes. *Kidney International* (2012) 82, 1238-1240. doi:10.1038/ki.2012.334.

През 2012г. F. Artunc et al. (1) описват случай на КИН със завишени стойности на чернодробни ензими при негативни изследвания за хепатити и ХИВ. При чернодробна биопсия - не се откриват специфични хистологични изменения. КИН е възможно да бъде асоцииран и с онкологични заболявания. Първият случай е описан 1974г. при 22г. жена с хепатоцелуларен карцином, без хепатити, без прием на контрацептиви или токсични агенти. От изследванията - нормален глюкозен толеранс, без повишени стойности на мед или церулоплазмин, отрицателни антимитохондриални и антигладкомускулни антитела. От аутопсията - чернодробна фиброза, хепатоцелуларен карцином и кариомегални клетки в реналния тубулен епител (2). Има съобщение за 30г. мъж, починал от сепсис, при аутопсия - аденокарцином на ректум и кариомегални изменения в бъбреци (3).

1. Hildebrandt F, Katswki S, Coletti P, et al. Karyomegalic nephropathy: an uncommon cause of progressive renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(11):1914-20.
2. McCulloch T, Prayle A, Lunn A, Watson AR. Karyomegalic-like nephropathy, Ewing's sarcoma and ifosfamide therapy. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:1163-4.
3. Moch H, Spodnick M, Schummann A, Mihatsch MJ. Systemische Karyomegalie mit chronischer interstieller Nephritis. Diskussion des Krankheitsbildes anhand eines Atypischerfall (Systemic karyomegalic with chronic interstitial nephritis. Discussion of the disease picture based on atypic case). *Pathologie.* 1994 Feb;15(4):44-8. German. doi: 10.1007/BF02025928. PMID: 8153075.

Murray et al. описват случаи на брат и сестра, които на 40г. възраст са с бъбречна недостатъчност, бронхиектазии и параклинични данни за лека чернодробна увреда. При двамата е доказана патогенна, рецесивна мутация във FAN-1 гена, асоциирана с КИН. Извършена бъбречна трансплантация. В посттрансплантационния период сестрата развива дребноклетъчен белодробен карцином (18 месеца след БТ), а братът – рак на простатата и над 30 отделни лезии на рак на кожата (6 месеца след БТ) (1). Пациентите с FAN-1 мутация е възможно да са изложени на по-висок онкологичен риск, който би се потенцирал от имunosупресивното лечение.

FAN-1 е ендонуклеаза, отговорна за репарацията на ДНК.

Имносупресивните агенти, като микофенолова киселина и азатиоприн, инхибират синтеза на пуринови нуклеотиди. Това би могло да доведе до репликационен стрес и канцерогенеза у пациенти с дефицит на FAN-1 (1, 2).

- Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2004 Dec 23;351(26):2715-29. doi: 10.1056/NEJMra033540. Epub 2004 Nov 18. PMID: 15352101; PMCID: PMC1581620.
- Murray SL, Connaughton DM, Fenelly NK, Key EW, Dorman A, Doyle B, Conlon PJ. Karyomegalic Interstitial Nephritis: Cancer Risk Following Transplantation. *Nephron.* 2020;144(1):49-54. doi: 10.1159/000503034. Epub 2019 Oct 25. PMID: 31655823

При електронна микроскопия ядрата на бъбречния тубулен епител са 5-6 пъти по-големи от обичайните размери (12-26 µm), плеоморфни, хиперхромни и с неравни граници. Кариомегалните промени обхващат клетките на проксималния и дисталния тубулен епител (1). Макар рядко, подобни промени могат да бъдат установени и в други органи - гладкомускулни клетки на черва и кръвоносни съдове, в астроцити, ацинарни клетки на задстомашна жлеза, в клетки на Шван на периферни нерви, купферови клетки на черен дроб (2). Открити са и в бял дроб, кожа и сърце (3,4).

Първичната клинична изява при всички посочени в литературата пациенти е наличието на ХБЗ и прогресирането му до бъбречна недостатъчност преди 50г. възраст.

- Aishwarya Ravindran, Christie Cortese et al. Karyomegalic interstitial nephritis in a renal allograft. *Am J Transplant.* 2019;19:235-239.
- Bhandari S, Kakuwaki S, Collett P, et al. Karyomegalic nephropathy: an uncommon cause of progressive renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(11):1914-20.
- Inardi P, Rabaud M, Labaye J, Antignac C, Knebelmann B, Zaidan M. Karyomegalic Interstitial Nephritis: A Case Report and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore).* 2016 May;95(20):e3349. doi: 10.1097/MD.0000000000003349. PMID: 27196444; PMCID: PMC4902386.
- Mhatsch MJ, Gudat F, Zollinger HU, et al. Systemic karyomegalia associated with chronic interstitial nephritis. A new disease entity? *Clin Nephrol.* 1979;12:54-62.

Ryuzaki et al. описват два случая на хистологично установен КИН при пациенти, лекувани с ниволумаб. Първият е 76г. мъж с рак на панкреаса, при който се установява покачване на креатинина от 71-80µmol/l до 272µmol/l до 5 месеца след инициране на лечението с Ниволумаб. Една година след прекъсване на лечението бъбречната функция се подобрила – серумен креатинин - 126µmol/l.

Вторият пациент е 76г. жена с дребноклетъчен белодробен карцином, при която се установява покачване на креатинина от 72µmol/l до 136µmol/l до 2 месеца от началото на лечението с Ниволумаб. Проведено е лечение с кортикостероиди с подобряване на бъбречната функция – креатининът намалява до 80µmol/l след 1 седмица (1).

- Ryuzaki M, Tokuyama H, Uchiyama K, Nakaya H, Hasegawa K, Miyashita K, Konishi K, Hashiguchi A, Wakino S, et al. Acute Interstitial Nephritis With Karyomegalic Epithelial Cells After Nivolumab Treatment—Two Case Reports. *Clin Med Insights Case Rep.* 2019 Jun 13;12:1179547619853647. doi: 10.1177/1179547619853647. PMID: 31223235; PMCID: PMC6586467.

КИН се причинява от делеционна мутация в 15 хромозома, цитогенетична локация 15q.13.3 на FAN-1 гена. Този ген не е свързан с Фанкони анемия фенотип, експресира се предимно в бъбреци, черен дроб и нервна тъкан. FAN-1 генът кодира нуклеази, необходими за възстановяването на ДНК interstrand (intrastrand) crosslinks (ICL), при увреждане в структурата на ДНК. Нарича се така поради връзката на гена със специален път за репарация на ДНК - „Fanconi anemia pathway“. ICL представляват ковалентни връзки в ДНК веригата, които могат да са локализиращи в една и съща верига - interstrand, или в две противоположни - intrastrand. Увреждането на тези връзки може да се осъществи от редица фактори - екзогенни и ендогенни. Екзогенни агенти могат да бъдат лекарства, най-вече химиотерапевтици, циклофосфамид, митомицин С, цисплатина. Ендогенните агенти могат да бъдат образувани от различни причинители свободни радикали, както и метаболити от нормални процеси в организма. В резултат на тези лезии в ДНК веригата, митотичното клетъчно деление се уврежда и се преустановява в G2 и S фази, доказано от Zhou et al. (1).

- Zhou Q, Xue X, Longoria S, Song P, Xiong Y (December 2014). "Structural insights into 5' flap DNA interstrand and incision by the human FAN1 dimer". *Nature Communications* 5 (11): 5726. doi:10.1038/ncomms6726. PMC4268874. PMID 25509724

ПАТОМОРФОЛОГИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

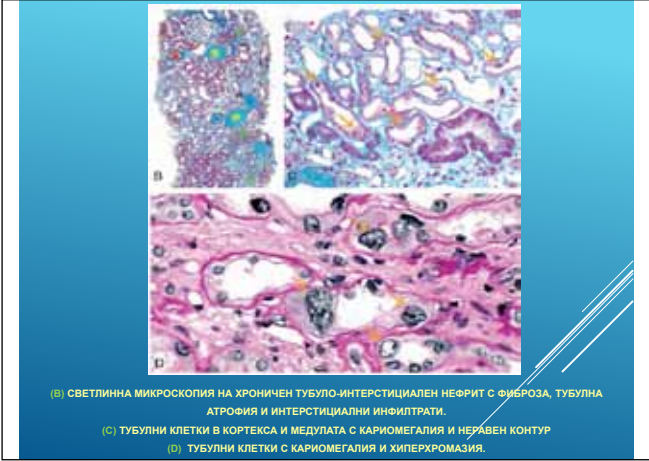
КИН е автозомно рецесивно заболяване, проучено патоморфологично от Zhou et al. (1), което се характеризира хистологично с типичните изяви на тубуло-интерстициален нефрит, асоцииран с цилиопатии, по-специфично нефронофтиза. Наличието на интерстициална фиброза, тубулна атрофия и некротични промени, правят заболяването неразличимо от нефронофтиза. Единствената характерна разлика е проявата на уголемени ядра (кариомегалия) в тубулните епителни клетки с изразена хипер- или хипохромазия (фиг.3) (2).

- Weibin zhou , edgar a otto et al. fan1 mutations cause karyomegalic interstitial nephritis, linking chronic kidney failure to defective dna damage repair. *nat genet* 2012 aug; 44: 910-915
- Mhatsch mj, gudat f, zollinger hu, et al. systemic karyomegalia associated with chronic interstitial nephritis. a new disease entity? *clin nephrol.* 1979;12:54-62

ТЕРАПЕВТИЧЕН ПОДХОД

Развитието на нови технологии за геномна модификация дава надежди за терапия, която да компенсира генетичния дефект, но в случая единственият подход е бъбречна трансплантация (БТ). Възникват предизвикателства относно избор на донор и имunosупресивната терапия след БТ, както и нейният ефект върху засегнатите системи. В литературата е описан първи случай на БТ пациент с КИН от Ravindran et al. (American journal of transplantation) (1). БТ е от жив донор – сестра с хетерозиготна мутация на гена и нормална бъбречна функция преди и след БТ. Четири месеца след БТ при пациента се установява кариомегалия в тубулния епител от проведена биопсия на трансплантата и креатинин ~ 180µmol/l. Налице е ВК вирусургия, но не вiremия. Кариомегалията в тубулния епител, както и лекостепенна тубулоинтерстициална фиброза са налични при повторни биопсии 1-2г. след БТ без прогресия на бъбречното заболяване. Възможно е, според проучването, да съществува лека форма на КИН от донорския бъбрек, като рискът от прибиране на болест от донор с хетерозиготна мутация е намален, но не елиминиран. Според авторите, кариомегалията в този случай е идентична с тази при нативния бъбрек.

- Ravindran, C. Cortese, et al. Karyomegalic interstitial nephritis in a renal allograft. *Case report*, 2018, 10.1111/ajt.15035



БЪЛГАРИЯ

У нас има описан случай на пациент с КИН, който е трансплантиран от майка, която е носителка на генетичния дефект, но без клинични прояви (1). Най-вероятно поради това, че заболяването е автозомно рецесивно, майката (донор) е хетерозиготен носител. Бащата е със същото заболяване. След БТ пациентът не възстановява нормална бъбречна функция. Остава отворен въпросът за избор на имunosупресивна терапия, предвид повишения риск от токсични прояви.

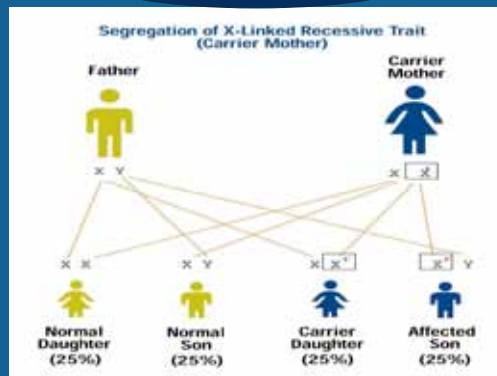
Пациентът приема мутаците на двамата родители - първият пациент с такава характеристика, описан в литературата или трима пациенти с КИН – баща, майка, син.

- Я. Иванова, А. Капантепис, И. Маринова, П. Метрова, Т. Методиева, М. Петрова, Л. Христова, Б. Златков, Ж. Филипов, Е. Паскалев. Клиничен случай на пациент с кариомегален интерстициален нефрит. Клиника по нефрология и трансплантация „УМБАЛ „Александарова“, МУ-София. Нефрология, диализа и трансплантация, 2020.

БОЛЕСТ НА ФАБРИ. ХАРАКТЕРИСТИКА ЗА БЪЛГАРИЯ

Емил Паскалев

Болна майка



БОЛЕСТ НА ФАБРИ

- Болестта на Фабри (БФ) е рядко заболяване, дължащо се на мутации в GLA гена, локализиран само в X-хромозомата.
- Този ген осигурява производството на ензима алфа-галактозидаза А, който разгражда междинен субстрат от обмяната на гликофинголипидите, наречен globotriaosylceramide (Gb3 или GL-3).
- Има различни мутации, водещи до нарушено функциониране на ензима в резултат на което междинният метаболит Gb3 не се разгражда и се натрупва в клетки на различни тъкани. Това води до нарушение на функцията на клетките респ. тъканите и органите причинявайки симптомите на болестта.

БОЛЕСТ НА ФАБРИ

- Жените с едно копие на мутацията могат да развият симптомите на болестта, тъй като двете X-хромозоми не са активни във всяка клетка. Чрез процес на X-инактивация, клетките инактивират една от X-хромозомите в различни клетки на тялото.
- Ако X-хромозомата, която е заглушавана в повечето клетки, съдържа мутацията, жената може да няма симптоми или да има леки такива.
- Когато здравата X-хромозома не заглушава тази с мутиралния ген в повечето клетки, жената ще развие симптоми на болестта.

БОЛЕСТ НА ФАБРИ

- Мъжете, които наследяват променения ген, ще имат всички симптоми на болестта (YX), тъй като Y-хромозомата няма този ген т.е. не осигурява производство на ензима.
- По-различно е при жените. Жени, наследяващи променения ген имат и една здрава X-хромозома, която осигурява производство на ензима (XX). Поради това те могат или не могат да имат всички симптоми на болестта на Фабри.

БОЛЕСТ НА ФАБРИ

РЯДКО ЗАБОЛЯВАНЕ – 1 СЛУЧАЙ НА 100 000 НАСЕЛЕНИЕ

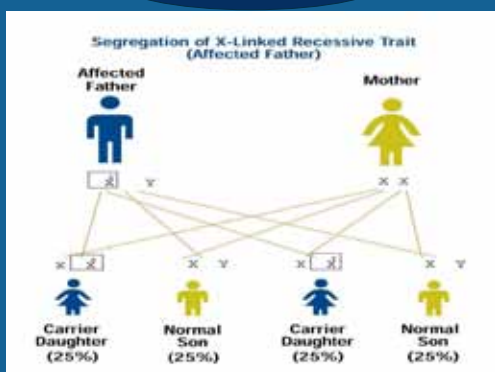
БЪЛГАРИЯ

25 пациенти на лечение

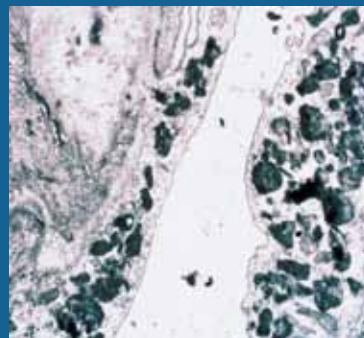
15 пациента под наблюдение

> 15 пациенти в чужбина

Болен баща



СЪДОВ ЕНДОТЕЛ



лизозоми,
съдържащи
неразградени
Gb-3

Електронна микроскопия

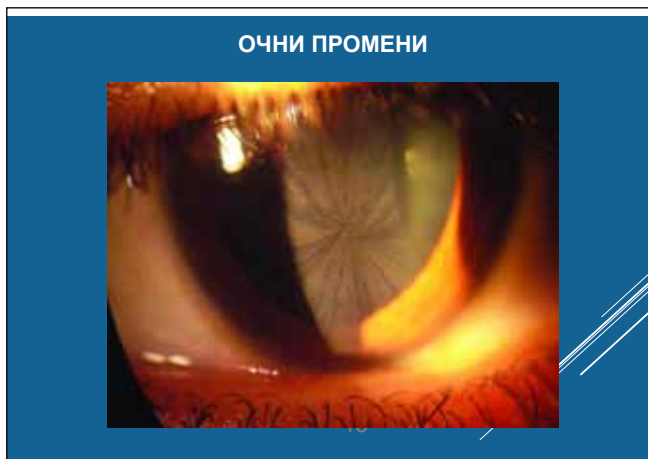
БЪБРЕЧНИ УВРЕЖДЕНИЯ



Лизозомни натрупвания в подоцити
Ранен етап



Натрупвания в тубулни епителни клетки
Напреднал процес



Cornea verticillata

Хипохидроза

- суха кожа
- непоносимост към топло, студ и физ. натоварвания

Сърдечни усложнения

- ритъмни/проводни нарушения
- левокамерна хипертрофия
- инфаркт на миокарда
- сърдечна недостатъчност

Периферна невропатия

- хронична пареща болка
- пристъпи на силна болка
- парестезии
- сензорни проблеми

Психологични аспекти (депресия)

Ранен инсулт, ТИА



Ангиокератома

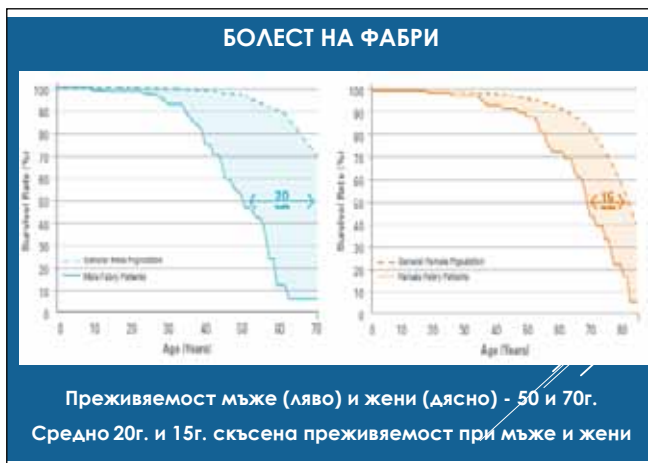
Загуба на слух, тинитус

Бъбречни усложнения

- намаляване на GFR
- протеинурия
- ХБЗ

Стомашно-чревен дисмотилитет

- коремни спазми
- диария
- подуване на корема
- гадене



- ### БОЛЕСТ НА ФАБРИ
- ▶ Повечето жени с БФ съобщават за невропатна болка и понижено качество на живот.
 - ▶ Инсултите могат да бъдат по-чести при жени отколкото при мъже.
 - ▶ Мъжете са по-склонни към бъбречни проблеми, което е по-рядко при жените.
 - ▶ Сърдечните заболявания са чести при жени с БФ.



- ### БОЛЕСТ НА ФАБРИ
- ▶ **Диагностика:**
 - ▶ Ензимен дефицит (значим за скрининг при мъже)
 - ▶ Gb-3 ↑ (значим за скрининг, особено при жени)
 - ▶ Генетичен тест (верифициране на болестта)

БОЛЕСТ НА ФАБРИ

► Лечение

- Ензимозаместително лечение – води до:
- Обратно развитие на ранни промени при навременна терапия
- Удължава преживяемостта на живота, особено при навременно стартиране
- Преодолява по-голяма част от симптомите

БОЛЕСТ НА ФАБРИ

Клиника по нефрология и трансплантология е експертен център за болест на Фабри в България, включен в европейска референтна мрежа за болестта.

Клиниката провежда скрининг, диагностика, лечение и наблюдение на пациентите с БФ. Това се осъществява в колаборация с много други специалисти – над 10 на брой.

Има дългогодишен клиничен опит с болестта – над 15 г

БОЛЕСТ НА ФАБРИ - ЛЕЧЕНИЕ

Налични са два медикамента агалсидаза алфа и бета. В последен етап на проучвания е пегунигалзидаза алфа (PRX-102). Прилагат се на всеки 2 седмици чрез i.v. инфузия.

Нов вариант на перорална терапия е мигаластат. Действа на принципа на технологията Chaperone. Стабилизира ензимите и удължава действието им. Това лечение също помага за намаляване ефектите на болестта върху органите. Има ефект само при определени мутации.

Има нови терапии в проучвателски стадии.

БОЛЕСТ НА ФАБРИ

Ж, 52г. с 5 епизода на мозъчни прояви – инсулт, ПНМК, по повод на които е установена БФ. Започнато ЕЗЛ през 2017г. след което няма неврологични прояви. Доказано стабилизиране и подобряване на сърдечния статус от ЕхоК и по отношение на АХ с редуция на антихипертензивната терапия, съобщава за подобрена работоспособност и качество на живот.

Ж, 30г. с доказана БФ и проведена ПББ с установено бъбречно увреждане. Започнато ЕЗЛ през 2018г. Доказано подобряване на бъбречния статус (↓протеинурия). Отпада необходимостта от наличната антихипертензивна терапия, съобщава за подобро качество на живот. През 2019г. бременност, протекла нормално, нормално раждане на нормално развито дете.

Ранното ЕЗЛ преодолява клиничните прояви на БФ, подобрява качество на живот вкл. с възможност за нормална бременност.

COVID-19 ПРИ РЕДКИТЕ ЧЕРНОДРОБНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Люгмила Матева

Свързани с черния дроб промени при COVID 19

- ✓ Над 50% от инфектираните имат белези на чернодробно увреждане
- Повишени аминотрансферази (AST и ALT) **15-65%**
 - Повишението - обикновено леко (< 5 пъти над ГПГ)
 - По рядко по-високи нива и тежък остър хепатит
 - AST – 70%, AST >ALT
 - свързано с тежестта на заболяването
 - AST и ALT > 5x ГПГ – повишена смъртност
- По-рядко повишение на билирубин, ГГТ или АФ
 - въпреки че рецепторът за ангиотензин-конвертиращ ензим 2 (ACE2) е експресиран върху холангиоцитите/ жлъчните епителни клетки
- CK, CRP, феритин – директна хепатоцелуларна увреда
- Хипоалбуминемия – при тежък COVID-19, влошен изход
 - Не е ясно дали е рисков фактор за тежък COVID-19 или е резултат от тежък COVID-19



Ma, R. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 5:2020; Yousefi, M. et al. COVID-19 and liver dysfunction: a systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *J. Med. Virol.* 92, 2020

Черен дроб, SARS-CoV-2 и COVID-19 Чернодробно увреждане: различни (директни и индиректни) причини

- Директен цитотоксичен ефект от вируса (SARS-CoV2)
 - Свързване с рецептора на ангиотензин-конвертиращия ензим 2 (ACE2) в жлъчните епителни /холангиоцити, ендотелни клетки, ентероцити с последващо оккуплетване и размножаване
- Други причини:
 - Застоев черен дроб при увреждане на миокарда (сърцето) – Кардиомиопатия
 - Хипоксия
 - Ишемия от хипоперфузия
- Лекарствено индуцирано увреждане
- Имуномедирано увреждане
 - Имуна хиперреактивност „Цитокинов буря“

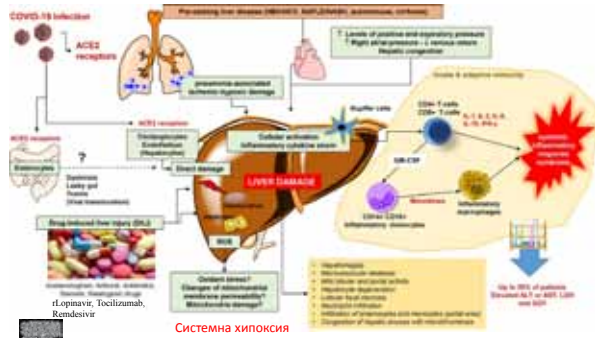


Влошаване на подлежащо чернодробно заболяване

Хронични чернодробни заболявания, включително редките болести на черния дроб и COVID-19

- Няма доказателства за повишен риск от COVID-19 при ХЧЗ, вкл. редките болести
- По-висок риск от тежък COVID-19 и смъртност
 - ХЧЗ от всяка етиология или имунокомпрометирани –след чернодробна трансплантация
 - обеситет и стеатоза (масти в хепатоцитите ≥10%) - 3-кратно по-висок риск за симптоматична COVID-19
- Тежестта на основното чернодробно заболяване определя повишен риск от смъртност при COVID-19- независим рисов фактор
- Чернодробна цирроза – най-висока смъртност
- АЧБ независим прогностичен фактор за смъртност OR 1.79 (95% CI 1.03–3.13), САЩ; HR 2.42 (95% CI 1.29–4.55)

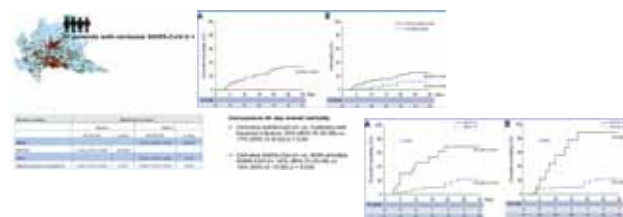
Чернодробни последици от инфекция с COVID-19



Система хипоксия

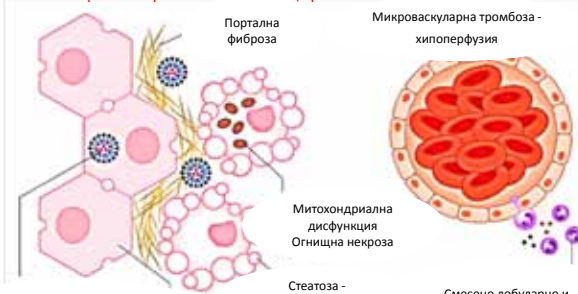
European Journal of Internal Medicine 2020; 77: 18-24; DOI: 10.1016/j.ejim.2020.05.035
Copyright © 2020 European Federation of Internal Medicine

Изход от COVID 19 при ХЧЗ: влошаване, връзка между смъртността и тежестта на чернодробната болест Многоцентрово кохортно проучване (Ломбардия)



COVID-19 влошава чернодробната функция - повишена смъртност при цирроза
Massimo Lavarone et al. *Journal of Hepatology* 2020; 73 (5), 1063-1071; DOI:10.1016/j.jhep.2020.06.001

Хистологични промени при COVID-19 - неспецифични



Стеатоза - микровезикуларна

Sanzogni, A. et al. Liver histopathology in severe COVID-19 respiratory failure is suggestive of vascular alterations. *Open MIM* 40, 2120-2126 (2020); Wang, Y. et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J. Hepatol.* (2020); Ni, X. et al. Multi-organ proteomic landscape of COVID-19 autopsies. *Cell* 184, (2021)

Тежест на основното чернодробно заболяване

- Кохортно проучване (n=152)- COVID-19 и ХЧЗ (вкл. 103 цирози) от 2 международни регистри
- ✓ Смъртност 40%
- ХЧЗ без цирроза - 12 %
- Цирроза, клас А, В и С по Child-Pugh класификацията е съответно - 24%, 43% и 63 %

Кога пациент с чернодробно увреждане /заболяване се изследва за COVID-19?

- Обичайни за COVID-19 симптоми
 - нова поява на фебрилитет и/или дихателни нарушения (напр. кашлица, диспнея), последвани от миалгии и промяна в мириса или вкуса
- Повишени „чернодробни“ ензими, други лабораторни промени и/или остър хепатит - изследването на COVID-19:
 - Хоспитализирани пациенти с повишени аминотрансфери, дори при липса на респираторни симптоми или фебрилитет
 - Амбулаторни пациенти с чернодробно заболяване, които имат една от следните прояви:
 - Повишени аминотрансфери поне 3 пъти над изходните стойности, със или без жълтеница
 - Умора, коремна болка или анорексия - предполагат обостряне на болестта
 - Декомпенсация на чернодробно заболяване (напр. енцефалопатия, асцит)
- Част от пациентите с нова чернодробна декомпенсация и COVID-19 може да нямат респираторни симптоми към момента на диагностициране на инфекцията
 - Данни от международните регистри

Ваксинация за COVID-19

- Всички ваксини, които не съдържат живи SARS-CoV-2 и не могат да се възпроизведат дори при имунокомпрометирани индивиди са показани
- Имуногенни ваксини - кодират вариант на spike гликопротеин
 - Най-голям опит с иРНК ваксини (Pfizer-BioNTech и Moderna)
 - По-малък опит с аденовирусни векторни ваксини (Astra Zeneca; Johnson & Johnson / Janssen)
 - Безопасни и ефективни при ХЧЗ при спазване на препоръките от КХП
 - Всяка от ваксините се препоръчва за всички пациенти с ХЧЗ и имносупресия след трансплантация, вкл. след преболеждане
- Намаляват заболяемостта, хоспитализациите и смъртността
- Ваксинация с приоритет
 - На първо място - пациенти с цирроза, декомпенсация, рак на черния дроб, приемащи имносупресия, както и реципиенти на чернодробна трансплантация и живи донори на черен дроб за ваксинация срещу COVID-19

Оценка на променени чернодробни биомаркери при COVID-19

- Променени / повишени чернодробни биохимични показатели –не винаги са проява само на COVID-19
- Необходима е диагностичната оценка за изключване или определяне на етиологията
 - Лекарствено-индуцирано чернодробно увреждане
 - Серологично изследване за инфекция с вируса на хепатит А, В, С и Е
 - Други – при съмнение
- Избягват се изобразителни изследвания при активна COVID-19 инфекция, освен при съмнение за:
 - жлъчна обструкция (напр. повишена АФ)
 - венозна тромбоза (напр. новопоявил се асцит или остра декомпенсация на чернодробно заболяване)
 - остра мезентериална венозна тромбоза (напр. колики, перитумбиликална коремна болка)

Проблеми при ваксинация

Anaphylaxis reporting USA

- Ваксинация не се препоръчва само при анамнеза за предшестваша анафилаксия към ваксината или някой от нейните компоненти
- Предшна анафилаксия към всеки друг алерген (храна, лекарства и други) не изключва ваксинация срещу COVID-19
 - Честотата на сериозни нежелани събития е ниска
 - Пациентите, получаващи ваксината, да бъдат наблюдавани за 15-30 минути след инжектирането.
 - Общи реакции на ваксинация - висока температура, кашлицата или задухът не са често след ваксинация
 - Повечето странични ефекти от ваксинацията изчезват в рамките на 1-2 дни. Ако не изчезнат - контакт с лекар
 - За намаляване на фебрилитет/треска - реакции след ваксинация да се приеме ниска доза ацетаминофен

Препоръки за поведение при хронично чернодробно заболяване

- Общи стратегии за намаляване на риска от инфекция
 - При предаване на COVID-19 в общността, мерките за намаляване на експозицията включват - общи превантивни мерки - хигиена на ръцете, маски и социална дистанция
- Виртуални консултации за текущо управление на чернодробната болест
- Намалена честота на рутинните лабораторни и образни изследвания при нисък риск (стабилно компенсирано заболяване)
- Забавяне на предвидените рутинни ендоскопски процедури
- Установеният лекарствен режим се продължава, за да избегнете обостряне на болестта
- При цирроза и скорошно варикозно кървене и/или ендоскопско варикозно лигиране - приоритет за ендоскопски процедури

ХЧЗ - Непълноценен имуен отговор

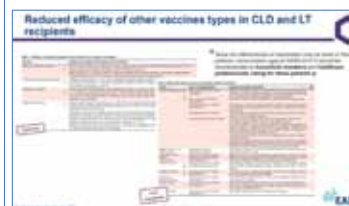
- ХЧЗ / цирроза- асоциирана имунна дисфункция
- Придобит имунитет -дефицит, системно възпаление
- Системни ефекти (циркулиращи имунни клетки, интестинални имунни клетки)
 - Neu, Mo, B-, T-, NK- лимфоцити
- Провъзпалителен имуен дефицит
- Имунологично изчерпване – с напредване на тежестта на заболяването
- Последствия
 - предиспозиция към инфекция
 - непълноценен отговор след ваксинация (напр. грипна ваксина, стептококова, хепатит А и В)

Препоръки за ваксинация срещу COVID-19 за пациенти с чернодробно заболяване

- Ваксинация – веднага!
- Общата безопасност и полза от ваксините срещу COVID-19 е значително по-голяма от риска от тежко COVID-19 заболяване, декомпенсация и смърт
- Прилагането на ваксината не изисква прекъсване или забавяне на терапията на чернодробното заболяване

Антитела и трети блустер?

- Не се препоръчва изследване на антитела срещу SARS-CoV-2 преди или след ваксинация, въпреки че може да показват предишна експозиция или отговор на ваксината
- Не е ясно дали това отразява ефективен имуен отговор, който предотвратява заболяването и за колко време
- Под въпрос е дали титрите на антителата могат да се използват за оценка на нивото на резистентност на индивида към вируса и необходимостта от трети бустер



EASL jun 2021, AASLD apr 2021

Международен чернодробен конгрес (ILC) 2021 (EASL)



✓ Израел

- Пациенти с чернодробна трансплантация, с НАСБ с напреднала чернодробна фиброза
 - може да не бъдат адекватно защитени срещу COVID-19 след вакцинация с Pfizer и Moderna (няма данни за другите ваксини)
- Да се изследва титъра на S IgG антителата - някаква информация за това кой вероятно ще има най-дълготрайна защита
 - Много ниски титри или липса на антитела към вирусът SARS-CoV-2 т - трети бустер Pfizer, за да се увеличи шанса за защита срещу вируса
 - Отличен отговор на ваксината въз основа на серумните нива на SARS-CoV-2 антителата ≥ 200 AU/mL, добър отговор - < 200 AU/mL

Rifaat Safadi et al. ILC 2021: Резюме OA-2854

Литература

- *ERN RARE-LIVER* jun 2021. *EASL* jun 2021. *AASLD* apr 2021 – данни базирани на доказателства, препоръки, насоки за поведение
- Центровете за контрол и превенция на заболяванията – CDC, вкл европейският (ECDC)
- Литература 2020-2021
- COVID-19 and the Liver from AASLD: <https://www.aasld.org/about-aasld/covid-19-and-liver>
- CDC's vaccine resource page: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/index.html>
- Liver disease and COVID-19 from the CDC: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/liver-disease.html>

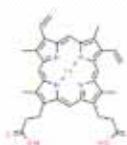
Заклучение

- ХЧЗ, особено цирозата, вкл. редките болести
 - Тежка COVID 19 болест, декомпенсация, риск от смърт
 - Не спирайте лечението си!
 - Не консумирайте алкохол!
 - Не напълнявайте!
- ✓ **Ваксинирайте се!**
 - Продължете предпазните мерки!
 - Днес това е единствения начин да запазите здравето си и да имате нормален живот (пример Дания)
- Следете информацията *ERN RARE-LIVER!*

ОСТРА ПОРФИРИЯ: ЧЕРВЕНИТЕ СИГНАЛИ ПО ПЪТЯ КЪМ ДИАГНОЗАТА

Анета Иванова

Порфирины и порфирии



Порфирините са основни градивни елементи на органичния живот. Те имат способността да абсорбират електромагнитното излъчване от слънчевата светлина и са сходни с хлорофила, който улавя енергия за фотосинтезата. Порфирините са предшественици на хема, който съдържа централен атом желязо.

Острите Чернодробни Порфирии са 4 от 8-те редки болести, наречени порфирии. В основата на всяка една от тях стои генетичен дефект в ензим, който участва в производството на хема в черния дроб. Натрупването на токсични междинни метаболити в организма причинява увреждане на нервни клетки и може да предизвикат животозастрашаващи остри пристъпи и хронични симптоми между тях.

Видове остри порфирии и симптоматика

Вид	Класификация	Ключова симптоматика
Acute Intermittent porphyria (AIP) Остра интермитентна порфирия	Остра; чернодробна	Неврологична
Hereditary coproporphyrria (HCP) Вродена копропорфирия	Остра; чернодробна и кожна	Неврологична; мехури фото-чувствителност (не често)
Variegata porphyria (VP) Порфирия вариегата	Остра; чернодробна и кожна	Неврологична; мехури фото-чувствителност (често)
5- aminolevulinic acid dehydratase porphyria (ADP) 5-аминолевулинова киселина дефицитна порфирия	Остра; чернодробна	Неврологична

MED-PT-ASL-1800006

Острата порфирия се проявява с комбинация от СИМПТОМИ

Автономна невропатия

- Коремна болка (без температура и левкоцитоза), гадене, повръщане, запек Тахикардия, сърдечна аритмия

Остра периферна невропатия

- Дифузна мускулна слабост Болки в гърба и крайниците Невропатична сетивна загуба Респираторна пареза поради пареза на диафрагмата

Централни симптоми

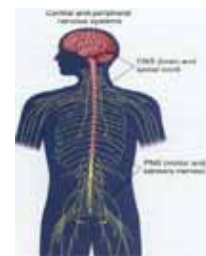
- Психични симптоми; безпокойство, безсъние, депресия, объркване, възбуда, халюцинации Остра енцефалопатия; главоболие, сънливост, променено съзнание и поведение, гърчове

Други симптоми

- Хипонатриемия
- Червена урина

Кожни симптоми* –Ранима кожа и булозни лезии могат да се развият на изложени на слънце области, дори при липса на невровисцерални симптоми.

* Само при 2 остри порфирии - HCP и VP



Pathogenesis of an Acute Attack



www.painvoice.com/PAGE110

Copyright © 2010 BSL, A

MED-PT-ASL-1800006

Червена урина

- От червено до тъмно кафяво виолетово. Дължи се на спонтаното окисление на ПБГ до Уропорфирин I. Отрицателен резултат за кръв в урината.
- Всички пациенти с AIP имат ПБГ след 2-3 дни от началото на атаката.
- Увеличен ПБГ и при 20-30% от пациентите с VP и HCP.

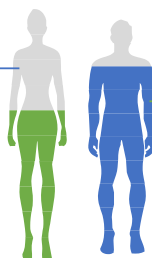


Генетичният дефект не е достатъчен

Жени 2-3 пъти по-често

Отключващи фактори

- Порфириногенни лекарства
- Ендогенни хормонални колебания
- Гладуване
- Физическа преумора
- Алкохол
- Инфекции
- Хирургическа интервенция
- Емоционален стрес



Рискови фактори

- Жени > мъже
- AIP > VP > HCP
- Възраст 15-35
- Анамнеза за повтарящи се атаки "без диагноза"
- Анамнеза за прием на лекарства, гладуване преди атаката

MED-PT-ASL-1800006

Клиничен случай

Жена на 43 г. Екстремна отпадналост до невъзможност за самостоятелно придвижване, силна коремна болка и тахикардия.

- ✓ Епизодите се повтаряли няколко пъти годишно преди менструален цикъл, предшествани от повишена раздразнителност около една седмица. Първа криза през 2016 г. История за намален прием на въглехидрати в период от 3 месеца през 2016 год.

- ✓ Спешен център многократно, хоспитализации, множество изследвания без диагноза,
- ✓ Na+ 123 mmol/L (ref 136-151), тахикардия, тъмно червен цвят на урината без еритроцити

Подозирани са функционална диспепсия, инфекция на пик.пътища и психиатрично заболяване

- ✓ Опитвано е лечение без успех

Урина ALA & PBG >> 20x реф.граница
Диагноза : Acute Intermittent Porphyria, AIP

MED-PT-ASL-1800006



www.rilski.com - Експертен център по наследствени метаболитни заболявания на черния дроб УМБАЛ "Св. Иван Рилски", София



Предизвикателствата пред диагностиката

Мултисистемните симптоми и оплаквания често наподобяват тези на други заболявания

Острата коремна болка отвежда болния първо в спешен кабинет, където често острата порфирия не стои в диференциално-диагностичния план

Болестта може да бъде неразпозната години, а болният често претърпява ненужни медицински интервенции, дори операции.

Разпознаване на група от признаци и симптоми може да улесни диагностиката

Анамнеза за невровисцерални / ГЕ симптоми заедно със следното:

- Хоспитализации и многократни посещения на спешен кабинет

- Дълго без окончателна диагноза

- Хипонатриемия

- Червена урина без кръв/Ери

БЛАГОДАРЯ!

“Червените сигнали” в помощ на диагнозата

Комбинация от клинични симптоми:

Коремни болки + неврологични и/или психични симптоми

+

Повтарящи се изяви

+

Червена урина



МИСЛИ ЗА ПОРФИРИЯ!

НОВОСТИ В ДИАГНОСТИКАТА И ЛЕЧЕНИЕТО НА ПРОГРЕСИВНА ФАМИЛНА ИНТРАХЕПАТАЛНА ХОЛЕСТАЗА

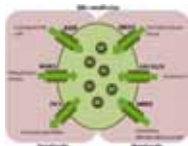
Мила Байчева

Холестатични чернодробни заболявания

- Генетични
 - Само с холестаза
 - Холангиопатия
- Автоимунни
 - Склерозиращ холангит
 - Автоимунни чернодробни заболявания
- Комплексни
 - Билиарна атрезия

Прогресивна фамилна интрахепатална холестаза (PFIC)

Клинично описание на фенотип, включващ различни генетични етиологии



Sticova E, Jirsa M, Ann of Hepatol 2020;19:126

Прогресивна фамилна интрахепатална холестаза

- PFIC – хетерогенна група от чернодробни заболявания с аутозомно-рецесивно унаследяване
- Изявява се като интрахепатална холестаза в кърмаческия период или ранното детство
- Хронично чернодробно увреждане с/без развитие на цироза при млади хора
- Води до краен стадий на чернодробно заболяване с необходимост от чернодробна трансплантация (ЧТ)
- 10–15% от случаите със синдром на неонатална холестаза
- 10–15% от децата, нуждаещи се от ЧТ
- Рядко заболяване с очаквана честота 1/50,000 до 1/100,000 новородени, точната заболеваемост не е известна
- Случаи са докладвани от всички региони по света
- Два пола са засегнати еднакво

Srivastava A. J Clin Exp Hepatol 2014;4:25–36

PFIC

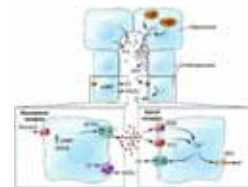
- Clayton et al, за първи път през 1965 описват болест на Byler в род на Amish (Clayton RJ et al. Am J Dis Child 1969;117(1):112-124)
- По-късно се класифицира в три типа (PFIC 1, 2 и 3) въз основа на генетичния дефект, имащ отношение към жлъчния транспорт
- Добавят се нови мутации, дефинират се нови заболявания

- 1998
 - FIC1
 - BSEP
 - MDR3
 - 2014
 - TJP2
 - 2015
 - DCDC2
 - 2016
 - FXR
 - MYO5B
- Секвениране по Sanger
- NGS, WES

Thompson R, 2017

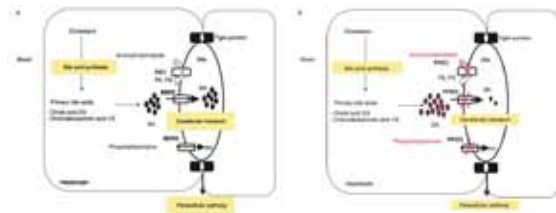
PFIC

- Жлъчната секреция е ключова за черния дроб
- На хепатоцелуларно ниво секрецията на жлъчка е резултат от координирани клетъчни механизми, включващи транспортери, ензими, както и структурни протеини
- Хепатоцитите "изпомпват" високи концентрации на жлъчни соли в каналикуларния лумен
- Образоването на жлъчката е осмотичен процес: намалената екскреция на жлъчни соли води до намален поток на жлъчка



Srivastava A. J Clin Exp Hepatol 2014;4:25–36
Boyer JL. Compr Physiol 2013;3(3):1035–78

Нарушения в каналикуларния транспорт



- FIC1 поддържа богатването с аминокиселини на вътрешната повърхност на каналикуларната мембрана
- BSEP транспортира жлъчните киселини към жлъчката
- MDR3 транспортира фосфатидилолини към жлъчката

Jacquemin E. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2012;36, S26–35



Table 1. Basic characteristics of progressive familial cholestases (PFICs) (PFIC types 1-3).

	PFIC1	PFIC2	PFIC3
Transmission	Autosomal-recessive	Autosomal-recessive	Autosomal-recessive
Protein	None	None	None
Spont. ICT activity	Normal	Normal	Normal
Spont. ALT	Mildly elevated	Normal	Mildly elevated
Spont. GGT	Normal	Normal	Normal
Liver histology	Canalicular cholestasis, mild lobular fibrosis	Canalicular cholestasis, lobular fibrosis, giant cell hepatitis	Biliary proliferation, lobular fibrosis
Spont. primary bile acid composition	None	None	None
Bile composition	None	None	None
Bile composition	Low primary bile acid concentrations	Very low primary bile acid concentrations	Low phosphatidyl concentrations
Cholesterol level	High	High	High
Gene location	17q21.31	2q37	17q21.31
Gene symbol	ATP8B1/ATP11C	ABCB11/ABAT	ABCB4/ABCB4
Protein location	Canalicular membrane	Canalicular membrane	Canalicular membrane
Other markers of expression	Cholesteryl esterase	None	None
Endoscopic symptoms	Steatorrhea, pruritus, jaundice, itching, low small intestine	None	None
Pathologic defect	ATP-dependent anticholelithogenic transport	ATP-dependent bile acid transport in bile	ATP-dependent phosphatidylcholine transport

Заболяване	Унаследяване	ГГТ	Протеин, Ген
Дефицити в синтеза и обмяната на жлъчните киселини	AP	в норма	oxysterol 7 α OHase, CYP7B1
	AP	в норма	3 β -HSD, HSD3B7
	AP	в норма	14-3-oxo-5 β R, AKR1D1
	AP	в норма	BA-CoA, BAAT
BSEP дефицит (PFIC2)	AP	в норма	BSEP, ABCB11
FIC1 дефицит (PFIC1)	AP	в норма	FIC1, ATP8B1
ARC синдром (артрогрипоза, ренална дисфункция, холестаза)	AP	в норма	VPS33B, VIPAR
MYO5B дефицит (+/- микровилозна атрофия)	AP	в норма	Myosin 5b, MYO5B
FXR дефицит	AP	в норма	FXR, NR1H4
TJP2 дефицит (PFIC4)	AP	в норма	ZO-2, TJP2
MDR3 дефицит (PFIC3)	AP	висока	MDR3, ABCB4
NISCH синдром	AP	висока	Claudin-1, CLDN1

Farnesoid X receptor (FXR)

- FXR е основен регулатор в обмяната на жлъчните киселини на чернодробно и интестинално ниво, като поддържа тяхната хомеостаза по време на периодите хранене/глад
- Схематично са представени най-важните сигнални пътища, които се повлияват от промени в нивата на жлъчните киселини на ниво черен дроб/тънко черво
- Редица холестатични заболявания се асоциират с дисфункция точно при тези взаимовръзки, регулирани от FXR

Petrescu A, DeMorrow S, Cells 2021, 10(8), 1846

Вродени грешки в обмяната на жлъчните киселини (синтез/конюгация)

Клинична изява	Клинична изява
HSD3B7	PFIC фенотип (без сърбеж)
AKR1D1	PFIC фенотип + ранна чернодробна недостатъчност
CYP7A1	Холестеролови конкременти (висок LDL холестерол)
CYP7B1	Спастична паралепсия Неонатална холестаза
BA-CoA ligase (BAAT)	Дефицит на мастноразтворими витамини Вариабилно чернодробното засягане (холестаза, чернодробна недостатъчност)
AMACR	Сензомоторна невропатия при възрастни, пигментна ретинопатия, адреномиелоневропатия; без изява на чернодробно заболяване
DBP	Неврологично засягане, по-рядко чернодробно заболяване
CYP27A1	Церебротендиозна скантоматоза Без чернодробно заболяване

Мутации в NR1H4 → FXR дефицит

- PFIC – съобщения от Франция, Китай и др.
(David-Spraul, A et al, Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol 2012;36,569–573)
(Chen, X. Q. et al, World J. Pediatr 2012;8,67–71)
(Natalia Gomez-Ospina et al, Nat Commun. 2016;18;710713)
- Холестаза на бременността
- Неалкохолна мастна чернодробна болест

Първични дефекти в синтеза на жлъчните киселини (HSD3B7; AKR1D1)

- Клинична изява: нормална ГГТ, мастна малабсорбция и дефицит на мастноразтворими витамини (АДЕК), ниски или нормални серумни нива на жлъчните киселини, липса сърбеж
- Диагноза: изследване на жлъчни киселини в урина, молекулярно-генетичен анализ
- Лечение с холева киселина – възстановява жлъчния ток, коригира малабсорбцията

Jahnel J et al, JPGN 2017;64,6;864

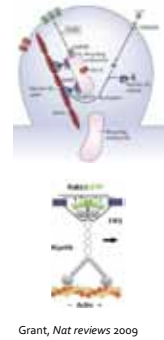
	Family 1		Family 2	
	Patient 1	Patient 2	Patient 1	Patient 2
Sex	Female	Male	Female	Male
Age at onset	2 Weeks	2 Weeks	0 Weeks	0 Weeks
Age at initial evaluation	20 Months	7 Weeks	0 Weeks	0 Weeks
Age at last evaluation	22 Months	4.4 Months	N/A	N/A
Age at last evaluation	30 Years	31 Months	Start of 7 months	Start of 7 months
Biopsy	Indistinct, FIC	Indistinct, FIC	Indistinct	Indistinct, FIC
Gene identification	Mutated protein: Bilevel OLE1			
Genotype	127T>	181T>	118T>	181T>
ALT (U/L)	211	181	102	291
ALP (U/L)	114	40	129	111
GGT (U/L)	32	41	61	69
ATP (U/L)	714	502	140,000	405,000
Cholesterol (mg/dL)	214	30	21.3	18.9
FFA (mmol/L)	1.0	0.2	0.8	1.0
Bile acid (mmol/L)	11	500	500	600
Bile acid (mmol/L)	34	500	500	600

Мутации в *NR1H4* → FXR дефицит

- PFIC – съобщения от Франция, Китай и др.
(David-Spraul, A et al, *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol* 2012;36,569–573)
(Chen, X. Q. et al, *World J. Pediatr* 2012;8,67–71)
(Natalia Gomez-Ospina et al, *Nat Commun.* 2016;18;710713)
- Холестаза на бременността
- Неалкохолна мастна чернодробна болест

MYO5B

- Микровилоната атрофия е тежко вродено заболяване на ентероцита, водещи до интестинална недостатъчност и зависимост от тотално парентерално хранене; честа индикация за интестинална трансплантация
- Мутации в гена *MYO5B*, кодиращ двигателни протеини на цитоскеleta, участващи в регулацията на мембрания транспорт в поляризираните епителни клетки, могат да доведат до холестаза – PFIC с прогресивно чернодробно увреждане без чревно засягане



Grant, *Nat reviews* 2009

Targeting FXR for BA Regulation in Cholestasis

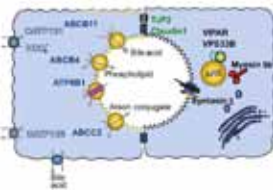
Phenotype	Targeting Agent/Compound	Stage
Microvillus atrophy in hepatocytes	GW406167 (FXR agonist)	Human (2011), and murine (2012) studies, PFIC3, PFIC4, PFIC5, PFIC6
Microvillus atrophy in hepatocytes	GW406167 (FXR agonist)	Human (2011), murine (2012) studies, PFIC3, PFIC4, PFIC5, PFIC6
Microvillus atrophy in hepatocytes	GW406167 (FXR agonist)	Human (2011), murine (2012) studies, PFIC3, PFIC4, PFIC5, PFIC6
Microvillus atrophy in hepatocytes	GW406167 (FXR agonist)	Human (2011), murine (2012) studies, PFIC3, PFIC4, PFIC5, PFIC6
Microvillus atrophy in hepatocytes	GW406167 (FXR agonist)	Human (2011), murine (2012) studies, PFIC3, PFIC4, PFIC5, PFIC6
Microvillus atrophy in hepatocytes	GW406167 (FXR agonist)	Human (2011), murine (2012) studies, PFIC3, PFIC4, PFIC5, PFIC6
Microvillus atrophy in hepatocytes	GW406167 (FXR agonist)	Human (2011), murine (2012) studies, PFIC3, PFIC4, PFIC5, PFIC6
Microvillus atrophy in hepatocytes	GW406167 (FXR agonist)	Human (2011), murine (2012) studies, PFIC3, PFIC4, PFIC5, PFIC6
Microvillus atrophy in hepatocytes	GW406167 (FXR agonist)	Human (2011), murine (2012) studies, PFIC3, PFIC4, PFIC5, PFIC6
Microvillus atrophy in hepatocytes	GW406167 (FXR agonist)	Human (2011), murine (2012) studies, PFIC3, PFIC4, PFIC5, PFIC6

Petrescu A, DeMorrow S, *Cells* 2021, 10(8), 1846

Клиничен спектър на *MDR3* дефицит при деца и възрастни (PFIC3) *ABCB4*

Дефекти във вътреклетъчния протеинов транспорт (*VPS33B* & *VIPAS39*; *MYO5B*)

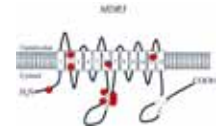
- Мутации в гените *VPS33B* и *VIPAS39*, кодиращи *VPS33B* (vacuolar protein sorting 33 homologue B) и *VIPAR* (*VPS33B* interacting protein, apical-basolateral polarity regulator) водят до **автозомно-рецесивно мултисистемно заболяване – ARC** (1973)
- Мутации в *MYO5B*, кодиращи Myosin 5b, водят до микровилоната атрофия с тежка малабсорбция и интестинална недостатъчност; описват се и случаи на PFIC с прогресивно чернодробно увреждане без чревно засягане



Gissen, *J Hepatol* 2015; 63: 1023

Multidrug-resistant P-glycoprotein 3 (MDR3)

- Хепатоцитен фосфолипиден транспортер, разположен на каналикулярната мембрана
- Участва в билиарната фосфолипидна (фосфатидилхолинова) екскреция
- Липса или нарушена функция на този протеин води до произвеждане на жлъчка с ниско фосфолипидно съдържание с последващо натрупване на свободни жлъчни киселини с висок детергентен потенциал, които увреждат билиарния епител
- Мутациите в *ABCB4* гена, който кодира *MDR3*, се асоциират със загуба на протеин и/или нефункциониращ такъв, и водят до различни хепатобилиарни увреждания



Jansen P, Muller M, *Gut* 2000;47:1-5

ARC

- A: Артрогрипоза
- R: Ренална тубулна дисфункция (Fanconi)
- C: Холестаза с нормална или ниска ГГТ
- Допълнителни критерии:
 - хипотрофия, дисморфични белези, малформации на ЦНС, глухота, ихтиоза, тромбоцитопатия, ВСМ, рецидивиращ сепсис, хипотиреоидизъм, нефрогенен инсипиден диабет



Zhou, *Italian Journal of Pediatrics* 2014;40:77

Клиничен спектър на *MDR3* дефицит

- Транзиторна неонатална холестаза
- PFIC3
- Цироза и краен стадий на чернодробно заболяване
- Холелитиоза с ниско фосфолипидно съдържание
- Интрахепатална холестаза на бременността
- Медикаментозно индуцирано чернодробно увреждане

Диагноза

- Анамнеза, фамилност, бременност
- Кръвни изследвания
- Чернодробна биопсия
- Специализирани хистологични методи
- Образни изследвания
- Генетичен анализ



Каналикуларни транспортерни дефекти и литиаза

- 25-32% от пациентите с PFIC2, но не и при PFIC1 пациенти
 Davit-Spraul A et al. *Hepatology* 2010;51:1645-55
 Pawlikowska L et al. *J Hepatol* 2010;53:170-8
- 7/11 от BRIC2 пациентите, но не и при BRIC1
 van Mil SW et al. *Gastroenterology* 2004;127:379-84
- Чести варианти на ABCB11 (p.V444A) и ABCB4 (p.R652G) не са свързани с развитие на жлъчни камъни
 Acalovschi et al. *Lipids* 2009;44:521-6

PFIC3

- PFIC3 е хронично холестатично заболяване в детската възраст
- Характеризира се с високи стойности на ГГТ
- Възможна е по-късна изява в сравнение с другите типове
- Хепатоспленомегалия, иктер, сърбеж
- Перипорталното възпаление прогресира до билиарна цироза
- Урсодеохисолевата киселина повлиява състава на жлъчката и води до нормализиране на чернодробните показатели при половината от лекуваните пациенти
- ЧТ при краен стадий чернодробно увреждане

ABCB4 (MDR3) – асоциирано чернодробно заболяване (Iceland): холелитиаза, ICP, HCC/CCA, цироза

Gene	Allele	Frequency	OR	95% CI	P
ABCB4	rs104220	0.221	0.211	0.141-0.316	0.000
ABCB4	rs104220	0.221	0.211	0.141-0.316	0.000
ABCB4	rs104220	0.221	0.211	0.141-0.316	0.000
ABCB4	rs104220	0.221	0.211	0.141-0.316	0.000
ABCB4	rs104220	0.221	0.211	0.141-0.316	0.000
ABCB4	rs104220	0.221	0.211	0.141-0.316	0.000
ABCB4	rs104220	0.221	0.211	0.141-0.316	0.000
ABCB4	rs104220	0.221	0.211	0.141-0.316	0.000
ABCB4	rs104220	0.221	0.211	0.141-0.316	0.000
ABCB4	rs104220	0.221	0.211	0.141-0.316	0.000

2636 WGS/SNP анализ при 104,220 1-ва/2-ра степен роднини, както и 294,212 други членове на семейството

Lammert & Hochrath, *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39: 655-658
 Dudbjartsson et al. *Nat. Genet* 2015; 47: 435-444

MDR3 дефицит и холелитиаза с ниско фосфолипидно съдържание (LPAC syndrome)

- Жлъчка с ↓ отношение фосфолипиди/жлъчни киселини
- Начало <40 години
- Симптоматични холестеролови жлъчни камъни и интрахепатална микролитиаза (USS)
- Рецидивиращи билиарни симптоми след холецистектомия
- Фамилност (ICP, камъни)
- ABCB4 генетично изследване
- Лечение с UDCA, която подобрява симптомите
- Обсъждат се и нови терапевтични възможности с Farnesoid X рецепторни агонисти



Rosmorduc O et al. *Gastroenterology* 2001;120:1459-67
 Rosmorduc O, Poupon R. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:29

Интрахепатална холестаза на бременността (ICP)

- pruritus gravidarum
- чернодробно заболяване, 2-3 триместър, 1/100-150 бременни
- сърбеж без наличие на първични лезии, вторични екскориации (prurigo nodularis), с/без иктер
- увеличени нива на жлъчни киселини серум, АСАТ, АЛАТ, ГГТ
- недоносеност, фетален дистрес, мъртворождане
- спонтанна резолуция след раждането
- ограничаване на мазнините, прием на мастноразтворими витамини и UDCA (облекчаващ ефект)
- в 45-70% се повтаря в следваща бременност



MDR3 дефицит и холелитиаза с ниско фосфолипидно съдържание (LPAC синдром)

➤ Проучване от 156 пациента с LPAC

- ABCB4 варианти при (51%) - 61 missense, 18 truncating - 16 двойно-алелни варианти
- Truncating мутациите са с ранно начало на симптомите
- Почти 50% от жените, имали бременност, са имали симптоми на ICP
- Билиарна цироза: 2 (хетерозиготна missense мутация: p.Thr175Ala ; p.Ser320 Phe)
- Интрахепатален холангиокарцином: 1 (splice мутация)
- Отличен отговор при лечение с UDCA (2/3)

Poupon et al, *Hepatology* 2013;58:1105-10

ICP

Table 1: Summary of studies comparing incidence/total fetal complications of intrahepatic cholestasis of pregnancy.

Source	Fetal complications			
	Fetuses delivery	Major/minor stained amniotic fluid	Respiratory distress syndrome	Intrauterine fetal death
Gomez et al. (2014) [15]	100%	100%	-	1.5%
	Stillbirth rate (OR) 4.48, 95% confidence interval (CI) 3.47-5.98			OR 3.85, 95% CI 1.29-7.23
Chakrin et al. (2009) [28]	33.3%	-	-	-
Zhou et al. (2004) [40]	-	-	28.6%	-
Lee et al. (2004) [21]	2.2% in mild ICP	10.3%-12.8%	-	-
Gilbert et al. (2004) [13]	2.2% in severe ICP	44% in severe ICP	-	0.4%
Balog et al. (2007) [25]	40-20%	-	-	-

*Severe ICP cases defined as TBA > 4.0 μmol/L, *Mild ICP defined as TBA 1.0-3.9 μmol/L, severe ICP defined as TBA > 4.0 μmol/L.

Simják P, et al. *J. Perinat. Med.* 2015;43(2):333-339

Пациенти с MDR3 дефицит

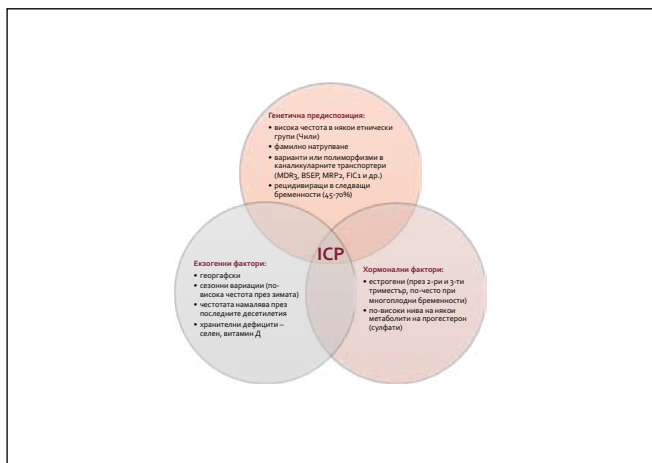
Клиника по детска гастроентерология гр. София

- **10 деца** (6 момчета и 4 момичета) с PFIC3/MDR3 дефицит
- Диагноза – 1-17 години; с първоначални симптоми – 5 месеца-14 години
- Всички са с хепатоспленомегалия, по-голямата част са със сърбеж (6/10)
- При проследяване 2 деца са със стабилна чернодробна функция, 5 деца – с прогресивно чернодробно заболяване, 3 деца са успешно трансплантирани
- Генетични методи – NGS и секвениране на *ABCB4* гена
- Описани са нови генетични варианти

Пациенти с MYO5B

Клиника по детска гастроентерология гр. София

- 2 деца (брата) с MYO5B PFIC



Генетична диагностика в България

- Секвениране по Sanger на hot-spots в гена *ABCB4* (екзони 6, 8, 9, 11, 15, 17 и техните интронни граници)
- Установени са нови мутации
- c.1175G>A (p.Gly392Glu)
- c.1769G>A (p.Arg590Gln)
- Next Generation Sequencing (NGS) за всичко описани в литературата мутации:
 - Targeted Exomes (Cholestasis Chip)
 - Whole Exome Sequencing (WES)
 - Whole Genome Sequencing (WGS)

ICP

Panel 1: Classification of liver diseases in pregnancy

- Pregnancy-related liver diseases
 - Hypertensive disorders of pregnancy
 - Preeclampsia and eclampsia
 - HELLP syndrome
 - Acute fatty liver of pregnancy
- Pregnancy-unrelated liver diseases
 - Cholestasis and portal hypertension
 - Hepatitis B and C
 - Autoimmune liver disease
 - Wilson's disease
- Liver disease co-incident with pregnancy
 - Viral hepatitis
 - Biliary disease
 - Budd-Chiari syndrome
 - Eisenmenger syndrome
 - Drug-induced hepatotoxicity

Table 2: Characteristic findings and diagnostic laboratory features of liver diseases related to pregnancy

ICP	Pre-eclampsia	HELLP	Acute fatty liver of pregnancy
ALT	0, 3	T 300-1000 U/L (ULN); T ALP (ULN) > 4-10	T 100-1000 U/L (ULN); T bile acids
ICP	0, 3, 3	T 300-1000 U/L (ULN); T ALP (ULN) > 4-10	T 100-1000 U/L (ULN); T bile acids
Pre-eclampsia	0, 3	T 300-1000 U/L (ULN); T ALP (ULN) > 4-10	T 100-1000 U/L (ULN); T bile acids
HELLP	0, 3	T 300-1000 U/L (ULN); T ALP (ULN) > 4-10	T 100-1000 U/L (ULN); T bile acids
HELLP	0, 3	T 300-1000 U/L (ULN); T ALP (ULN) > 4-10	T 100-1000 U/L (ULN); T bile acids

Joshi D, et al. *Lancet* 2010, 375(2):594-605

Causes of bile acid synthesis disorders due to single enzyme defects and cerebro-hepato-renal (Zellweger) syndrome

Gene	Enzyme	Gene	Enzyme	Gene	Enzyme
<i>AKR1D1</i>	AKR1D1	<i>AAAT</i>	AAAT	<i>CYP7A1</i>	CYP7A1
<i>CYP27A1</i>	CYP27A1	<i>DHCR7</i>	DHCR7	<i>SLC27A3</i>	SLC27A3

Causes of peroxisomal disorders including Zellweger spectrum disorders

Gene	Enzyme	Gene	Enzyme	Gene	Enzyme
<i>PEX1</i>	PEX1	<i>PEX3</i>	PEX3	<i>PEX5</i>	PEX5
<i>PEX7</i>	PEX7	<i>PEX10</i>	PEX10	<i>PEX12</i>	PEX12
<i>PEX14</i>	PEX14	<i>PEX16</i>	PEX16	<i>PEX19</i>	PEX19

Other genetic causes of cholestasis

Gene	Enzyme	Gene	Enzyme	Gene	Enzyme
<i>ABCB11</i>	ABCB11	<i>ABCC2</i>	ABCC2	<i>ABCG5</i>	ABCG5
<i>ALDOB</i>	ALDOB	<i>ATP9B1</i>	ATP9B1	<i>CFTR</i>	CFTR
<i>CLDN1</i>	CLDN1	<i>CCND2A</i>	CCND2A	<i>FAH</i>	FAH
<i>GPBAR1</i>	GPBAR1	<i>EHHA1</i>	EHHA1	<i>FXR1</i>	FXR1
<i>FXR1</i>	FXR1	<i>FXR2</i>	FXR2	<i>FXR3</i>	FXR3
<i>FXR3</i>	FXR3	<i>FXR4</i>	FXR4	<i>FXR5</i>	FXR5
<i>FXR5</i>	FXR5	<i>FXR6</i>	FXR6	<i>FXR7</i>	FXR7
<i>FXR7</i>	FXR7	<i>FXR8</i>	FXR8	<i>FXR9</i>	FXR9
<i>FXR9</i>	FXR9	<i>FXR10</i>	FXR10	<i>FXR11</i>	FXR11
<i>FXR11</i>	FXR11	<i>FXR12</i>	FXR12	<i>FXR13</i>	FXR13
<i>FXR13</i>	FXR13	<i>FXR14</i>	FXR14	<i>FXR15</i>	FXR15
<i>FXR15</i>	FXR15	<i>FXR16</i>	FXR16	<i>FXR17</i>	FXR17
<i>FXR17</i>	FXR17	<i>FXR18</i>	FXR18	<i>FXR19</i>	FXR19
<i>FXR19</i>	FXR19	<i>FXR20</i>	FXR20	<i>FXR21</i>	FXR21
<i>FXR21</i>	FXR21	<i>FXR22</i>	FXR22	<i>FXR23</i>	FXR23
<i>FXR23</i>	FXR23	<i>FXR24</i>	FXR24	<i>FXR25</i>	FXR25
<i>FXR25</i>	FXR25	<i>FXR26</i>	FXR26	<i>FXR27</i>	FXR27
<i>FXR27</i>	FXR27	<i>FXR28</i>	FXR28	<i>FXR29</i>	FXR29
<i>FXR29</i>	FXR29	<i>FXR30</i>	FXR30	<i>FXR31</i>	FXR31
<i>FXR31</i>	FXR31	<i>FXR32</i>	FXR32	<i>FXR33</i>	FXR33
<i>FXR33</i>	FXR33	<i>FXR34</i>	FXR34	<i>FXR35</i>	FXR35
<i>FXR35</i>	FXR35	<i>FXR36</i>	FXR36	<i>FXR37</i>	FXR37
<i>FXR37</i>	FXR37	<i>FXR38</i>	FXR38	<i>FXR39</i>	FXR39
<i>FXR39</i>	FXR39	<i>FXR40</i>	FXR40	<i>FXR41</i>	FXR41
<i>FXR41</i>	FXR41	<i>FXR42</i>	FXR42	<i>FXR43</i>	FXR43
<i>FXR43</i>	FXR43	<i>FXR44</i>	FXR44	<i>FXR45</i>	FXR45
<i>FXR45</i>	FXR45	<i>FXR46</i>	FXR46	<i>FXR47</i>	FXR47
<i>FXR47</i>	FXR47	<i>FXR48</i>	FXR48	<i>FXR49</i>	FXR49
<i>FXR49</i>	FXR49	<i>FXR50</i>	FXR50	<i>FXR51</i>	FXR51
<i>FXR51</i>	FXR51	<i>FXR52</i>	FXR52	<i>FXR53</i>	FXR53
<i>FXR53</i>	FXR53	<i>FXR54</i>	FXR54	<i>FXR55</i>	FXR55
<i>FXR55</i>	FXR55	<i>FXR56</i>	FXR56	<i>FXR57</i>	FXR57
<i>FXR57</i>	FXR57	<i>FXR58</i>	FXR58	<i>FXR59</i>	FXR59
<i>FXR59</i>	FXR59	<i>FXR60</i>	FXR60	<i>FXR61</i>	FXR61
<i>FXR61</i>	FXR61	<i>FXR62</i>	FXR62	<i>FXR63</i>	FXR63
<i>FXR63</i>	FXR63	<i>FXR64</i>	FXR64	<i>FXR65</i>	FXR65
<i>FXR65</i>	FXR65	<i>FXR66</i>	FXR66	<i>FXR67</i>	FXR67
<i>FXR67</i>	FXR67	<i>FXR68</i>	FXR68	<i>FXR69</i>	FXR69
<i>FXR69</i>	FXR69	<i>FXR70</i>	FXR70	<i>FXR71</i>	FXR71
<i>FXR71</i>	FXR71	<i>FXR72</i>	FXR72	<i>FXR73</i>	FXR73
<i>FXR73</i>	FXR73	<i>FXR74</i>	FXR74	<i>FXR75</i>	FXR75
<i>FXR75</i>	FXR75	<i>FXR76</i>	FXR76	<i>FXR77</i>	FXR77
<i>FXR77</i>	FXR77	<i>FXR78</i>	FXR78	<i>FXR79</i>	FXR79
<i>FXR79</i>	FXR79	<i>FXR80</i>	FXR80	<i>FXR81</i>	FXR81
<i>FXR81</i>	FXR81	<i>FXR82</i>	FXR82	<i>FXR83</i>	FXR83
<i>FXR83</i>	FXR83	<i>FXR84</i>	FXR84	<i>FXR85</i>	FXR85
<i>FXR85</i>	FXR85	<i>FXR86</i>	FXR86	<i>FXR87</i>	FXR87
<i>FXR87</i>	FXR87	<i>FXR88</i>	FXR88	<i>FXR89</i>	FXR89
<i>FXR89</i>	FXR89	<i>FXR90</i>	FXR90	<i>FXR91</i>	FXR91
<i>FXR91</i>	FXR91	<i>FXR92</i>	FXR92	<i>FXR93</i>	FXR93
<i>FXR93</i>	FXR93	<i>FXR94</i>	FXR94	<i>FXR95</i>	FXR95
<i>FXR95</i>	FXR95	<i>FXR96</i>	FXR96	<i>FXR97</i>	FXR97
<i>FXR97</i>	FXR97	<i>FXR98</i>	FXR98	<i>FXR99</i>	FXR99
<i>FXR99</i>	FXR99	<i>FXR100</i>	FXR100	<i>FXR101</i>	FXR101
<i>FXR101</i>	FXR101	<i>FXR102</i>	FXR102	<i>FXR103</i>	FXR103
<i>FXR103</i>	FXR103	<i>FXR104</i>	FXR104	<i>FXR105</i>	FXR105
<i>FXR105</i>	FXR105	<i>FXR106</i>	FXR106	<i>FXR107</i>	FXR107
<i>FXR107</i>	FXR107	<i>FXR108</i>	FXR108	<i>FXR109</i>	FXR109
<i>FXR109</i>	FXR109	<i>FXR110</i>	FXR110	<i>FXR111</i>	FXR111
<i>FXR111</i>	FXR111	<i>FXR112</i>	FXR112	<i>FXR113</i>	FXR113
<i>FXR113</i>	FXR113	<i>FXR114</i>	FXR114	<i>FXR115</i>	FXR115
<i>FXR115</i>	FXR115	<i>FXR116</i>	FXR116	<i>FXR117</i>	FXR117
<i>FXR117</i>	FXR117	<i>FXR118</i>	FXR118	<i>FXR119</i>	FXR119
<i>FXR119</i>	FXR119	<i>FXR120</i>	FXR120	<i>FXR121</i>	FXR121
<i>FXR121</i>	FXR121	<i>FXR122</i>	FXR122	<i>FXR123</i>	FXR123
<i>FXR123</i>	FXR123	<i>FXR124</i>	FXR124	<i>FXR125</i>	FXR125
<i>FXR125</i>	FXR125	<i>FXR126</i>	FXR126	<i>FXR127</i>	FXR127
<i>FXR127</i>	FXR127	<i>FXR128</i>	FXR128	<i>FXR129</i>	FXR129
<i>FXR129</i>	FXR129	<i>FXR130</i>	FXR130	<i>FXR131</i>	FXR131
<i>FXR131</i>	FXR131	<i>FXR132</i>	FXR132	<i>FXR133</i>	FXR133
<i>FXR133</i>	FXR133	<i>FXR134</i>	FXR134	<i>FXR135</i>	FXR135
<i>FXR135</i>	FXR135	<i>FXR136</i>	FXR136	<i>FXR137</i>	FXR137
<i>FXR137</i>	FXR137	<i>FXR138</i>	FXR138	<i>FXR139</i>	FXR139
<i>FXR139</i>	FXR139	<i>FXR140</i>	FXR140	<i>FXR141</i>	FXR141
<i>FXR141</i>	FXR141	<i>FXR142</i>	FXR142	<i>FXR143</i>	FXR143
<i>FXR143</i>	FXR143	<i>FXR144</i>	FXR144	<i>FXR145</i>	FXR145
<i>FXR145</i>	FXR145	<i>FXR146</i>	FXR146	<i>FXR147</i>	FXR147
<i>FXR147</i>	FXR147	<i>FXR148</i>	FXR148	<i>FXR149</i>	FXR149
<i>FXR149</i>	FXR149	<i>FXR150</i>	FXR150	<i>FXR151</i>	FXR151
<i>FXR151</i>	FXR151	<i>FXR152</i>	FXR152	<i>FXR153</i>	FXR153
<i>FXR153</i>	FXR153	<i>FXR154</i>	FXR154	<i>FXR155</i>	FXR155
<i>FXR155</i>	FXR155	<i>FXR156</i>	FXR156	<i>FXR157</i>	FXR157
<i>FXR157</i>	FXR157	<i>FXR158</i>	FXR158	<i>FXR159</i>	FXR159
<i>FXR159</i>	FXR159	<i>FXR160</i>	FXR160	<i>FXR161</i>	FXR161
<i>FXR161</i>	FXR161	<i>FXR162</i>	FXR162	<i>FXR163</i>	FXR163
<i>FXR163</i>	FXR163	<i>FXR164</i>	FXR164	<i>FXR165</i>	FXR165
<i>FXR165</i>	FXR165	<i>FXR166</i>	FXR166	<i>FXR167</i>	FXR167
<i>FXR167</i>	FXR167	<i>FXR168</i>	FXR168	<i>FXR169</i>	FXR169
<i>FXR169</i>	FXR169	<i>FXR170</i>	FXR170	<i>FXR171</i>	FXR171
<i>FXR171</i>	FXR171	<i>FXR172</i>	FXR172	<i>FXR173</i>	FXR173
<i>FXR173</i>	FXR173	<i>FXR174</i>	FXR174	<i>FXR175</i>	FXR175
<i>FXR175</i>	FXR175	<i>FXR176</i>	FXR176	<i>FXR177</i>	FXR177
<i>FXR177</i>	FXR177	<i>FXR178</i>	FXR178	<i>FXR179</i>	FXR179
<i>FXR179</i>	FXR179	<i>FXR180</i>	FXR180	<i>FXR181</i>	FXR181
<i>FXR181</i>	FXR181	<i>FXR182</i>	FXR182	<i>FXR183</i>	FXR183
<i>FXR183</i>	FXR183	<i>FXR184</i>	FXR184	<i>FXR185</i>	FXR185
<i>FXR185</i>	FXR185	<i>FXR186</i>	FXR186	<i>FXR187</i>	FXR187
<i>FXR187</i>	FXR187	<i>FXR188</i>	FXR188	<i>FXR189</i>	FXR189
<i>FXR189</i>	FXR189	<i>FXR190</i>	FXR190	<i>FXR191</i>	FXR191
<i>FXR191</i>	FXR191	<i>FXR192</i>	FXR192	<i>FXR193</i>	FXR193
<i>FXR193</i>	FXR193	<i>FXR194</i>	FXR194	<i>FXR195</i>	FXR195
<i>FXR195</i>	FXR195	<i>FXR196</i>	FXR196	<i>FXR197</i>	FXR197
<i>FXR197</i>	FXR197	<i>FXR198</i>	FXR198	<i>FXR199</i>	FXR199
<i>FXR199</i>	FXR199	<i>FXR200</i>	FXR200	<i>FXR201</i>	FXR201
<i>FXR201</i>	FXR201	<i>FXR202</i>	FXR202	<i>FXR203</i>	FXR203
<i>FXR203</i>	FXR203	<i>FXR204</i>	FXR204	<i>FXR205</i>	FXR205
<i>FXR205</i>	FXR205	<i>FXR206</i>	FXR206	<i>FXR207</i>	FXR207
<i>FXR207</i>	FXR207	<i>FXR208</i>	FXR208	<i>FXR209</i>	FXR209
<i>FXR209</i>	FXR209	<i>FXR210</i>	FXR210		

Нови възможности за лечение на PFIC

- Odevixibat – селективен инхибитор на илеалния транспортер за жлъчни киселини, регистриран в FDA и EMA (2021)
- Maralixibat – инхибитор на натрий-зависимия транспортер за жлъчни киселини, очаква одобрение

RESPECT Key Results

	Placebo n=22	Odevixibat n=42	P value
Proportion of patients achieving remission	36.4%	59.5%	0.030
Clinically meaningful improvement in pruritus score	36.4%	42.9%	0.019
Remission without bile acid reduction	0%	33.3%	0.009
Adverse events or serious adverse events	23%	21.4%	0.999
Low rate of drug-related diarrhea/urgent bowel movements	0%	0%	---

Благодаря за вниманието!

Заклучение

- Описват се все повече генни дефекти, свързани с развитие на PFIC
- След изключване на билиарна атрезия при кърмачета с холестаза, следва да се имат предвид генетичните панели за холестаза с описаните заболявания
- В България вече е възможно бързо и достъпно генетично потвърждаване и ранно диагностициране на тежките случаи при деца с PFIC и насочване за лечение към специализиран център
- Необходим е мултидисциплинарен подход при грижите за бременни с ICP – акушер-гинеколози, гастроентеролози, педиатри, генетици

НОВИ БИОМАРКЕРИ ЗА ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗА НА СИСТЕМЕН ЛУПУС ЕРИТЕМАТОДЕС

Мариела Генева-Попова

БИОМАРКЕРИ - ЗНАЧЕНИЕ

Постоянно нарастващата наличност на биологични измервания създаде необходимост от правилно определяне на биомаркерите и тяхното използване.

Според FDA-NIH Biomarker Working Group биомаркерите са „определена характеристика, която се измерва като индикатор за нормални биологични процеси, патогенни процеси или реакции на експозиция или намеса“

УВОД

Системният лупус еритематодес е аутоимунно заболяване на съединителната тъкан, характеризиращо се със засягане на множество таргентни органи и увеличена смъртност.

СЛЕ засяга по-често женският пол (съотношението жени:мъже е приблизително 9:1), с пик на заболяемост между 20 и 40 годишна възраст

Натрупването на имунологични конфликти е критична стъпка в прогресията на СЛЕ.



КОМПЛЕМЕНТ

Изследването на нивото на комплемента и неговите фракции е рутинно в ревматологичните практики, тъй като откриването на негови компоненти в тъканите се използва за оценка на отлагането на имунния комплекс в целевите органи.

Намалената концентрация на компоненти на комплемента в кръвта е силно свързана с активно заболяване и предсказва появата на пристъпи.

Ниските нива на серумен комплемент 3 (C3) и C4 са включени в критериите за класификация, разработени от EULAR и ACR.

Повече информация може да бъде получена с помощта на функционални тестове, които изследват цялата каскада на комплемента. Бързото разпадане на тези продукти е основната пречка за тяхното откриване, но за преодоляването му се предлагат нови подходи, включително оценка на клетъчно свързани продукти на комплемента.

ОЦЕНЯВАНЕТО НА БОЛЕН СЪС СЛЕ ВКЛЮЧВА 5 СЪПКИ:

1. Поставяне на диагноза,
2. Оценка на степента и вида на засягане на различните органи и системи или стадирание на болестта чрез SLICC/ACR Damage Index,
3. Оценка на активността на заболяването чрез различни индекси за активност, като най-разпространен и достъпен за приложение в клиничната практика е т.нар. SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Index),
4. Прещенка на вероятната прогноза на болестта и тежестта ѝ,
5. Избор на терапия.

Всяка една от тези стъпки е важна както за пациента, така и за лекуващия ревматолог, който трябва своевременно да се ориентира в субективните оплаквания, клинични резултати и достъпните имунологични изследвания за да предложи адекватно лечение, което да намали кумулативните увреждания и прогнозата на болния.

КОМПЛЕМЕНТ

Според Kalunian и съавтори (2012 г), откриването на нивата на **C4d в еритроцитите** и **В клетките** (свързани с клетъчни продукти за активиране на комплемента - СВ-CAP) е чувствителен тест за диагностика и проследяване на пациенти със СЛЕ.

2020 г Ramsey-Goldman и сътрудници доказват, че СВ-CAP може да предвиди еволюция до класифицируем СЛЕ при пациенти, при които се подозира заболяването, но критериите за ACR все още не са изпълнени.

БИОМАРКЕРИ - СЪЩНОСТ

В помощ на диагностиката, мониториране на терапията и прогнозата на болния са създадени множество биомаркери, които успешно се използват последните години .

Биомаркерите са биомолекули, които се откриват в кръвта, други телесни течности (напр. урина) или в тъканите, които или само с тяхното присъствие, или в комбинация с други симптоми, могат да индикират появата или прогнозата на СЛЕ.

Биомаркерите се използват успешно за скринингова диагноза, прогнозиране и мониторинг на терапията. Те са от решаващо значение в научните изследвания и клиничната практика



КОМПЛЕМЕНТ

iC3b е продукт от разграждането на C3b и отразява активирането на комплемента по класическия, лектиновия и алтернативния път. Неговият полуживот в серума (90 минути) е достатъчно дълъг, за да позволи откриването, но достатъчно кратък, за да отразява текущото активиране на комплемента.

Неговата оценка, изразена като съотношение на iC3b в кръвта към серумните нива на C3, е предложена като полезен инструмент за анализ на активирането на комплемента в серумите .



СЕРУМНИ БИОМАРКЕРИ

Последните години се доказва, че по-голямата част от пациентите със СЛЕ се характеризират с повишена експресия на IFN-регулirани гени от тип I,

Голям брой човешки гени, до 10%, са под контрол на IFN тип I; гените, регулирани от IFN от тип I и тип II, се припокриват широко, поради което се приема, че те допринасят за регулиране на генната експресия при болните със СЛЕ.

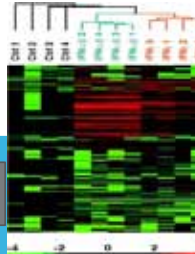


PROC. NATL. ACAD. SCI., U.S.A. 2003 MAR 4; 100(5): 2610-2615.
IMMUNOLOGY
INTERFERON-INDUCIBLE GENE EXPRESSION SIGNATURE IN PERIPHERAL BLOOD CELLS OF PATIENTS WITH SEVERE LUPUS
EMILY C. BAECHELER И СЪБАТ.

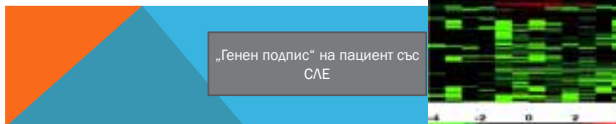
50% от изследваните пациенти с тежък лупус притежават нерегулирана експресия на гени индуцирани от IFN сигналия път.

Наличието на тези гени, които авторите наричат «Генен подпис» служи като маркер за по-тежко заболяване, включващо бъбречно, хематопоеитично и неврологично засягане

Авторите заключават, че този «Генен подпис» идентифицира пациенти, чието лечение трябва да е насочено към блокиране на IFN сигнален път



„Генен подпис“ на пациент със СЛЕ



ЗАЩО Е НЕОБХОДИМО ДА СЕ БЛОКИРА IFN СИГНАЛЕН ПЪТ ПРИ БОЛНИ СЪС СЛЕ

Интерферон сигнален път тип I стимулират пролиферацията и диференциацията на В-лимфоцитите в антитело-секретиращи плазмощити и диференциацията на незрели моноцити в антиген-презентиращи дендритни клетки.

Дендритни клетки са способни да активират автореактивни лимфоцити и да промотират продукцията на автоантитела.

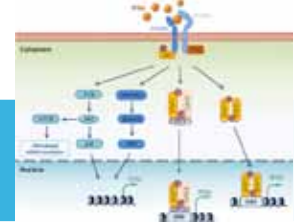
Неадекватната продукция на IFN и/или неспособността да се потиснат ефектите от активацията на сигналия път могат да иницирират верига на положителна обратна връзка, което води до персистиране на автоимунния отговор



ЗАЩО Е НЕОБХОДИМО ДА СЕ БЛОКИРА IFN СИГНАЛЕН ПЪТ ПРИ БОЛНИ СЪС СЛЕ

IFN-α сигнален път тип I индуцира производството на В lymphocyte stimulator (BLyS), като по този начин спомага диференциацията на В-клетките

IFN-α сигнален път тип I стимулира превключването на имуноглобулинови класове с краен резултат генериране на потенциално патогенни автоантитела



2006 г. - Jason W. Bauer и сътр. за първи път се отбелязват, че «При болни със СЛЕ има повишените серумни нива на интерферон-регулirани хемокини»

Според авторите силно нарушени хемокинови градиенти могат да допринесат за промяна на автоимунитета, наблюдавана при болните със СЛЕ.

«Нивата на серумните хемокини могат да служат като удобни биомаркери за оценка на активността на заболяването»

«Elevated Serum Levels of Interferon-Regulated Chemokines Are Biomarkers for Active Human Systemic Lupus Erythematosus»

Jason W. Bauer¹, Emily C. Baechler¹, Michelle Petri², Frank M. Behrens³, Diana Crawford¹, Ward A. Ortmann¹, Karl J. Espe¹, Wentian LIS¹, Dhevalkumar D. Patel⁴, Peter K. Gregersen³, Timothy W. Behrens^{1,2}

- 1 Center for Immunology, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, Minnesota, United States of America,
- 2 Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, United States of America,
- 3 North Shore Long Island Jewish Research Institute, Manhasset, New York, United States of America,
- 4 Thurston Arthritis Research Center, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina, United States of America



Изучаването на INF сигнален път може да се осъществи индиректно чрез изучаването на синтезираните под негово влияние хемокини

=

хемокините се образуват под влияние на INF сигнален път



2018 г. - потвърждават специфичен IFN «генен почерк» на увеличена транскрипционна активност на селектирани IFN-индуцируеми гени при голям брой пациенти със СЛЕ

Kerry A Casey и съавт, 2018 г. – доказват, че блокирането на рецептора на интерферон тип I коригира вродени и адаптивни имунни нарушения при болни със СЛЕ

Riggs et al. (2018 г) - публикува резултати от разработен хуманизиран интерферонов рецепторен антагонист (анифролумаб) и доказва терепевтичния му ефект върху болестната активност при СЛЕ



ЗНАЧЕНИЕ НА ХЕМОКИНИТЕ

IFN тип I стимулираното производство на хемокини води до неадекватно рекрутиране на автореактивни лимфоцити в местата на възпаление.

Системното повишаване на нивата и неадекватния брой хемокиновите рецептори за тях върху повърхността на активирани лимфоцити, води до загуба на нормални защитни механизми на лимфоцитите и впоследствие развитие на мащабен имуен отговор.

И въпреки че точният механизъм е неизвестен, IFN-регулirаните хемокини могат да бъдат маркери за подлежащата патофизиология при СЛЕ



IFN ТИП I СИГНАЛНИЯ ПЪТ СТИМУЛИРА ПРОИЗВОДСТВО НА ХЕМОКИНИ

Хемокините - малки цитокини.

Име - от способността да индуцират хемотаксис у разположени в близост таргетни клетки (хемотаксични цитокини).

Размери - 8-10 кДа, имат 4 цистеинови остатъка, упражняват ефекта си посредством взаимодействие с G-рецептори, наречени хемокинови рецептори, които се намират на съответните клетки-мишени.

Видове 1. **1.про-инфламаторни** - индуцират се по време на имуен отговор, като насочват клетките на имунната система към мястото на патологичния процес
 2. **хомеостатични** - участват в контрола на миграцията на клетки по време на нормалните процеси на развитие на тъканите.



CONNELLY ET AL. (2018 ГОДИНА)

- Повишението в активността на IFN тип I сигналната система е асоциирано с увеличение и на SLEDAI, като тази взаимозависимост остава значима при мултивариационен анализ, вземащ под внимание други променливи, свързани с болестната активност.
- пациентите в групата с висок и стойности на хемокини имат по-високи стойности на маркерите за активност на заболяването, проследявани във времето, включително по-висок AMS (Adjusted Mean SLEDAI), понижени нива на комплемента и по-високи стойности на anti-dsDNA автоантителата
- Bauer et al. - пациенти с високи концентрации на IFN-индуцираните хемокини на изходната визита са по-уязвими от обостряне в рамките на следващата една година

ABSTRACT NUMBER: 642
 Serum Concentrations Of Type I Interferon-Regulated Chemokines Are Associated With Disease Activity In Systemic Lupus Erythematosus
 Eric F. Morand, Kathryn Connelly and Alberta Y. Hoi, Centre for Inflammatory Diseases, Monash University, Melbourne, Australia
 Meeting:

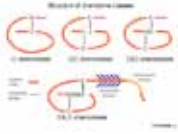
ТИПОВЕ ХЕМОКИНИ

1. **СС хемокини (β хемокини)** - имат 2 съседни цистеина на близо до аминокрупа в края на молекулата, най-малко 27 члена и се означават се като CC chemokine ligands (CCL)-1 до -28, индуцират миграцията на моноцитите, НК и дендритните клетки.

Моноцит хемоатрактантния протеин-1 (MCP-1 или CCL2) индуцира преминаването на моноцитите от циркулация в околните тъкани, където те стават тъканни макрофаги

2. **СХС хемокини (α-хемокини)** - имат две N-крайни цистеинови групи, 17 различни СХС хемокина

- специфично индуцират миграцията на неутрофилите и могат да бъдат хемоатрактанти за лимфоцити, като взаимодействат с хемокиновите рецептори - CXCR1 и CXCR2.



CXCL10, GALECTIN-9 И SIGLEC-1

Хемокинят CXCL10 присъства при повишени нива в серумите на болни със СЛЕ и в засегнатата тъкан и има значение при набирането на CXCR3+ ефекторни, Т-клетки на паметта, НК клетки и плазмени клетки до възпалителни места.

Сред регулираните от IFN хемокини, CXCL10 има най-висока корелация с активността на заболяването и най-добрата предсказваща способност за обостряне на болестта .



ТИПОВЕ ХЕМОКИНИ

3. **С хемокини (γ хемокини)** - притежават само два цистеинови остатъка, установени са 2 хемокина от тази група - XCL1 (lymphotactin-α) и XCL2 (lymphotactin-β), привличат Т-клетъчни прекурсори към тимуса.

4. **СХЗС хемокини (δ хемокини)** - имат 3 аминокиселини между двата N-крайни цистеина. Единственият хемокин, установен досега от тази група е СХЗС 1 (фракталкин). Свързват се за повърхността на клетките, които го секретират. Мембранната форма осигурява здраво свързване на левкоцитите към активирани ендотелни клетки, които го експресират и секретират.



CXCL10, GALECTIN-9 И SIGLEC-1

Серумните нива на Galectin-9, бета-галактозид-свързващ лектин, отразяват увреждането на органите и само активността на заболяването .

Галектин-9 се открива и в цереброспиналната течност, което предполага потенциална употреба на лектина при диагностицирането на засягане на ЦНС (13)

Според Rose и съавтори, SIGLEC-1 е IFN-регулиран мембранен протеин, участващ в клетъчната адхезия към сиалилирани патогени; тя се експресира на повърхността на клетки с миелоиден произход и се открива и в серума, където се предполага, че по-високи концентрации са свързани с повишена честота на бъбречни усложнения, но не и с индекс на активност болестта .

Хемокинови рецептори

19 хемокинови рецептори, семейството на G-белтъчните рецептори. След взаимодействие със специфичния

хемокинов лиганд, хемокиновият рецептор задейства калциева сигнализация (приток на вътреклетъчен Ca²⁺).

Това води до каскада от събития, включително хемотаксис. Хемокиновите рецептори се разделят на класове, които отговарят на 4те субфамии от хемокини, които свързват: СХС, СС, СХЗС и ХС хемокинови рецептори.



СЕМЕЙСТВО НА IL-1

Основен индуктор на IFN тип II е IL-18, цитокин от семейство IL-1, който е широко изследван при СЛЕ и е предложен като биомаркер на оценка на активността на заболяването .

Въпреки свърхпроизводството на разтворим инхибитор IL-18 свързващ протеин (IL-18BP), нивата на IL-18 и свободните IL-18 се повишават и корелират с индексите на активността на заболяването, както и с други серологични маркери (anti-dsDNA и титри на антитела срещу С1q, нива на комплемента).

Сред IL-1 семейството цитокини и рецептори, разтворимата форма на ST2 / IL-1 рецептор 4 (IL-1R4) наскоро беше предложена като нов биомаркер в оценка на активността на СЛЕ.

СЕМЕЙСТВО НА IL-1

ST2 / IL-1R4 медира IL-33 сигнализиране; разтворимата форма на рецептора предотвратява взаимодействието на IL-33 с мембрания рецептор.

Разтворимите нива на IL (sIL)-1R4 са повишени при активен СЛЕ и силно корелират с индекса на активност на заболяването и с нивата на анти-dsDNA и анти-C1q антитела. Когато диагностичната стойност на sIL-1R4 се оценява директно чрез многовариантен анализ, sIL-1R4 е подобен на anti-dsDNA и IL-18BP за идентифицирането на пациенти с активен нефрит и е най-подходящата променлива при разграничаването на активни от неактивни пациенти.



УРИННИ БИОМАРКЕРИ

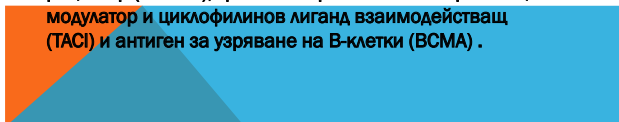
Нивата на CCL2 в урината представляват чувствителен индикатор за бъбречен ангажиране при СЛЕ, предсказващ неговата тежест и отговор на лечението. ССR2, рецептор на хемокина, се експресира при по-висока плътност в циркулиращите моноцити, отколкото в бъбречно инфилтриращите моноцити, които се екскретират с урината. Тъй като комплексът хемокин / рецептор бързо се интернализира, ниската рецепторна експресия вероятно се дължи на високата концентрация на CCL2. По този начин наличните данни предполагат, че ССR2 е основният рецептор, участващ в набирането на моноцити в бъбреците.



СЕМЕЙСТВО BAFF

IFN от тип I и тип II регулират експресията и секрецията на цитокини и рецептори от семейството на активизиращия фактор на В-клетките (BAFF), които играят основна роля в развитието, диференциацията и оцеляването на В-клетките.

Семейството BAFF, член на суперсемейството на TNF, включва два лиганда, BAFF и индуциращ пролиферацията лиганд (APRIL), и три рецептора, BAFF рецептор (BAFF-R), трансмембранен активатор и калциев модулатор и циклофилинов лиганд взаимодействащ (TACI) и антиген за узряване на В-клетки (BCMA).



РОЛЯ НА VCAM-1 ПРИ ЛУПУСЕН НЕФРИТ

При лупусен нефрит експресията на молекула 1 на съдова клетъчна адхезия (VCAM-1) е регулирана в гломерулни епителни клетки, мезангиум, проксимални тубуларни клетки.

Активираният левкоцитен САМ (ALCAM) също се свърхекспресира върху макрофаги и гломерулни ендотели.

VCAM-1 и ALCAM в урината са повишени при активен лупусен нефрит и така могат да разграничат активното бъбречно засягане от неактивното.

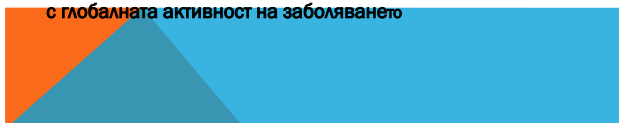
Уринарните цитокини с потвърдена роля при оценката на лупусния нефрит са BAFF, APRIL и TWEAK. Като се има предвид ролята на семейството BAFF при СЛЕ, не е изненадващо, че BAFF и APRIL се откриват при повишени нива при активен нефрит.



СЕМЕЙСТВО BAFF

Активизиращия фактор на В-клетките (BAFF) взаимодейства с BAFF-R, TACI и BCMA с намаляващ афинитет; APRIL може да взаимодейства само с TACI и BCMA. Трите рецептора се експресират по специфичен за подгрупа начин, започвайки с BAFF-R в преходни В клетки, последвани от TACI в маргиналната зона и превключени В-паметови лимфоцити чрез BCMA в плазмените клетки.

Нивата на BAFF са подробно изследвани при болни със СЛЕ, като се отчитат повишени им серумни нива, свързани със серологичната активност повече, отколкото с глобалната активност на заболяването



ЛИПОКАЛИН ПРИ ЛУПУСЕН НЕФРИТ

Друг уринен биомаркер е липокалинът, който е свързан с неутрофила желатиназа в урината (NGAL).

NGAL, който се регулира в присъщите бъбречни клетки в отговор на остро увреждане, усилва локалното възпаление и индуцира апоптоза на мезангиалните и тубуларните клетки.

При пациенти със лупусен нефрит е доказано, че нивата на NGAL в урината са повишени и могат да се използват като традиционните биомаркери за оценка на активността на лупуса.

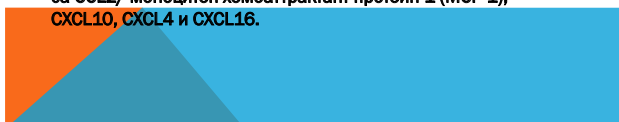


УРИННИ БИОМАРКЕРИ

Увреждането на бъбреците оказва голямо влияние върху смъртността при СЛЕ. Бъбречната биопсия все още представлява златния стандарт, но активно се търсят неинвазивни инструменти за измерване на активността на бъбречното засягане при СЛЕ.

Цитокините и хемокините се произвеждат локално чрез инфилтриране на възпалителни клетки и могат лесно да бъдат открити в урината.

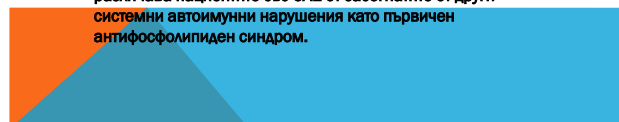
Сред възпалителните хемокини, които медира левкоцитна инфилтрация и играят важна роля за прогресията на нефрита са CCL2/ моноцитен хемоатрактант протеин-1 (MCP-1), CXCL10, CXCL4 и CXCL16.



ЛИМФОЦИТНИ СУБПОПУЛАЦИИ

Фенотипът на лимфоцитите е предложен като възможен биомаркер за оценка на активността на СЛЕ. В-клетъчното диференциране е основно нарушено при СЛЕ и в периферната кръв се откриват увеличен брой плазмобласти (CD19^{lo} CD20⁻ CD27^{hi} CD38^{hi}) и преходни В-клетки (CD24^{hi} CD38^{hi}).

Регулаторните Т-клетки също се променят при СЛЕ. Редица CD4⁺ Foxp3⁺ клетки, предимно тимусни, с променлива експресия на CD25, са с увеличен брой при болни с активен СЛЕ. Увеличение на провоспалителните Th17 клетки се наблюдава и в периферната кръв и съотношението Treg / Th17 изглежда различава пациентите със СЛЕ от засегнатите от други системни автоимунни нарушения като първичен антифосфолипиден синдром.



МИКРО-РНК

Бъдещето на биомаркерите при СЛЕ не може да не разгледа генетични и епигенетични фактори; по-специално, нараства интересът към микроРНК, чиято роля като патогенен фактор и биомаркер в диагностиката, проследяването и наблюдението на терапията за СЛЕ е широко препоръчвана.



ПОЛЗА ОТ ИЗСЛЕДВАНЕ НА БИОМАРКЕРИ ПРИ ЛУПУС

Нивата на хемокини и клиничните лабораторни тестове (например анти-dsDNA, серумни допълнения и ESR) показват подобни корелации с активността на СЛЕ

Анализите доказват, че промяната в нивата на хемокините значително надвишава значението на клиничните лабораторни тестове

По този начин нивата на хемокини могат да бъдат клинично полезни като обективен индикатор за активността на заболяването и имат потенциала да участват при вземането на терапевтични решения.

Измерването на IFN-регулираните хемокини може потенциално да служи като заместваща крайна точка за оценка на ефективността на лечение при SLE

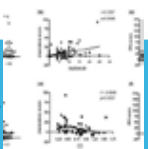
ПОЛЗА ОТ ИЗСЛЕДВАНЕ НА БИОМАРКЕРИ ПРИ ЛУПУС

Маркерите, които обвързват активността на интерфероновата система с болестната активност при лупус могат да бъдат от полза при селектирането на пациенти, подходящи за лечение с лекарствени средства, потискащи IFN тип I сигналия път.

Кой е маркера, отразяващ активността на IFN тип I?

Нивото на **CCL2/CXCL10/CCL19** (за разлика от IFN генния профил) корелира не само с интерфероновата активност, а също и с флукуациите в болестната активност,

Изследването би било от полза при стратифицирането на пациенти и мониторирането на отговора към лечението.



ЛИТЕРАТУРА

Cline MK. Interferon pathway activation in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep*. 2005;16:463-468. doi: 10.1007/s11926-005-0063-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Prathe CF, Black RL, Friedman RM, Wispoff JR, Vliet A. Systemic lupus erythematosus: presence in human serum of an unusual acid-labile nucleotide. *Science*. 1962;136:428-429. doi: 10.1126/science.136.3504.428. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Karouzou T, Faller E, Steiner CW, Dalgic K, Kutz A, Binder N, Rapp A, Scharer G, Schneider C, Smolek J, Ahriger M. Activation of the interferon-gamma signaling pathway in systemic lupus erythematosus peripheral blood mononuclear cells. *Arthritis Rheum*. 2002;45:462-471. doi: 10.1002/art.10446. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Bauer JW, Baschler EC, Peiri M, Gattorna FM, Cavallaro D, Costantini MK, Espe RL, Li W, Patel DD, Groganov PK, Behrens TW. Elevated serum levels of interferon-regulated chemokines are biomarkers for active human systemic lupus erythematosus. *PLoS Med*. 2006;16:e491. doi: 10.1371/journal.pmed.0030491. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Bauer JW, Peiri M, Battalio RA, Kouchik T, Wilson J, Stathiy C, Panoskalts-Mortari A, Groganov PK, Behrens TW, Baschler EC. Interferon-regulated chemokines as biomarkers of systemic lupus erythematosus disease activity: a validation study. *Arthritis Rheum*. 2009;16:3098-3107. doi: 10.1002/art.24803. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Xia M, Sun Z. Recent developments in CDK2 antagonists. *Expert Opin Ther Pat*. 2009;19:295-303. doi: 10.1517/13543770902755129. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Loetscher P, Brass N, Messli E, Moser B. Lymphocyte-specific chemokine receptor CXCR3: regulation, chemokine binding and gene localization. *Eur J Immunol*. 1998;28:3996-3998. doi: 10.1002/1522-274X(199812)28:12<3996::AID-IMMU3996>3.0.CO;2-2W. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Wang Y, Scialano GJ, Washburner KE, Sletten M, Meisler A, Stansh M, Digharty S, Gould SL, Springer MS, Dufourin JA. Binding and functional properties of recombinant and endogenous CXCR3 chemokine receptors. *J Biol Chem*. 1998;273:18288-18291. doi: 10.1074/jbc.273.29.18288. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Han C, Li Z, Wang H, Luo L, Yu Z. Differential effects of gamma-interferon on ST2 signaling pathway activation and IR-10/CCL2 expression in RAW264.7 cells. *Infect Immun*. 2005;73:800-805. doi: 10.1093/infdis/jni101. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Corbelli A, Satoh M, Chan EKL. MicroRNAs and autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2012;16:686-691. doi: 10.1016/j.coi.2012.07.011. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Corbelli A, Yoo B, Dominguez-Gonzalez PR, Nishio MA, Satoh M, Chan EKL. MicroRNAs in systemic rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:229. doi: 10.1186/ar3377. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

ИЗВОДИ ОТ НАШИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

1. Нивата на MCP-1 / CCL2 са достоверно по-високи при пациенти със ревматологични заболявания в сравнение със здравите контролни лица
2. Нивата на MCP-1 / CCL2 са достоверно по-високи при пациенти със СЛЕ и хематологичен синдром, отколкото при пациенти със СЛЕ без панцитопения.
3. MCP-1/CCL2 отразява възпалителна активност на СЛЕ, което предполага, че може да се използва като диагностичен маркер и за мониториране за терапевтичния отговор при пациенти с хематологични отклонения при СЛЕ.



НАУЧНА СЕСИЯ 8

- ▶ **Подобряване на грижата за пациенти с адrenalна криза в спешната помощ**
В. Добрева

- ▶ **Подобряване на грижата за пациенти с адrenalна криза в спешната помощ**
Д. Кателиева

- ▶ **Пътят на пациента**
Г. Костов

ПОДОБРЯВАНЕ НА ГРИЖАТА ЗА ПАЦИЕНТИ С АДРЕНАЛНА КРИЗА В СПЕШНАТА ПОМОЩ

Ваня Добрева

Как достигнаха те до пациентите?



Какъв е проблемът?

Липса на информираност за състоянието адренална/надбъбречна / недостатъчност сред работещите в системата за спешна медицинска помощ.

Кампания в медиите

Гривните, обозначаващи редки заболявания - много полезни при спешните случаи

Тази инициатива ориентира медиците в какви случаи задължително да бъдат извадени пострадалите, посочва д-р Катялина



Медицински бижута



Изготвяне на информационни материали

- 1. Информационен клип
 - 2. Материали за лекари и пациенти
- www.pituitary-bg.com



Спешни карти по образец на Европейското дружество по ендокринология



Какво предстои?

- 1. Информирани на спешните медици
- 2. Снабдяване на всички пациенти с медицински бижута и спешни карти
- 3. Хидрокортизон !!!
- 4. Обучение на пациенти

Как може да се свържете с нас?

[АСОЦИАЦИЯ ХИПОФИЗА](#)

www.pituitary-bg.com



Благодарим на

Tellus international

WAPO

Novartis

Adrenalls .eu

ПОДОБРЯВАНЕ НА ГРИЖАТА ЗА ПАЦИЕНТИ С АДРЕНАЛНА КРИЗА В СПЕШНАТА ПОМОЩ

Десислава Кателиева



3. Какво провокира адренална криза при тези пациенти?

- остра инфекция;
- травма;
- хирургична процедура;
- спиране на приема на медикаменти;
- недиагностицирана адренална недостатъчност;



Как диагностицираме в условия на спешност пациентите с нарушения на съзнание, дишане и циркулация ?

1. Анамнеза от близки и свидетели, ако има такива;
2. Медицинска документация, ако има такава;
3. Приемани медикаменти, ако има такива;
4. Медицински карти, верижки или колиета в пациента;
5. Медицински преглед



4. Какви оплаквания има пациентът с адренална криза? Неспецифични, срещани и при други животозастрашаващи заболявания

- Мускулна слабост
- Хипотония
- Загуба на телго
- Гадене, повръщане
- Анорексия
- Фебрилитет
- Нарушение в съзнанието до кома
- Гърчове
- Хиперпигментации – палмарна повърхност, цикатрикси, гениталии, гингиви
- “Глад за сол”



Защо е трудно да се разпознае адреналната криза от спешните медици?

1. Етиопатогенеза

- Остро настъпило, животозастрашаващо състояние, предизвикано от недостатъчност на адренокортикални хормони (кортизол и/или алдостерон) на фона на предшестваща или новопоявила се адренална недостатъчност;
- Доказва се с лабораторни изследвания в определени лаборатории;

2. Епидемиологията

- Рядко състояние в детска възраст, но с 5кратно по-висок риск от смъртност при деца;
- Рядко срещано при възрастни пациенти, основно като усложнение на придружаващи заболявания, довели до адренална недостатъчност;
- Засяга еднакво и двата пола



5. При медицинския преглед установяваме

- ДЕХИДРАТАЦИЯ
- ХИПОТОНИЯ
- ХИПОГЛИКЕМИЯ
- ХИПОКАЛИЕМИЯ
- ШОК



2. При кои пациенти да предполагаме адренална криза ?

- Пациенти с заместително лечение при доказана адренална недостатъчност: вродена надбъбречна хипоплазия, панхипопитуитаризъм, оперативно лечение на хипофиза, автоимунни полиендокринни синдроми (тип 1 ЗД, хипотиреоидизъм);
- Пациенти спрели системно лечение с кортикостероиди: бронхиална астма, ревматоидни системни заболявания, трансплантирани болни, онкоболни на химиотерапия;
- Пациенти с недоказана адренална недостатъчност и неспецифични симптоми;



6. Усложнения при напреднала адренална криза

- Шок
- Гърчове
- Кома
- ОБН
- Аритмии
- Смърт



Диференциална диагноза

- Хипогликемия;
- Остър хипопитуитаризъм;
- Анорексия невроза;
- ОХК;
- Хиперкалциемия, хиперкалиемия, хипонатриемия;
- Хипотиреоидизъм;
- Метаболитна ацидоза;
- Инфекция на пикочните пътища
- и др.



Диагнозата не може да се разпознае в условия на спешност ако :

- Липсва анамнеза-пациентът е неконтактен, сам;
- Липсва медицинска документация-ако не е диагностициран с адренална недостатъчност или просто не съхранява медицинска документация;
- Липсва информация за провеждано лечение;
- Липсва възможност за лабораторни изследвания;



Целта ни е своевременна диагностика на адреналната криза при спешност за да :

- лекуваме етиологично, а не симптоматично;
- хоспитализираме болния на правилното място -в болница в която има ендокринология, лаборатория и образна диагностика;



Изходът е :

-по-добра информираност на спешните медици;

Сдружения НАРСМП и Хипофиза разпечатахме и разпространихме информационни плакати до спешните медици в 196 филиала на спешна помощ и 36 спешни отделения в областни и университетски болници;

-осигуряване на пациентите с медицински карти и бижута, информиращи ни за диагнозата;

Сдружение Хипофиза изработи и разпространи медицински карти и бижута сред пациентите с хронична адренална недостатъчност;

ПЪТЯТ НА ПАЦИЕНТА

Георги Костов

надлежно
проследяване



НАВРЕМЕННА
ДИАГНОСТИКА



ИЗВИНЕ
ТЕЧЕВИО
ТЕГЧИХ



СЪВРЕМЕННА
ТЕРАПИЯ



НАУЧНА СЕСИЯ 9

Кръгла маса на тема

„Опазване на имунното здраве в Република България – тактика за реализация”

1. Решения на работната имунологична среща от 29.04.2021 г.
„Политики за опазване на имунното здраве“ – Quo vadis?
Е. Наумова
2. Национална програма за имунно здраве (в подкрепа на редките и групи имуномедицирани заболявания) – идеи за реализация.
Е. Наумова
3. Програма за имунологично проследяване на ваксинационния статус на населението в Р България – мотиви и основни стратегически насоки.
М. Мурджева, М. Николова
4. Предложения за регистриране на заместителни терапии при вторични имунни дефицити и реимбурсиране на високо-специализирани имунологични изследвания от НЗОК в помощ на редките и групи имуномедицирани болести.
Сн. Михайлова-Кандиларова

5. Дискусия

Модератори:

проф. Мариана Мурджева

проф. Елисавета Наумова

проф. Мария Николова

доц. Снежина Михайлова-Кандиларова

ПРОЕКТ НА НАЦИОНАЛНА ПРОГРАМА ЗА ПРОСЛЕДЯВАНЕТО НА ПОСТВАКСИНАЛНИЯ И ПОСТЕКСПОЗИЦИОННИЯ ИМУНЕН ОТГОВОР СРЕЩУ КОВИД-19 И ДРУГИ ВАКСИНОПРЕДОТВРАТИМИ ИНФЕКЦИИ

Мариана Мурджева, Мария Николова

Основания за провеждане на проучването:

- Задължително проследяване на ефективността на задължителните ваксини в РБългария и тези срещу COVID-19, както и на постекспозиционния имунитет срещу COVID-19 чрез определяне създадения имунитет като комплекс от маркери за ефекта от ваксинирането.
- За определяне на ефективността на постваксинния имунитет се предвижда да бъдат изследвани представителен брой лица, имунизирани с ваксини, използвани у нас, а за COVID-19 – и на преболедували.
- Събраните данни ще послужат за оценка на силата и продължителността на постваксиналния и постекспозиционния имунитет и ще дадат възможност за вземане на оперативни управленчески решения, подпомагане на надзора и контрола на инфекциите в страната, вкл. COVID-19 в страната, базирани на обективни факти.

Медицински ползи от определяне на постваксиналния и постекспозиционен имунитет срещу COVID-19

- ще се получат обективни данни за специфичността и силата на имунния отговор, неговата продължителност на базата на имунологичната памет и идентифициране на корелатите на защитата от повторно инфекциране на имунизирани;
- ще се предоставят ясни доказателства за постваксиналния и постекспозиционния имунитет (краткотраен и дълготраен), който предпазва не само ваксинираните и преболедувалите, но и намалява вероятността ваксинираното лице да предаде инфекцията на други, неимунизирани лица.
- ще се установи продължителността на постваксиналния и постекспозиционния имунитет (имунна памет) и евентуалната необходимост от повторна имунизация.

Медицински ползи от определяне на постваксиналния и постекспозиционен имунитет срещу COVID-19

- ще се развие капацитет за мониторинг на ефикасността и на други имунизационни програми, като се създаде необходимата организация за рационалното използване на наличните материалната база и човешки ресурси в страната.
- определяне на коефициента на епидемиологична ефективност (E) при ваксинираната кохорта (E= бр. ваксинирани лица – бр. заболели сред ваксинираните) / ваксинираните
- в допълнение двугодишният период на наблюдение може да бъде оценен като ранен постимунизационен период с очакване на пълно проявление на ефекта на ваксината при постигнато ваксинално покритие на населението. Това би дало възможност, използвайки официалните данни за страната да се направи сравнителна оценка на настъпилите промени в динамиката на епидемичния процес на заболяването, базирано на индикатори за комплексен анализ на риска (заболеваемост, смъртност, тип разпространение и други).
- Планираното проучване ще подпомогне комплексната оценка за възможността епидемичния процес при COVID-19 да се повлиява от приложението на ефективна ваксина като трайнодействаща причина.

Социални и психологически ползи от определяне на постваксиналния и постекспозиционен имунитет срещу COVID-19

- проучванията върху ефективността от ваксинацията ще допринесат за намаляване на социалните и психологическите последици от COVID-19 епидемията върху населението.
- информираността на обществото за наличието на имунитет след имунизация ще убеди населението за ползата от ваксините и ще доведе до увеличаване на броя на ваксинираните. Това ще допринесе да се създаде достатъчен колективен имунитет, който ще намали значително заболяемостта от COVID-19 и ще облекчи тежестта върху здравните системи и конкретно върху болниците, като ще даде възможност ресурсите да се използват и за лечение на други социално-значими болести.

Възрастови групи, мониторинг и методи

- Постваксинационният и постекспозиционен мониторинг по своята същност е двугодишно лонгитудинално имунологично и епидемиологично проучване, включващо извадка от ваксинирани и преболедували лица (поне по 1 000 души), стратифицирани по възраст и пол.
- Тестовите за постваксинационен имунитет ще се извършват непосредствено преди ваксинацията (нулево време), при поставяне на втората ваксина (21-28 ден в зависимост от използваната ваксина) и след това на 2, 6, 12 и 24 месеца.
- Тестовите за постекспозиционен имунитет ще се извършват на 30 ден след първите симптоми на боледуване и след това на 2, 6, 12 и 24 месеца.

Възрастови групи, мониторинг и методи

- **Възрастови групи:**
 - 18 до 35 години
 - 36 до 65 години
 - над 66 години
- **Материали за изследване:**
 - Серум и плазма – за антитела
 - Клетки (лимфоцити) от периферна кръв – за Т- и В- клетъчен имунитет

Възрастови групи, дизайн и методи

- Събиране и биобанкиране на кръвни проби от участниците в изследването
- Определяне на количеството на специфични анти SARS-Cov-2 RBD антитела в серума чрез ELISA
- Качествено определяне на наличието на неутрализиращи специфични анти SARS-Cov-2 RBD антитела в серума чрез блокираща ELISA и CLIA
- Определяне на нивото на клетъчния имунитет чрез изследване на специфичните Т-клетки с IGRA
- Определяне на нивото на имунната памет за хуморален имунитет срещу SARS-Cov-2, чрез изследване на специфичните паметни В клетки с B-ELISpot
- Определяне на нивото на имунната памет за клетъчен имунитет срещу SARS-Cov-2 чрез изследване на специфичните паметни Т-клетки с флоуцитометрия

Възрастови групи, дизайн и методи

- Разработване на Карти за епидемиологично наблюдение и проучване на ваксинираните и преболедувалите, обособени в няколко панела (демографски данни; оценка на риска; здравно състояние – базови заболявания и прием на медикаменти; възникване на симптоми на респираторна/коронавирусна инфекция и начини за тяхната верификация).
- Разработване на Карта за проследяване на нежелани постваксинални реакции, базирани на продуктовата характеристика на използваните препарати и стандартни протоколи на СЗО.
- Демографските характеристики и други начални данни ще бъдат представени с помощта на дескриптивната статистика според разпределението им в извадката (с или без нормално разпределение) и по вида им (количествени или качествени). Възрастта ще бъде определена по датата на информираното съгласно посоченото ЕГН, закръглена надолу до най-близкото цяло число. Анализът на крайните точки на антителата ще бъде обобщен чрез дескриптивна статистика.

Предложения за решение на кръглата маса

- Да се подготви разработването на Национална програма за проследяване на постваксиналния и постекспозиционния имунен отговор срещу КОВИД-19 и други ваксинапредотвратими инфекции
Отг: ЕКС по имунопрофилактика, ЕС по кл. имунология и БАКИ
Срок: 30.11.2021 г.
- Да се внесе предложение за одобрение и финансиране на програмата от МЗ
• Отг: ЕКС по имунопрофилактика
• Срок: 15.12.2021 г.

Ръководство и изпълнение на програмата

- **Ръководство и координация** - за координиране на дейностите на програмата министърът на здравеопазването назначава Национален координатор.
- **Националният координатор** отговаря за изпълнението на дейностите по програмата.
- **Изпълнители:** Медицински университет- Пловдив, УМБАЛ „Александровска“-София, НЦЗПБ-София, МУ-Варна, МУ-Плевен и МФ на Тракийски Университет-Стара Загора, Столично РЗИ, РЗИ-Пловдив, РЗИ-Варна и РЗИ-Стара Загора.
- **Партньори:** университетски лечебни заведения.
- **Контрол от:** Експертния консултативен съвет по имунопрофилактика при МЗ.
- **Бюджет на програмата:**
 - За извършване на оценка на специфичността и силата на имунния отговор, неговата продължителност след имунизация с ваксини срещу COVID-19 в продължение на 2 години ще е необходим бюджет по определени категории и периоди.

ПРЕДЛОЖЕНИЯ ЗА РЕГИСТРИРАНЕ НА ЗАМЕСТИТЕЛНИ ТЕРАПИИ ПРИ ВТОРИЧНИ ИМУННИ ДЕФИЦИТИ И РЕИМБУРСИРАНЕ НА ВИСОКО-СПЕЦИАЛИЗИРАНИ ИМУНОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ ОТ НЗОК В ПОМОЩ НА РЕДКИТЕ И ДРУГИ ИМУНОМЕДИИРАНИ БОЛЕСТИ

Снежина Михайлова-Кангиларова

Вторичните имунодефицитни състояния (ВИД) представляват нарушения на хуморалния и/или клетъчно-свързания имунитет с разнообразна етиология и настъпват по различни механизми.

Защо са толкова важни?

- 20 пъти по-чести от първичните
- Хиподиагностика
- Недостатъчно лечение
- Броят на пациентите **нараства** все повече нови терапии поддържащи терапии увеличена продължителност на живота

Причини за развитие на вторични имунодефицити

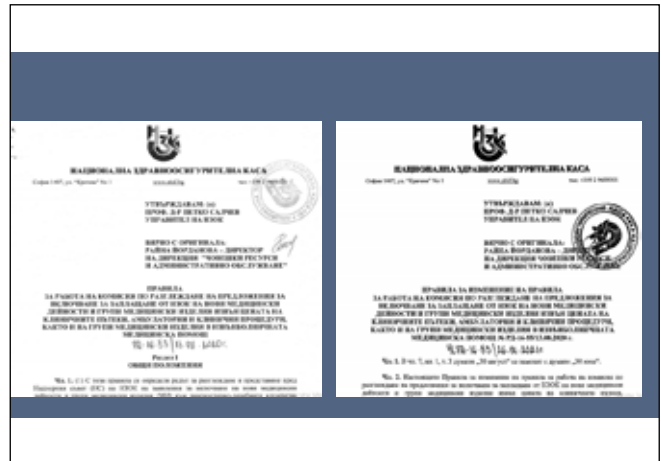
След вирусни инфекции	Идиопатични
генетични дефекти, различни от ПИД	новобудувани/псевдонно
Метаболитни нарушения	лекотилно
Хемоглобинопатии	Хронични заболявания на бъбреците
Хронични инфекции	Хранителен дефицит
Системни със загуба на белтъци (ентеропатия, тежки изгаряния)	Имуносупресивни терапии/трансплантации
Лекарства	Лъчетерапия
	Спленектомия
	Травма

Понастоящем

- За лечение на пациентите с имунодефицит се прилагат КП 110 и АП 33.
- (АП 38 е административна и се използва за болничните комисии)

За да може да се заплаща лечението на пациенти с вторичен имуно дефицит е необходимо:

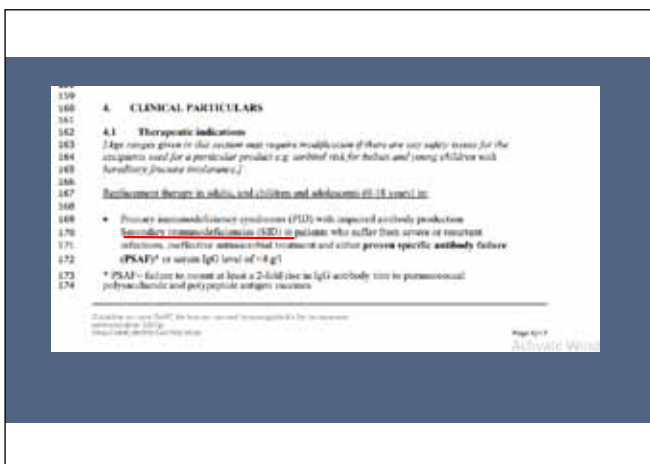
- 1. Да се включи съответното МКБ в СПИСЪК НА ЗАБОЛЯВАНИЯТА, ЗА ЧИЕТО ДОМАШНО ЛЕЧЕНИЕ НА ТЕРИТОРИЯТА НА СТРАНАТА НЗОК ЗАПЛАЩА НАПЪЛНО ИЛИ ЧАСТИЧНО ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, МЕДИЦИНСКИ ИЗДЕЛИЯ И ДИЕТИЧНИ ХРАНИ ЗА СПЕЦИАЛНИ МЕДИЦИНСКИ ЦЕЛИ, утвърден с Решение № РД-НС-04-12 от 10.02.2016 г (доп. и изм. с Решение № РД-НС-04-9 от 26.01.2018 г., доп. и изм. с Решение № РД-НС-04-18 от 11.03.2019 г., доп. и изм. с РЕШЕНИЕ № РД-НС-04-113 от 23 ноември 2020 г. на Надзорния съвет на НЗОК.
- За да се включи нов МКБ код и да се допълнят АП 33 и КП 110 е необходимо да се подаде искане към НЗОК, което да отговаря на изискванията, посочени в Правилата, приети със заповед РД-16-55/13.08.2020.
- Комисията, която оценява постъпилите предложения излиза със становище **до 20 септември**.
- Новите показания се одобряват от Надзорния съвет на НЗОК.



2. Лекарствените продуктите, които ще се използват за лечение на новите показания трябва да получат одобрение от Националния съвет по цени и реимбурсиране и да се впишат в ПЛС. Тази част се извършва от заинтересуваните производители. Новите показания се заплащат от НЗОК от януари следващата година. (освен в случаите с Ковид)
3. НРД / респективно КП и АП/ могат да се изменят при необходимост или по желание на някоя от страните – чл. 54 ал. 10 от ЗЗО. В случая страна по договора е БЛС.

Промените в НРД влизат в сила от януари следващата година чл. 55 (1) от ЗЗО.

- Използването на човешки имуноглобулини за лечение на ВИД се реимбурсира в Хърватия, Сърбия, Босна, Македония, Албания.
- Издадени са нови насоки на ниво ЕС-ЕМА, където се подчертава значението на имуноглобулините при лечението на ВИД.



Подкожни имуноглобулинови препарати

Терапевтични показания

Заместителна терапия при възрастни, деца и юноши (0-18 години)

- Синдроми на първичен имунодефицит (ПИД) с нарушена продукция на антитела
- Хипогаммаглобулинемия и повтарящи се бактериални инфекции при пациенти с хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ), при която профилактиката с антибиотици е неуспешна или са противопоказана.
- Хипогаммаглобулинемия и повтарящи се бактериални инфекции при пациенти с множествен миелом (ММ).
- Хипогаммаглобулинемия при пациенти преди и след аллогенна трансплантация на хемопоетични стволови клетки (HSCT).



Научна сесия 9

Кръгла маса на тема „Опазване на имунното здраве в Република България – тактика за реализация“

Предложения за регистриране на заместителни терапии при вторични имунни дефицити и реимбурсиране на високо-специализирани имунологични изследвания от НЗОК в помощ на редките и други имуномедирирани болести.

Доц. д-р Снежина Михайлова Кандилрова
ККИ, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД

Инициатива за осъществяване на специални изследвания и лечение на редките болести

ПОСТЕРНА СЕСИЯ

12-та Национална конференция за редки болести и лекарства сираци, 10–11 септември 2021 г., Пловдив

ГРЕШКАТА В НАШИТЕ ГЕНИ“ ДАЛИ Е САМО ЗАРАДИ НЕЯ?

Я. АНДОНОВА¹, Н. ЯНЕВА², В. ПАПОЧИЕВА³, М.БАЙЧЕВА⁴, Д. МИТЕВА³, В. ИСАЕВ³, Ю. ПРОЕВСКА⁵, Т. СТРАТЕВА⁶, А. САВОВ², П.ПЕРЕЛОВСКА³, Г.ПЕТРОВА³

¹Медицински факултет, МУ София, гр. София

²Национална генетична лаборатория, СБАЛАГ „Майчин дом“, гр.София; Катедра по акушерство и гинекология, Медицински факултет, МУ София, гр. София

³Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Александровска“, Катедра по педиатрия, Медицински университет - София, България

⁴Клиника по гастроентерология, СБАЛДБ „проф. Иван Митев“, гр. София, Катедра по педиатрия, Медицински Факултет, МУ-София, гр. София

⁵Клиника по микробиология, УМБАЛ „Александровска“, гр. София; Катедра по медицинска микробиология, Медицински факултет, МУ София, гр. София

⁶Катедра по медицинска микробиология, Медицински факултет, МУ София, гр. София



ВЪВЕДЕНИЕ

Муковисцидозата (МВ) е комплексно аутозомно-рецесивно заболяване, при което специфичен йонен канал (CFTR) напълно или частично е блокиран. Нарушената функция на канала засяга йонния обмен, което се отразява на дихателната и храносмилателната система, под формата на нарушен мукоцилиарен клирънс, задух, чести респираторни инфекции, малабсорбция вследствие на екзокринна, а с прогресия на заболяването и ендокринна панкреасна недостатъчност, чернодробно засягане и други. Терапията включва редовни инхалации с хипертоничен физиологичен разтвор и бронходилататори, субституция с панкреасни ензими и мастноразтворими витамини, дихателна рехабилитация и при нужда - антибиотици. При някои пациенти това означава над 40 хапчета и над 3 часа небулизационни и физиотерапевтични сесии дневно.



В продължение на много години МВ се изучава като класическо моногенно аутозомно рецесивно заболяване, за което не са открити гени модификатори. Би могло да се предположи, че пациентите с еднакви мутации биха имали сходна клинична картина и съдба.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ 1

Момиче, от семейство с нисък социален статус, с по-малък брат

Фамилно обременено за астма и PFIC3

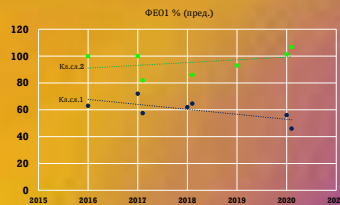
Диагностицирано на 4 месечна възраст поради протрахирана пневмония и невяреене

на 6-годишна възраст



на 9-годишна възраст

Pseudomonas aeruginosa



чернодробно засягане

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ 2

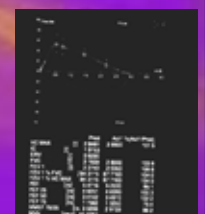
Фамилно необременено (починала по-малка сестра в ранна кърмаческа възраст без диагноза)

Диагностицирана на 2-месечна възраст (хронична влажна кашлица и невяреене)

на 7-годишна възраст



на 9-годишна възраст



НЕРЕДОВНА ДИХАТЕЛНА РЕХАБИЛИТАЦИЯ

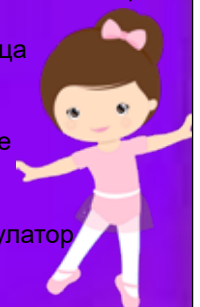
Венозни антибиотици на 2-3 месеца
НФГБ
Нередовен прием на витамини
Неправилно хранене

Ноември 2020 – обсъждане за CFTRмодулятор (но е с цирроза +ПХ!)
Оценка за трансплантация (черен дроб и бял дроб)
Категоричен отказ от чужбина
май 2021 – ex.letalis

НЕРЕДОВНА ДИХАТЕЛНА РЕХАБИЛИТАЦИЯ, НО АКТИВНО СПОРТУВА

Венозни антибиотици 6-12 месеца
НФГБ + Аспергилус
Нередовен прием на витамини
Пълноценно и правилно хранене

От ноември 2020 на CFTR-модулятор



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дори и с еднакви мутации, поставени в подобна семейна среда за клиничния ход на заболяването огромно значение има и как семейството ще се справи с МВ и ще провежда системното лечение.

12-та Национална конференция за редки болести и лекарства сираци, 10–11 септември 2021 г., Пловдив

ИМИТАТОРКАТА МАСТОЦИТОЗА – РЯДКО ПОЗНАВАНА ПРИ ДЕЦАТА

П. КОСТОВА¹, М СТАЕВСКА², М ШАХИД³, С ВАСИЛЕВА³, П. ПЕРЕНОВСКА¹, Г. ПЕТРОВА¹

¹Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Александровска“, Катедра по педиатрия, Медицински университет - София, България

²Клиника по клинична алергология, УМБАЛ „Александровска“, гр. София; Катедра в Клиничен център по алергология, Медицински факултет, МУ- София, гр. София

³Клиника по дерматология и венерология, УМБАЛ „Александровска“, гр. София; Катедра по дерматология и венерология, Медицински Факултет, МУ – София

Като мастоцитоза се отбелязва хетерогенна група от заболявания, характеризиращи се с аномална клонална експанзия и натрупване на мастоцити в кожата и / или други органи. Съобразно клиничната изява разделяме кожна и системна мастоцитоза.



СРАВНЕНИЕ МЕЖДУ КОЖНА И СИСТЕМНА МАСТОЦИТОЗА ВЪЗ ОСНОВА НА КЛИНИЧНИТЕ ПРОЯВИ



Представяме клиничен случай на момче на 1 год. и 4 месеца, при което на **4-месечна възраст** след тежка алергична реакция е диагностицирано със солитарен мастоцитом, потвърден чрез биопсия.

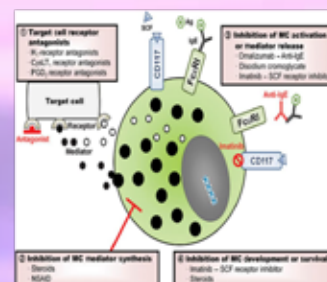
Мастоцитомът е налице още при раждането, но до 4-месец, не е бил уточнен точно какво е, независимо от няколко консултации с лекар.

Периодично мястото почервява и след това за по-малко от 2 часа се е появява мехур, изпълнен с течност, който в рамките на 24 часа се пука и оставя рана. Факторите които предизвикват подобни реакции са по-топла вана, удар или търкане на мастоцитома.

При пациента се доказват повишени нива на хистамин и серумна триптаза.

Генетичен маркер KIT D816V в кръвта е отрицателен. Въпреки антихистаминовите препарати той продължава да прави реакции.

Терапията при заболяването е консервативна и помага за облекчение на симптомите. Пациентите трябва да се съветват да избягват агенти които биха могли да провокират освобождаване на медиатори от гранулите на мастоцитите. Системни кортикостероиди може да бъдат прилагани само в специфични състояния на много тежко засягане на кожата. Системна PUVA-терапия е за случаите на рефрактерна на останалите методи на лечение при възрастни и никога при деца.



Заболяването се среща рядко при децата и е предимно с кожни прояви. Тези деца обаче подлежат на интердисциплинарно проследяване поради риска от проява на системно засягане.

РЯДЪК СЛУЧАЙ НА CONE – ROD ДИСТРОФИЯ

Е. Мермеслиева, Клиника по офталмология, УБ „Лозенец“, МФ при СУ „Св. Климент Охридски“, София

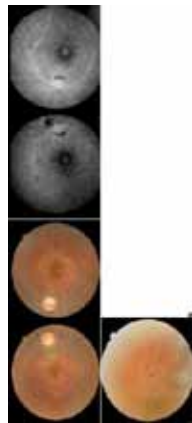
Въведение: Наследствените ретинални дистрофии са клинично и генетично хетерогенна група заболявания, които се характеризират със засягане на ретината, най-често комплексът ретинен пигментен епител (РПЕ) – фоторецептори и водят до значително засягане на зрителната функция като нарушават анатомията и функцията на ретината.

Cone-rod дистрофията (КРД) са хетерогенна група наследствени заболявания, при които конусчетата се засягат по-рано и по-тежко от пръчиците. С напредване на процеса се засягат и пръчиците. Прогнозата е намаляване на централното зрение, засягане на цветното зрение, наличие на централни и периферни скотоми и намалена амплитуда в началото на фотопичния, а по-късно и на скотопичния отговор при фулфилд електроретинография (фФЕРГ), като скотопичният отговор остава по-съхранен. При някои пациенти с КРД могат да се наблюдават и съдови и пигментни промени в отделни периферни участъци на ретината, характерни за rod cone дистрофията (РКД). В тези случаи е трудно да се определи дали това е КР или РК дистрофия. Водещ фактор са началните симптоми на пациента, наред с това е КР или РК дистрофия, наред с това е по-съхранен при ЕРГ.

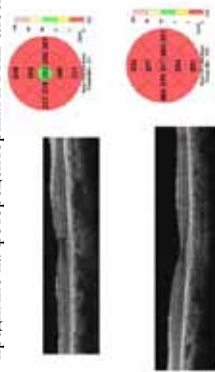
Цел: Да се представи клиничен случай на cone-rod дистрофия, потвърден клинично, електрофизиологично и генетично.

Материал и методи: На 26-годишна жена е извършен пълен офталмологичен преглед, включващ фундоскопия, фФЕРГ и мултифокална електроретинография (мФЕРГ), компютърна периметрия, изследване на цветно зрение и зрителна острота, оптична кохерентна томография (ОСТ) и флуоресцентна ангиография (ФА), чрез които се поставя клиничната диагноза, потвърдена и генетично.

Резултати: Клиничната находка включва постепена загуба на зрение, забелязана от около 2 години, фотобоя, нарушено цветно зрение. Пациентката беше изследвана в три офталмологични центъра, където и е поставена диагноза болест на Шаргард. Не са и известни родственници с подобни оплаквания. Най-добре коригираната и зрителна острота е 0.3 (logMar ETDRS) или 20/40 Snellen еквивалент на двете очи. В очното дъно се наблюдават леко по-бледи папили, умерено стеснени ретинални съдове и единични пигментни струлувания периферно в двете очи и в близост до диска на зрителния нерв в дясно око, както и жълтеникава оцветка на макулата двустранно. На ФА се демонстрира генерализирано изтъняване на РПЕ периферно и хиперфлуоресценция в центъра на макулата в двете очи (фиг. 1).



Фиг. 1 Цветна фотография на очно дъно (заден сегмент и периферия) и ФА



Фиг. 2. ОСТ на дясно и ляво око

На фФЕРГ, която регистрира разделно генерализиран отговор на пръчиците и конусчетата, се установява силно намален фотопичен отговор с абнормна конфигурация и намалена амплитуда и пролонгирана латентност. Скотопичният отговор е също патологичен, въпреки че е по-съхранен от фотопичния (фиг. 4).

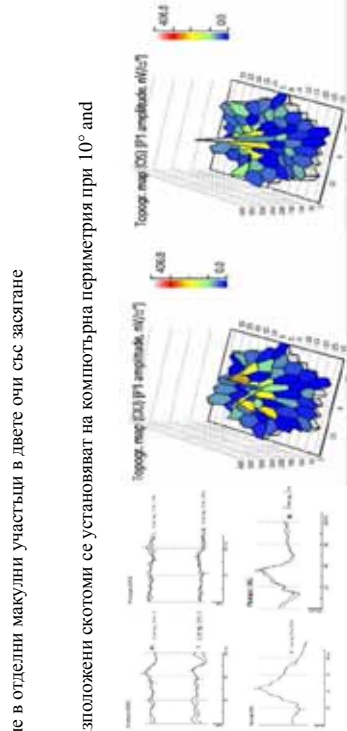
На мФЕРГ, която позволява да се регистрират локализиранни увреди, се установява по-ниска функционална активност на конусчетата в макулата на двете очи, по-тежко в дясно око, но се установяват промени и периферно, което кореспондира с промените във фотопичния и скотопичния отговор при фФЕРГ (фиг. 5).

На мФЕРГ, която позволява да се регистрират локализиранни увреди, се установява по-ниска функционална активност на конусчетата в макулата на двете очи, по-тежко в дясно око, но се установяват промени и периферно, което кореспондира с промените във фотопичния и скотопичния отговор при фФЕРГ (фиг. 5).

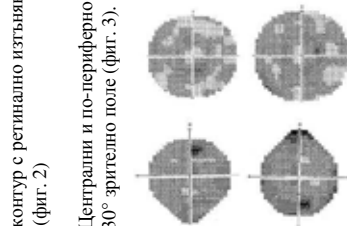
Дискусия: Представяме случай на КРД, първоначално диагностициран като болест на Шаргард и fundus flavimaculatus. Но след по-задълбочен анализ на резултатите, клиничната диагноза се променя на КРД, тъй като във фундуса наред с промените в макулата, се установяват и оксидни пигментни промени периферно, умерено стеснени ретинални съдове и малко по-бледи папили, което е по-типично за дисфункция на пръчиците. На периметрия се установяват централни, но и по-периферни скотоми. Електрофизиологичните изследвания установяват генерализирано тежко засягане на конусчетата функция, но и намалена функционална активност на пръчиците при скотопична стимулация – и двете нетипични за наследствените макуларни дистрофии, към които принадлежи и болестта на Шаргард, а характерни за КРД. При мФЕРГ се установява намалена активност на конусчетата и пръчиците, характерна за наследствените КРД, което ги различава от макуларните, при които се наблюдава локализирана увреда на конусчетата в централната ретина. Правилната диагноза е от особена важност за терапевтичното поведение – при пациентите с болест на Шаргард трябва да се избягва локализацията на макуларното на липофусцини във фовеата. Прецизната диагноза е особено важна и за избора на потенциална нова генетична терапия.

Заключение: Обстойното клинично, електрофизиологично и генетично изследване на пациентите с редки наследствени дистрофии на ретината е от съществено значение за правилната диагноза и избора на терапевтично поведение.

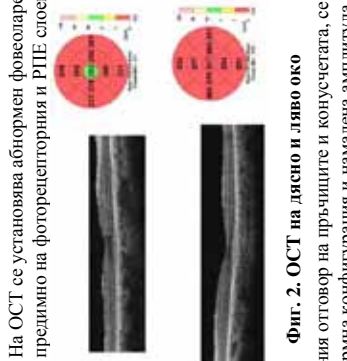
References: AMD Retina and Vitreous Basis and clinical science course 2017-2018, 2017/80-216, Fishman GA, Birch DG, Holder GE, Vignelli MG. Electrophysiology testing in disorders of the retinopathic nerve and visual pathway 2nd ed. The Foundation of The American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology monographs. 2010;34-118. Noel NL, Macdonald IM, RPILand inherited photoreceptor disease: A review. Survey of Ophthalmol. 2020;65(6):725-739. Burgoyne T, Meschede JP, Burden JJ, Bailey M, Seabra MC, Fitter CE. Rod disc renewal occurs by egression of the ciliary plasma membrane that makes cadherin-based contacts with the inner segment. Proc Natl Acad Sci USA. 2015;112(62):15922-15927. Arno G, Hall S, Carss K, Dev-Borrmann A, Chakarova C, Vajkowska K, van den Born LJ, Robson AG, Holder GE, Michaelides M et al. Reevaluation of the Retinal Dystrophy Due to Recessive Alleles of RGR With the Discovery of a Cis-Acting Mutation in CDHR1 [published correction appears in Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017;58(2):923.



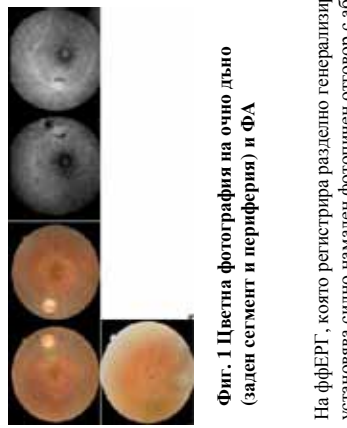
Фиг. 4. ФФЕРГ на пациента (първия ред) и здрав индивид (втория ред).



Фиг. 5. МФЕРГ на пациента



Фиг. 3. Компютърна периметрия на дясно око и ляво око при 30° и 10° зрително поле.



Фиг. 2. ОСТ на дясно и ляво око

Лангерхансовоклетъчна хистиоцитоза при комплексна аутоимунна патология придружена с хронични инфекции – литературен преглед и клиничен случай
д-р Гургина Стоянова, д.м. - началник на Гастроентерологично отделение при ПЕТА МБАЛ “Княгиня Клементина” – София

Хистиоцитозите са разнородна група болести и включва три групи :лангерхансова, непагерхансова и малигнена.Лангерхансовоклетъчната хистиоцитоза е патологично състояние, което съответства аутоимунна патология с неадекватен имунен отговор с възможно засягане на една или повече вътрешноорганни системи.В прегледа на съвременното състояние на проблема е разгледан спектърът от проблеми, които поставя това рядко заболяване и начина по който се подхожда за тяхното третиране.Представен е клиничен случай на лангерхансова хистиоцитоза в отделението по гастроентерология през месец юни 2021година. Въз основа на изложеното от литературата и клиничния комплексен диагностично-терапевтичен процес са направени изводи за подхода при рядкото заболяване.

Въведение

Хистиоцитът е вид бяла кръвна клетка, принадлежаща към имунната система. Намира се на много места в организма, основно – костен мозък, кръв, кожа, черен дроб, лимфни възли и слезка.Функцията на хистиоцитите е свързана с защита срещу инфекции и елиминиране на чужди тела.Хистиоцитарните нарушения са класифицирани според произхода на клетките през 1987 година, като през 1997 година критериите са ревизирани и са съобразени с биологичното поведение на клетките.Днес тези нарушения са разделени в две големи групи – с вариабилно биологично поведение и злокачествени.

Клиничен случай -представяне

Представен е клиничен случай на пациентката Р.И.Т. на 66 години: Неясен болково-диспептичен корем и анемичен синдром, на фона на дългогодишен серопозитивен ревматоиден артрит, аутоимунен тиреоидит, хронична микотична и стафилококова инфекция.По време на клиничния престой бе установен фолиев и В12 дефицит, периферна лимфоаденомегалия с лимфедем на победрици и кожен петехиален обрив.От изследвания са намерени хронични промени, без проявяване в белодробния и сърдечно-съдов статус, фекален калпротектин 164 (норма до 80), квантиферон ТВ голд тест отрицателен, HIV и Васерман тест, вирусни хепатитни маркери – отрицателни. Започната бе антибиотична и антимикотична терапия (по микробиологично изследване с чувствителност), на фона на хепатопротективна терапия и заместителна - В12 и фолиева терапия.Извършена бе биопсия на ингвинален лимфен възел с хистологично и имунохистохимично изследване с данни за Лангерхансовоклетъчна хистиоцитоза с експресия на CD1a, S100 и CD 68. Болната се подобри, анемичният синдром бе преодолян, при отзвучаване на оплаквания и лимф аденомегалия. Предстои клинично наблюдение с контрол на органично засягане и генетично изследване за BRAF V600E мутация.Дискусияно влиза **рядко съчетание на комплекс от аутоимунно засягане (тиреоидит и В12 анемия) с Лангерхансова хистиоцитоза, серопозитивен ревматоиден полиартрит** В литературата са описани форми на хистиоцитоза с артритни прояви, но при имунологично негативни тестове.

Хистиоцитарни нарушения, класификации и патогенетични механизми на Лангерхансова хистиоцитоза

Хистиоцитарните нарушения са прекарсифицирани в пет групи: (1)Лангерхансово свързани (2)ожно-лигавични (3)малигнени хистиоцитози (4)болест на Rosai-Dorfman (5)Хемофатоцитна лимфохистиоцитоза и макрофагало-активиран синдром Лангерхансовите хистиоцити са описани през 1868 година от Paul Langerhans. Разположени са в кожата, мукозни мембрани, лимфни възли, тимус и слезка и имат защитна функция.Патогенезата на Лангерхансовата хистиоцитоза е неизвестна. Възможна е Лангерхансовоклетъчна пролиферация индуцирана чрез вирусна инфекция. Дискутира се реактивна генеза на болестния процес(спонтанни ремисии, производство на цитокини и сравнително добра преживяемост) или неопластична (инфилтрати от аберантни клетки, възможен латентен изход, моноклонални пролиферации и ракови-базиран терапевтични схеми).Установени са и геномни промени със съвместен RAF/MEK/ERK път на увреда, което говори за роля на имунната дисфункция в патогенезата на Лангерхансовата хистиоцитоза.

Лечението на ЛХ се свежда до дозирано приложение на кортикостероиди, различни схеми на химиотерапия (цитотоксични препарати–винбластин, метотрексат), биологична терапия. При белодробно засягане първоначално трябва да се спрے тютюнопушенето, включително и пасивно поемане на никотин, последвано от приложение на кортикостероиди, а при разпространено засягане може да се наложи белодробна трансплантация. Прогнозата е несигурна и включва реактивиране на болестните прояви.Неблагоприятни прогностични белези са **засягане на кръвта, многосистемно ангажиране, ло терапевтичен отговор и неврологични увреди (хипофизарно-хипоталамични с проява на инсипиден диабет)**

В заключение -Обсъжда се съвместна патогенетична причина на болестните прояви, което би дало възможност за терапевтично повлияване от анти TNF-алфа лечение, описано в педиатричната практика.

Библиография

Berres ML, Lim KP, Peters T, et al. BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. J Exp Med. 2014 Apr 7. 211 (4):669-83
 Boukhris I, Zoubadi H, Kechou H, et al. Histiocytosis with Pulmonary Involvement Mimicking Rheumatoid Arthritis. American Journal of Medical Case Reports, 2016, Vol. 4, No. 8, 293-295
 Chakraborty R, Hampton OA, Shen X, et al.Mutually exclusive recurrent somatic mutations in MAP2K1 and BRAF support a central role for ERK activation in LCH pathogenesis. Blood.2014 Nov 6. 124 (19):3007-15
 Cheng-Wei L, Man-Hui L, Jiang-Xiong L, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: analysis of 14 patients and literature review. JThorac Dis.2016;8: 1283-9



Комбинация Down/Klinefelter синдром – клиничен случай

Р. Колева¹, Д. Вълчанова², Ст. Василева²
¹педиатър-ендокринолог, ДКЦ I гр. Ст. Загора
²ЦСРИ „Алтернатива“ гр. Ст. Загора

Въведение: Съчетанието Down/Klinefelter (DS/KS) синдром е описано за пръв път през 1959 от Ford. Честотата му е 0.4-0.9/10 000 новородени момчета. В известната ни литература до 2020 г са описани 82 живородени и 17 пренатални случая. Описваме съвместната работа между медицински и немедицински специалисти при семейство с Down/Klinefelter синдром с цел оптимално физическо и психомоторно развитие и интеграция на детето в обществото.

Анамнеза:

- Момченце на 4⁴/₁₂ г.в., родено от 2^{ра} рискова бременност (майка на 44 г.в., +/- биохимичен скрининг), секцио, Тр 3 000 г, Рр 50 см, Об гл. 34 см.
- Ранен неонатален период: термолегло, хипогликемия
- Кариограма (проведена в 2 лаборатории) 48, XXУ,+21 – небалансиран мъжки кариотип с допълнителна X и допълнителна 21 хромозома
- Минали заболявания: епилепсия (3м.в.- 3 г.в), гингивити, зъбни кариеси 3-4 г.в., вирусни инфекции
- Фамилна анамнеза: баща с артериална хипертония. По майчина линия - карциноми

Мониториране на състоянието (табл 1):

- Растеж – съвпада с този на общата популация
- Хипотиреоидизъм от 9 м.в.
- Изключени са: сърдечна, бъбречна аномалия, нарушения в слух и зрение, цоолиакция
- Психомоторно развитие (табл 2) - мускулна хипотония, започната рехабилитация на 1г.в., представен пред ТЕЛК на 10 м.в., преминал на 2⁶/₁₂. Посещава почасово масова ДГ от 4 г.в.
- Консултиран с екип на ЦСРИ „Алтернатива“ на 1⁶/₁₂, до момента работи съвместно с психолог, логопед, специален педагог по следните методики: музикотерапия, TEACCH, Brushing

Симптоми	Down	Klinefelter
Честота	1:500-770	1:1000
Пренатална Дг	Биохимичен скрининг Фетална морфология	-
Начало	Раждането	Пубертет
Дискорфични стигми	Типични	Диспропорционален ръст, гинекостазия
Мускулна хипотония	+	-
Уствена изостаналост	В различна степен	Възможна
Растеж	Нисък ръст	Висок ръст
Епилепсия	+	-
Увреда на слуха	+	-
Очни проблеми	+	-
Сърдечно-съдови	AVSD; VSD; Fallot tetralogy; mitral valve problems	Хипертония, тромбози
Имуна с-ма	Чести инфекции	Мултипла склероза, ревматоиден артрит, лупус, Хашимото
Ендокрина с-ма	Хипотиреоидизъм, T13D, T23D	Хипернадотропен хипогонадизъм, метаболитен см
Гастро-интестинални	+	-
Ортофарингеални	+	-
Фертилитет	Намален	Силно намален
Онкологични	Силно повишен: germ cell тестисуларен, левкоза	Повишен: екстрагонаден germ cell, млечна жлеза

Табл 1 Клинични състояния при DS/KS
 Подчертаните са при пациента

Критерии	В 27 ^{мес} г.в.	В 47 ^{мес} г.в.
Същелно взаимодействие/уника	Лесна адаптация, осъществява очен контакт,	Игъланова прости инструменти, трудно създава връзка, повишено ниво на тревожност
Емоционални умения/поведение	Позитивно, обича „прегръдка“	Позитивно, елементи на агресия в ДГ
Имитация	Имитира някои действия и жести	Имитира жести
Реч/комуникация	Няма реч и локализация	Около 10 думи
Моторика	Няма правелен захват на риката, манипулира с игрички	Вгнеждав лесно, поддържа кубчета и елементи
Познавателно развитие	Посочва някои животни и плодове	Разпознава плодове и зеленчуци
Самослужаване	Няма	Събува се и се обува с помощ
Контрол на тазови реверзари	Не	Не
Кор	60-70	45-48

Табл. 2 Психомоторно развитие

Основни проблеми:

Според майката:

- Дъвкане - непълноценно и несамостоятелно хранене – невъзможност за целодневно посещение на ДГ
- Липса на реч - прояви на агресия

Според екипа:

- Нарастваща агресия и тревожност
- Затрудняваща се комуникация със семейството – авторитет на екипа, докога е уместно да се работи с един и същ екип
- Системно водене на медицински прегледи с цел ранно откриване на съпътстващи състояния
- Социалните услуги и ТЕЛК решенията – право, задължение или възможност

Изводи:

- Комбинацията Down/Klinefelter см е изключително рядко
- Необходими са системни, гъвкави и еднопосочни действия от страна на медицински и немедицински екипи към детето и семейството с цел постигане на социална самостоятелност в максимално възможната степен.

12-та Национална конференция за редки болести и лекарства сираци, 10-11 септември 2021 г., Пловдив

ПО ВЪПРОСА ЗА ПРЕНАТАЛНАТА ДИАГНОЗА ПРИ МУКОВИСЦИДОЗА – ЧАСТ 1 – СЕМЕЙСТВА С НИСЪК СОЦИАЛЕН И/ИЛИ ОБРАЗОВАТЕЛЕН СТАТУС

Н. ЯНЕВА¹, Г. ПЕТРОВА², М. БАЙЧЕВА³, А. САВОВ¹

¹Национална генетична лаборатория, СБАЛГ «Майчин дом», гр.София; Катедра по акушерство и гинекология, Медицински факултет, МУ София, гр. София

²Клиника по педиатрия, УМБАЛ «Александровска», Катедра по педиатрия, Медицински университет - София, България

³Клиника по гастроентерология, СБАЛДБ „проф. Иван Митев“, гр. София, Катедра по педиатрия, Медицински Факултет, МУ-София, гр. София

ВЪВЕДЕНИЕ

Пренаталната диагностика (ПНД) е сбор от диагностични процедури, които позволяват да се постави диагноза на увреждането на плода още по време на вътреутробното развитие. Това дава възможност за своевременно прекъсване на бременността с най-малък риск за жената.

Всички семейства на деца с доказана муковисцидоза (МВ) подлежат на генетична консултация, на която се разясняват възможностите за бъдещо семейно планиране и ПНД. Поведението сред семействата с нисък социален и/или образователен статус е негативно в голям процент към подобна диагностика (с отричане или пренебрегване на рисковете и отказ от извършване на необходимите прегледи и изследвания). Бедността, влошените жилищни условия и всекидневният

стрес водят от своя страна до нарастване на заболяемостта и преждевременната смъртност в тези семейства и съответно достъпът до здравеопазване на значителна част от тях се влошава. Няма да дискутираме тези общовалидни факти за здравните проблеми като цяло. Акцентираме на проблемите с които се сблъскват тези семейства, които въпреки общата тенденция извършват ПНД. Те освен от етнически/социални здравни проблеми се сблъскват и пред друг голям проблем – какво и как да действат, ако резултатът е „болен плод“.

СЕМЕЙСТВО 1

нисък социален статус, ромски етнос

СЕМЕЙСТВО 2

Момиченце, което на 30-месечна възраст е диагностицирано по повод на хронична диария.

Родителите са отговорни към здравето на детето си и провеждат комплексна терапия.



Момиченце, което на 6-месечна възраст е диагностицирано по повод на хронична диария. Родителите се опитват да са отговорни към здравето на детето си, но ниският им образователен статус доста затруднява процеса.

Когато детето е на 7 години, майката отново забременява – ПНД потвърждава, че плодът е мъжки (хомозигот delF508). Родителите искат да прекратят бременността.



Когато детето е на 4 години, майката отново забременява – от УВЗ пренатално се установява мъжки плод с хиперехогенни бримки (изказано е съмнение за МВ). Майката няма финансова възможност да направи амниоцентеза, но не желае да се грижи за второ болно дете и иска аборт.



В местна АГ-болница отказват аборт по медицински причини, понеже „това е процедура, която се прави само в София“.

След нормално протекла бременност – майката ражда второто дете, но то е с мекониум илеус и независимо от усилията на лекарите в университетска болница загива на 9-дневна възраст.



Няма възможност да стигне и до АГ-болница за манипулацията, поради което след усложнена бременност (с прееклампсия) – майката ражда второто дете, което е с мекониум илеус и независимо от усилията на лекарите в загива на 2-дневна възраст.

Майката е все още в депресия, от което страда и лечението на другото дете.



Майката е уплашена, да не ѝ отнемат социалните първото дете, защото второто е починало, а тя е искала аборт.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Макар и частни представените случаи не са единични и акцентират на проблема при извършване на ПНД на тежки потенциално летални генетични заболявания при обременена фамилна анамнеза в семействата с нисък социален и/или образователен статус.

12-та Национална конференция за редки болести и лекарства сираци, 10–11 септември 2021 г., Пловдив

ПО ВЪПРОСА ЗА ПРЕНАТАЛНАТА ДИАГНОЗА ПРИ МУКОВИСЦИДОЗА – ЧАСТ 2 – СЕМЕЙСТВА С ВИСОК СОЦИАЛЕН И/ИЛИ ОБРАЗОВАТЕЛЕН СТАТУС

Н. ЯНЕВА¹, Г. ПЕТРОВА², М. БАЙЧЕВА³, А. САВОВ¹

¹Национална генетична лаборатория, СБАЛАГ «Майчин дом», гр. София; Катедра по акушерство и гинекология, Медицински факултет, МУ София, гр. София

²Клиника по педиатрия, УМБАЛ «Александровска», Катедра по педиатрия, Медицински университет - София, България

³Клиника по гастроентерология, СБАЛДБ „проф. Иван Митев“, гр. София, Катедра по педиатрия, Медицински Факултет, МУ-София, гр. София

ВЪВЕДЕНИЕ

Пренаталната диагноза (ПНД) е най-ефективният метод за предотвратяване на вродени заболявания. При деца с доказана муковисцидоза (МВ) цялото семейство бива консултирано от специалист генетик относно бъдещо семейно планиране. Голяма част от семействата със средно висок или висок социален и/или образователен статус подхождат с разбиране към процедурите и се насочват своевременно към ПНД. За разлика от семействата с нисък социален и/или образователен статус в голям процент от случаите се пристъпва към задължителна ПНД.

СЕМЕЙСТВО 1

Семейство на момче, което е диагностицирано на 3-годишна възраст по повод на невиреене (положителни потни тестове и една доказана мутация с неясно клинично значение). Родителите са отговорни към здравето на детето си и провеждат комплексна терапия. Макар и да са млади и да желаят второ дете, **родителите се въздържат** поради изключително трудното категорично диагностициране от ПНД (поради липсата на две доказани мутации). Обсъждат варианти за осиновяване.



СЕМЕЙСТВО 2

Семейство на момче, което на 6-месечна възраст е диагностицирано (хомозигот delF508) по повод на хронична диария. Родителите са много мотивирани и отговорни към здравето на детето си. До днешна дата майката е с **4 аборта по медицински показания след ПНД** и се обсъждат вариантите за използване на донорска яйцеклетка.

СЕМЕЙСТВО 3



Семейство на момиче диагностицирано на 4-месечна възраст по повод на тежка бронхиална обструкция и невиреене (хетерозигот delF508/N1303K). Родителите спазват стриктно терапевтичния режим. **След един аборт по медицински показания след ПНД, семейството се увеличава със сестра носител.** Към днешна дата сестрата има собствено дете, след изследване на съпруга преди концепцията.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ Това, че заболяването е автозомно-рецесивно с риск за предаване 1:4 гарантира, че следващото дете със сигурност няма да е болно, ако вече е налице едно болно дете, понякога се наблюдават 4-5 плода със заболяването, до плод, който е здрав или носител. Самата ПНД може да е инвазивна и тя да доведе до неблагоприятно с бременността. ПНД не трябва да приключи само до даденото семейство (родители с дете/деца), а е необходима да се прилага и към бъдещите партньори на сиблингите. Възможностите на ПНД са ограничени в случаите, когато няма две доказани мутации.

12-та Национална конференция за редки болести и лекарства сираци, 10–11 септември 2021 г., Пловдив

ПО ВЪПРОСА ЗА ПРЕНАТАЛНАТА ДИАГНОЗА ПРИ МУКОВИСЦИДОЗА – ЧАСТ 3 – СЕМЕЙСТВА БЕЗ ФАМИЛНА ОБРЕМЕНЕНОСТ

Н. ЯНЕВА¹, Г. ПЕТРОВА², М. БАЙЧЕВА³, К. ПАМУКОВА⁴, ЦВ. ГЕОРГИЕВ⁴, А. САВОВ¹

¹Национална генетична лаборатория, СБАЛАГ „Майчин дом“, гр. София; Катедра по акушерство и гинекология, Медицински факултет, МУ София, гр. София

²Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Александровска“, Катедра по педиатрия, Медицински университет - София, България

³Клиника по гастроентерология, СБАЛДБ „проф. Иван Митев“, гр. София, Катедра по педиатрия, Медицински Факултет, МУ-София, гр. София

⁴Отделение по хирургия на новороденото и вродените аномалии, УМБАЛСМ „Н.И. Пирогов“, гр. София

ВЪВЕДЕНИЕ

При установяване на ехорафски данни за хиперехогенен колон през последните години бременните се насочват за пренаталната диагноза (ПНД) за муковисцидоза (МВ) независимо от фамилната обремененост. За съжаление в голям процент от случаите е налице забавяне на диагнозата до момент, когато не може да се прекрати бременността дори и по медицински причини. Тези деца често се раждат и семейството се изправя пред шока да се справят с диагнозата.



Хиперехогенни чревни бримки

(В последен триместър на бременността)

- наследствено хромозомно заболяване
- Олигохидрамнион
- Интраутеринна ретардация
- Муковисцидоза
- вътрематочна инфекция на плода (HSV1/2, CMV, toxoplasmosis)
- вродени малформации на стомашно-чревния тракт на плода



СЕМЕЙСТВО 1

Висок социален статус, висше образование, български етнос

Семейство на момче, при което в 32-ра гестационна седмица е доказана МВ (хетерозигот delF508 и S466X), което при раждането е с мекониум илеус.

Детето е силно желано и родителите са мотивирани да се грижат за него.

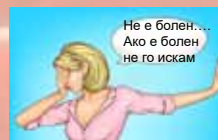
Независимо от всички усилия на лекари и родители, детето екзитира на 6-месечна възраст (от заболяване несвързано с МВ!).



СЕМЕЙСТВО 2

Семейство на момче, което в 34-та при гестационна седмица е доказана МВ (хетерозигот delF508 и C276X), което при раждането е с мекониум илеус. Независимо от генетичния резултат **родителите оспорват диагнозата и е направено ново генетично изследване**, което затвърждава предходното.

Родителите минават през тежък период на отричане и мисли за отказ от детето, но след усилен лекарска работа те са вече мотивирани и полагат адекватни грижи.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностициране МВ на потенциално фатално заболяване в последния триместър на бременността изисква мултидисциплинарен подход и психологическа подкрепа, особено при семейства които за първи път се сблъскват с такова заболяване. За съжаление понякога бременни, чийто плод е с „хиперехогенен колон“ се насочат за ПНД в последните месеци на бременността.

Acanthosis nigricans benigna

Стоян Павлов

Клиника по Дерматология и венерология
УМБАЛ "Св. Марина" Варна

Acanthosis nigricans (AN) е рядко вродено, или придобито вторично кожно заболяване, протичащо с потъмняване (хиперпигментация) (Фиг.1) и удебеляване (хиперкератоза) на кожата, ангажиращо симетрично гънките: в подмишницата (аксилата) (Фиг. 2, Фиг.3)- слабините и задната част на врата. Подразделя се на доброкачествен и злокачествен акантозис нигриканс. Злокачественият AN е **дермадром** на висцерална неоплазма. Доброкачественият- т.н. „pseudoeacanthosis nigricans“ се асоциира с редица вродени и придобити заболявания.

Представя се случай на 43 годишна жена с Acanthosis nigricans, на фона на клинични прояви на обеситас и инсулинорезистентен диабет. Изключени са хипотиреоидизъм, акромегалия, овариална поликистоза и болест на Кушинг. Направен е скрининг за висцерална неоплазма, не са открити тумори на бял дроб, гастроинтестинален тракт, млечна жлеза, маточна шийка и аднекси. Фамилната анкета не открива изява на AN сред близките. **Acanthosis nigricans** е индикативна кожна проява на множество подлежащи заболявания и в зависимост от това, подразделен на 7 типа: **1. Асоцииран с обеситас** : най-често срещан, проявен във всяка възраст, но обикновено при възрастни; съчетава се с инсулинова резистентност. **2.Асоцииран със синдроми**: хиперинсулинемия, Cushing синдрома, овариална поликистоза, тотална липодистрофия, Stouzon синдрома. **3. Доброкачествен AN**: по гърба на ръцете и ходилата (Фиг.4) се образуват плътни несърбящи с неравна, подобна на кадифе повърхност пигментирани плаки. Засегнати са хората с тъмна и мургав на цвят кожа.**4. Лекарствено индуциран**: медикаменти като никотинова киселина, кортикостероиди, инсулин, хормонотерапия могат да предизвикат AN. **5. Вроден доброкачествен AN**: автосомно доминантно унаследяван, може да се прояви във всяка една възраст.

6. Малигнен AN: неоплазма на ГИТ в 90%, най-често стомашен карцином. **7. Смесен тип AN**: болни с един тип AN, могат да развият нови лезии при проява на нова причина, например- пациенти с обеситас индуциран AN при поява на неоплазма.*



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

Acanthosis nigricans най-вероятно се причинява от фактори, които стимулират пролиферацията на кератиноцити в епидермиса и на фибробласти в дермата. При доброкачествената форма на acanthosis nigricans, такъв фактор вероятно е инсулинът, или инсулиноподобният растежен фактор (IGF), който стимулира растежа на епидермалните клетки. Определена роля играят и рецепторите на тирозин киназата (рецептор на епидермален растежен фактор [EGFR], или рецептора на растежен фактор на фибробластите [FGFR]). При високи концентрации, инсулинът упражнява мощен пролиферативен ефект, чрез свързване с висок афинитет към IGF-1 рецепторите. В допълнение, нивата на свободен IGF-1 могат да бъдат повишени при пациенти със затлъстяване с хиперинсулинемия, което води до ускорен клетъчен растеж и диференциация.**

*<https://dermatologytopics/acanthosis-nigricans/>

** Acanthosis nigricans: a practical approach to evaluation and management. Dermatol Online J. 2008; 14(9):2. (ISSN: 1087-2108)



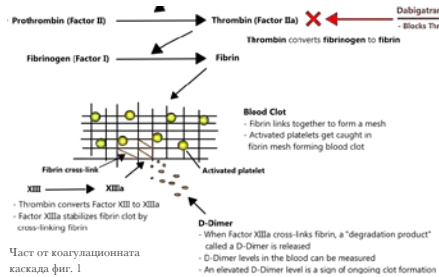
Генетика на вродения дефицит на Фактор XIII

Джанер Башчобанов, Петър Константинов
 Медицински факултет ; МУ София



Въведение:

Фактор XIII (FXIII) или фибрин-стабилизиращ фактор е ключов фактор на съсърването в коагулационната каскада. В плазмата той е под формата на про-трансглутаминаза-тетрамер (FXIII-A2B2). Превръщането на плазмения FXIII в активен (FXIIIa), става в присъствието на тромбин, фибрин и калциеви йони. От **фиг.2** се вижда, че А-субединицата (FXIIIa) съдържа както място за разцепване на тромбина, така и място за свързване с Ca²⁺ каталитично активиране. Генът (F13A), кодиращ субединицата FXIIIa е представен на **фиг.3**. Той кодира зрял протеин от 731 аминокиселини, разделен е на активационен пептид, б-сандвич, каталитично ядро, в-цев 1 и в-цев 2. Каталитичната триада в домена на каталитичното ядро се образува чрез взаимодействие на водородна връзка между Cys314, His373 и Asp396.



Activation of plasma factor XIII heterotetramer

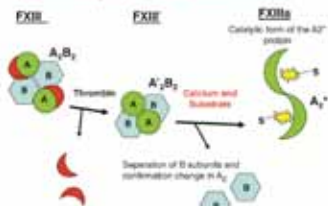


Fig. 2. Activation of plasma heterotetramer.

Factor XIII A : Gene (F13A) and protein structure



Fig. 3. Factor XIII A gene (F13A) and protein structure.

Factor XIII B : Gene (F13B) and protein structure



Fig. 4. Factor XIII B : gene (F13B) and protein structure.

Вроденият дефицит на FXIII

Може да се дължи на дефекти или в гените на FXIII-A (известен също като дефект от тип 2), или в гените на FXIII-B (дефект от тип 1). Дефект от тип 1 е по-слабо разпространен. Открити са 76 мутации на FXIIIa, като повечето са нонсенс, до като за FXIIIb са описани само четири мутации. При тях се засяга протеин-носителът- В-субединицата. Това води до понижаване нивата на плазмената субединица А въпреки наличието на функционална вътреклетъчна субединица А. Вроденият дефицит на фактор XIII се предава автозомно-рецесивно, главно от мъже.

Table 1. Factor XIII-A missense/nonsense mutations.

Exon	Amino acid change	References
3	Asn60Lys	Anwar R et al. 1995
3	Arg77Cys	Duan et al. 2002
3	Arg77His	Peyrandi et al. 2004
3	Gln102Leu	Anwar 2002
4	Met159Arg	Schroeder et al. 2006
4	Arg175Stop	Sanders and Bowen 1993
5	Gly210Arg	Vysokovsky et al. 2004
5	Gly215Arg	Schroeder et al. 2006
6	Leu235Arg	Bohen et al. 2003
6	Met242Thr	Mikkola et al. 1994
6	Arg252Ile	Mikkola et al. 1996
6	Arg260Cys	Biksson 1994
6	Arg260Leu	Vysokovsky et al. 2004
6	Arg260Ile	Kangadalamai 1999
6	Gly262Glu	Onland et al. 2001
7	Tyr283Cys	Suuri et al. 2001
7	Asp291Arg	Anwar R et al. 2000
7	Val116Phe	Onland et al. 2001
7	Ala185Val	Vysokovsky et al. 2004
8	Arg326Glu	Mikkola et al. 1996
8	Arg326Stop	Anwar 2005
8	Leu154Phe	Anwar et al. [28]
9	Tyr175Cys	Schroeder et al. 2006
9	Arg382Ser	Peyrandi et al. 2003
9	Ala194Val	Issari 1998
9	Thr198Asn	Vysokovsky et al. 2004
9	Gln400Stop	Kangadalamai et al. 1996
10	Arg408Gln	Anwar R et al. 1995
10	Ser413Leu	Naya et al. 1999
10	Ser413Tyr	Duan et al. 2003
10	Val147Phe	Adam 1997
10	Gly420Ser	Kangadalamai et al. [52]
10	Tyr441Stop	Anwar 1995
11	Gly501Arg	Bozal 1993
12	Leu498Phe	Mikkola et al. 1996
12	Asn143Ile	Bohen et al. 2003
12	Gly562Arg	Takahashi et al. 1998
14	Leu460Phe	Itahol et al. 1997
14	Arg663Stop	Mikkola et al. 1994
14	Leu467Phe	Adam 1995
15	Tyr4015Stop	Anwar 2003
15	His716Arg	Schroeder et al. 2006

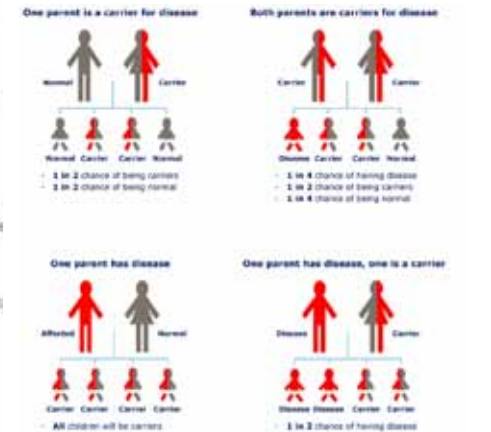
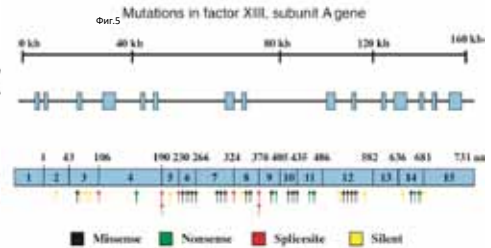


Fig.6- предаване на вродения дефицит на FXIII

Характеристика на някои по-често срещани полиморфизми:

Пет често срещани кодиращи полиморфизми са идентифицирани в субединицата FXIII-A: Val34Leu, Tyr204Phe, Pro564Leu, Val650Ile и Glu651Gln. Вариантът Val34Leu е най-изследваният полиморфизъм, като заместването на аминокиселините се среща в активационната пептидна последователност. В допълнение, двата други полиморфизма, Tyr204Phe и Pro564-Leu, са свързани с повишен риск от хеморагичен инсулт при млади жени. Заместването на Tyr204Phe е свързано с повишен риск от спонтанни аборт. Полиморфизмите Glu651Gln и Val 650Ile са най-малко изследваните единични нуклеотидни полиморфизми.

Библиография:

- Factor XIII deficiency L. HSEIH and D. NUGENT ; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1365-2516.2008.01857.x>
- Physiology, Factor XIII, Factor XIII- Daniel Malkhassian; Sarah Sabir; Sandeep Sharma; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538271/>
- Anwar R, Gallivan L, Trinh C, et al. Identification of a new Leu354Pro mutation responsible for factor XIII deficiency. Eur J Haematol 2001;66: 133
- Attie-Castro FA, Zago MA, Lavinha J et al. Ethnic heterogeneity of the factor XIII Val34Leu polymorphism. Thromb Haemost 2000; 84: 601-3.
- <https://www.rarebleedingdisorders.com/bleeding-disorders/factor-13.html>

Фамилен случай на Синдром на Линч с доказана мутация в MSH2

З. Камбурова¹, К. Янвачева², С. Поповска³, С. Николова¹
¹Катедра „Медицинска генетика“, МУ - Плевен
²Катедра „Патологоанатомия“, МУ - Плевен

Синдром на Линч

- Най-честият моногенен **рак** синдром с **автозисомно-доминантен** тип на унаследяване
- Честота (обща популация) - **1/370-1/2000**
- СЛ - **2-5%** от пациентите с колоректален карцином (КРК)
- СЛ - **2%** от жените с ендометриален (ЕК)
- Резултат от мутация в **гените** за **MMR**
- **Висок риск** за карциноми на
 - Бялоо (20-70%)
 - Ендометриум (15-70%)
 - Стомах (6-12%)
 - Яйчници (4-12%)

Клиничен случай

ГЕНЕАЛОГИЯ

- **Пробандът** (индексен пациент)
 - мъж на **26 г.**
 - диагностициран с **метастатичен КРК на 25 г.**
- **Фамилна анамнеза:**
 - Общо **седем** засегнати родственици с карциноми, с различни локализации, от спектъра на СЛ
 - **Родственик от I степен** (майка) с два **синхронни** карцинома, диагностицирани в **ранна възраст (на 49г.)** - ЕК и карцином на яйчника (КЯ)
 - Родственици от **II и III степен** с **КЯ**, като две от тях са диагностицирани в **ранна възраст** (16г. и 35 год. възраст)

MMR гените

MLH1, MSH2 – главни MMR гени

Честота (в обща популация) на патогенни варианти

- MLH1 - 1:1946
- MSH2 - **1:2041**
- MSH6 - 1:738
- PMS2 - 1:714

Синдром на Линч - герминативна (унаследена от родителя) мутация в MMR гени

84% от случаите на СЛ - MSH2



Пробанд

- **26 годишен**
- **D** е поставена, по повод нередовна дефекация и кръвенисти изхождания.
- **Операцията** - в ялния в Германия (върхът на първоначален стадий на КРК и малките черводробни метастази)
- **Туморът** е с характеристика **MSH-H** (доказана с геномния тест лавростателна нестабилност в 6 от 7-те колоректални полиморфни локуса)
- Препоръчана **генетична консултация** и **генетичен анализ** за герминативни (унаследени) мутации в гените **MLH1** и **MSH2**

Родственик I степен (майка)

- **50 годишна**
- На **49 г.** (1 година преди диагнозата на сына в) диагностицирана със **синхронни карциноми**
 - **Ендометриален** - високо до умерено диференциран аденокарцином
 - **Яйчниците** - умерено диференциран муцинозен кистаденокарцином на ляв яйчник

ДНК анализ

- Венозна кръв - на пробанда и майка му
- Метод - секвениране от следващо поколение (NGS)
- Панел - 96 гена за предразположение към онкологични заболявания, в т.ч. MMR гените
- Открит патогенен вариант в **MSH2** гена и при двамата родственици - **c.1386+1G>A**
 - Засяга донорско сплайсинг място на интрон 9 в MSH2
 - Води до нарушение в сплайсинга на РНК и вероятно липса на белтъчен продукт
 - Експериментални проучвания показват, че вариантът води до загуба на екзон 9
- Проведена беше генетична консултация

Родственик II степен (брат на майката)

- На **45г.**
- Запознат с резултата от генетичния тест на сестра си и племенника си
- Провежда **профилактична колоноскопия**
- Диагностициран **колоректален карцином** - умерено диференциран муцинозен аденокарцином
- **IHX метод** - тумор негативен за MSH2 белтък
- ДНК анализ - потвърди носителство на същата герминативна мутация в **MSH2** гена (**c.1386+1G>A**)

Генетична консултация

Оценява рисковете за развитие на рак при носители на мутация в MSH2 гена

Локализация на тумор	Средна възраст на диагностициране	Кумулативен риск за развитие на рак (до възраст 70 години)	Кумулативен риск за развитие на рак (до възраст 80 години)
Бялоо	41г.	33%-52%	43%
Ендометриум	47-48г.	27%-57%	33%
Яйчници	61г.	8%-38%	13%
Бялоо/яйчници	54-61г.	12%-28%	известно
Бялоо/стомаш	59г.	4%-12%	24%
Остатък	62г.	6%-18%	8%
Туморите	48г.	13%-18%	83%

Генетичната консултация при открита герминативна мутация в MSH2 гена

Пациент	Обяснение	Допълнителни препоръки
Бялоо	• Колоректален карцином 5-20 г. и 20-25 г. възраст или 3-6 г. предракът на бялоо (диспластичен КРК с дисплазия)	• Експлозиция на колон 1-2 с диаметър 2-3 см
Ендометриум	• Интервенция за предотвратяване на рецидивна ретроградна миграция	• Суринат, чрез белтък на ендометриума (екзон 12), диаметър по-малко от 30 мм
Яйчници	• Интервенция за предотвратяване на рецидивна миграция на рецидивна миграция	• Експлозиция на яйчниците (1-2 на размер 10-16 cm)

Изводи:

- Синхронните тумори от спектъра на СЛ са достатъчна индикация да се препоръча генетично изследване на MMR гените за потвърждаване на СЛ
- Назремението откриване на СЛ в една фамилия позволява насочено генетично тестване на родствениците от първа степен, ранна диагностика и ефективна профилактика (в описания клиничен случай КРК при пробанда е открит в метастатичен стадий, наличие черводробни метастази)
- Профилактиката при здравите родственици в семейство със СЛ трябва да започне във възможно най-ранна възраст, по-малка от възрастта на засегнатия родственик (в описания клиничен случай най-ранната възраст за КРК е 25г., а за КЯ е 16 г.)
- Генетичното консултиране и генетичните тестове при фамилен рак синдром, като СЛ са от жизнено важно значение:
 - при пациенти - с оглед ефективно лечение и ранното откриване на други първични ракови локализации
 - при откритите **рискови родственици** - дава възможност за равна диагностика, с активна и навременна профилактика

Прогресивна осифицираща фибродисплазия при дете на 2 години - клиничен случай.

Христозова Хр^{1,2}, Маринска Б^{1,2}, Белчева М^{1,2}, Стоянова М³, Калева В^{1,2}

¹ Клиника по детска клинична хематология и онкология, УМБАЛ "Св.

Марина" - Варна

² Катедра по педиатрия, МУ - Варна

³ Катедра по медицинска генетика, МУ - Варна

Въведение: Прогресивната осифицираща фибродисплазия (Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)) е изключително рядко генетично заболяване с честота 1 на 2 милиона новородени. Характеризира се с вродена малформация на палците на краката и постнатална прогресивна извънскелетна осификация, водеща до инвалидизация в млада възраст. След травма или без видима провокация предилекционно в областта на шията, гръдния кош и паравертебрално се образуват болезнени твърди туморовидни маси, дължащи се на фибробластна пролиферация и осификация на подлежащата мускулатура. Прогресивната осифицираща фибродисплазия се предизвиква от активираща мутация на Активин А рецептор, тип 1 (ACVR1), който е костен морфогенетичен протеин.

Материал и методи: Представяме момиче на 2 години, хоспитализирано в Детска онко-хематологична клиника след осъществена хирургична биопсия на бързо растяща туморна формация в лява паравертебрална област. Хистологичното изследване описва картина на фибробластна неоплазия – инфантилен фибросарком. Поради нетипичната локализация за този вид тумор, появата на нови подобни образувания в хода на клиничното наблюдение и наличието на специфична малформация на палците на долни и горни крайници на детето на първо място в диференциалната диагноза поставихме диагнозата FOP. След кратък курс на приложение на кортикостероид наблюдавахме бърз частичен отговор с редукция в размера на туморните формации.

Резултати: Осъщественият генетичен анализ доказва наличие на ACVR1-мутация и потвърди клиничната диагноза FOP.

Заключение: За ранно диагностициране на децата с FOP е необходимо запознаване на педиатри, неонатолози, хирурзи, ортопеди, ревматолози и онколози с проявите на заболяването. Въздържането от ненужни травматични процедури и навременно започване на лечение при епизоди на обостряне може да подобри качеството на живот и да забави инвалидизацията на засегнатите индивиди.

Скрининг за носителство на моногенни заболявания сред двойки предрепродуктивно

Сл. Николова, К. Ковачева, З. Камбурова, М. Иванова
Катедра „Медицинска генетика“, МУ - Плевен



Значение на моногенните заболявания (МЗ)

- Съставляват **39%** от редките болести
- Отговорни са за **10%** от смъртността в детска възраст и за **10%** до **34%** от педиатричните хоспитализации
- Речесивните болести (РБ) са основен дял от МЗ.
- Понастоящем са описани над **1700 РБ**.
- Автозомно-рецесивните болести се унаследяват от **асимптоматични** хетерозиготни родители, които не са наясно със своя носителски статус. **Рискът за всяка бременност в конкретната двойка е 25%**.
- Х-свързаните РБ се унаследяват от хетерозиготни майки носители като **рискът за синовете е 50%**.
- Всеки индивид е вероятен хетерозиготен носител на **поне една речесивна мутация** (средно 2,8 мутации в един индивид).
- Счита се, че 1 от 300 бременности е заетата от РБ.



Какво представлява скринингът за носителство (СН)?

- Въведен е през 70-те години на XX-ти век в популацията на евреите Ешкенази в САЩ, поради високата честота сред тях на болестта на Tay-Saks.
- Представява подход за откриване на двойки, които имат повишен риск за деца с МЗ, предимно речесивни.
- **Цел** - предоставяне на **възможност за информирано решение и репродуктивна автономия** при откритите **високо-рискови двойки**.
- Макар превешитата да не е фокусът на СН, естествен резултат от провеждането му е намаляване честотата на съответното МЗ.
- Видове СН:
 - ✓ Таргетен
 - ✓ Пан-етнически
 - ✓ Разширен

Таргетен (Традиционен) СН

- Подходът за приложението сред индивиди/двойки
 - **от определен етнос**, в който се отчита висока честота на конкретно МЗ, вследствие на голям брой хетерозиготни носители в популацията
 - с **фамилност** за конкретно МЗ
- Използва лесни за прилагане **лабораторни методи** или **конвенционално генотипизиране (секвениране по Sanger)** на предварително селектирани генини варианти, характерни за съответната популация
- **Красен ефект** – в резултат от въвеждането на скрининга, в популацията на Евреите-Ешкенази, случаите на живородени с болестта Tay-Saks **намаляват с 90%**
- **Понастоящем таргетният СН е ограничено приложение поради следните недостатъци:**
 - ✓ "хетерозис" - трудно проследяване на индивидите към конкретен етнос или раса; нелесно познаване на произхода сред множество индивиди
 - ✓ включва сравнително **малък брой** на изследваните заболявания
 - ✓ **покрива само определен брой** от по-честите патогенни варианти, което изключва възможността за откриване на други такова
 - ✓ "стигматизация" вследствие тежкото изследване на конкретна популация

Пан-етнически (Универсален) СН

- Премаща изследване на всички индивиди за носителски статус без предварителни данни за етническа принадлежност и фамиленост за МЗ
- Понастоящем заболяванията, подходящи за включване в универсалния СН са някои от по-честите моногенни заболявания, като **муковисцидоза, сфиннала мускулна атрофия и хемоглобинопатии**

Предимства:

- възможност за откриване на значително по-голям брой **рискови двойки** (при заболявания с висока популационна честота на хетерозиготните носители) и подпомагане в информираното им решение за репродукция
- отпада изискването за прилагане само при конкретна етническа принадлежност, което улеснява въвеждането му в клиничната практика
- **снижава етническата стигматизация**
- **Ограничения:**
 - значително по-скъпа скринингова програма
 - **нужда от повсеместно обучение** на голям брой медицински кадри, заети със СН
 - **нужда от повсеместно унифициране** на използваните лабораторни методи

Разширен (Expanded) СН

- Въведен е през 2009 г. и се базира се на приложението в клиничната практика поради:
 - Относително висока **цена** на изследването на единична проба,
 - Липса на унифицирани критерии за подбор на заболявания и подход за действие относно интерпретиране на VUS (генини варианти с неизвестно значение)
 - Възможност за "остатъчен риск", дори при отрицателни резултати
 - Създаване на **чувство за тревожност** сред изследваните лица, в хода на теста и при установяване положителни резултати
 - **Необходимостта** от телерична консултация, **верху** получените резултати, **изясня** наличие на обучени телерични консултанти
 - **наличие** на обучени телерични консултанти за провеждане при изследваните индивиди
 - **Неприоритетен** за здравеопазването, тъй като **обект** на изследване са **здравни индивиди**
 - **Недостатъчно** популярен сред клиничните лекари и техните пациенти
- Панелите за разширен СН, включват информация за **значително по-голям брой** на изследваните патогенни варианти
- Представява **подход** за откриване на **рискови двойки** без предварителна селекция, на база **етническа принадлежност или липса** за фамиленост
- Вследствие на това, **разполага с потенциал** за откриване на **много** по-голям брой **рискови двойки**, в сравнение с таргетния СН

Предрепродуктивно

- **Зачаждане** по естествен механизъм с последващо **извършване** на **пренатална диагностика**
- **Зачаждане** по естествен механизъм **бор** извършване на **пренатална диагностика** и **преходът** на **рискът** за **раждане** на **дете** със **съответното МЗ**
- **Зачаждане** с **използване** на **допомрък** материал с **използване** на **пренатална диагностика** и **полюбор** на **изпитан** **обработен** материал
- **Отказ** от **репродуктивна автономия**

Репродуктивни опции при откритите рискови двойки

Пренатално

- **Извършване на пренатална диагностика** и **при патологичен резултат, избор на опция:**
 - **Селективен аборт**
 - **Подготовка за раждане на дете с съответното МЗ**
- **Без пренатална диагностика, приемане на риска за раждане на дете със съответното МЗ**

Изводи:

- **Позволява откриване** на **значително повече двойки**, с **висок риск** за **деца** с **МЗ**, **както** **при** **тях** **предоставя** **възможност** за **информирано решение** и **репродуктивна автономия**
- **Все** **още** **не** **се** **извършва** **рутинно** в **клиничната** **практика** **поради** **липсата** **на** **единен** **консенсус** **относно** **заболяванията** **подходящи** **за** **включване** **в** **панела**, **проблемите** **при** **интерпретация** **на** **VUS** **и** **все** **още** **недостатъчен** **брой** **на** **обучените** **телерични** **консултанти** **за** **обсъждане** **на** **резултатите**.

Болест на Щаргард

Теодор Веселинов Даскалов; Медицински факултет, МУ София

Въведение

Болестта на Щаргард е рядка генетично обусловена болест. Изявява се наследствена макулна дистрофия в юношески години. В повечето случаи причината за това смущение е причинена от мутации в ABCA4 гена. По-рядко е свързано с мутации в ELOVL4 гена. Тези два гена предоставят инструкции за производството на протеини, които се намират във фоторецепторните клетки в ретината. Болестта се проявява при 1 на 20 000 човека, като броят на момчета и момичета с нея е приблизително еднакъв.

Какво връщаност представлява болестта и нейните симптоми?

При повечето хора с болестта на Щаргард се натрупва липофусцин (жълт пигмент) в клетките, които лежат под макулата. През времето, абнормалното увеличаване на тази субстанция може да увреди клетките, които са есенциални за централното зрение. Генетичната мутация води до недостатъчен пренос на хранителни вещества към клетките на макулата. Заедно със загубата на централно зрение, пациентите с диагностицирана болест на Щаргард се оплакват от затруднения в ориентирания при ниска светлина. Някои от тях могат да развият и цветна слепота. Също така страдат от намалено зрение (проблеми със зрителната острота), а други се оплакват от трудно различаване на детайлите на обектите в зрителното поле. Тези симптоми се появяват през първите 2 десетилетия от живота на човек и се влошават с времето.



Диагноза

Има различни методи за диагностика. Благодарение на офталмоскопията, която ни позволява да се изследват макулите и очните дъна на пациента се забелязват определени трудности в началните етапи на болестта, защото макулата е вигална с нормален вид. На по-късен етап от живота на пациента обаче се наблюдават типичната за болестта на Щаргард макула със зърнест вид и концентрирани жълто-зеленикави лезии (промените са другостранни). При извършване на флуоресцентна ангиография се наблюдава тъмна хороидея заради натрупания липофусцин. Възпрепятства се да се види оцветяването на хороидеята. Наблюдават се изразени съдове на ретината. Хиперфлуоресценция се забелязва на местата с атрофия на пигментния епител.

Лечение

Все още не съществува пълно лечение за болестта на Щаргард. В клиничната практика на пациентите се извършват лазерни интервенции, като по този начин забавят развитието и. Тук, както при влажната форма на макулна дегенерация, се наблюдава неоваскуларизация, която няма благоприятен ефект за зрението на пациента. Разработват се методи за генна терапия, която да предотврати мутацията в ABCA4 гена. Провеждат се експериментални методи за лечение със стволови клетки, като така страничните ефекти са минимални. Докато се разработят тези футуристични терапии, съществуват очила, които вече помагат на хората с този вид заболяване eSight.



Библиография :
<https://esightwear.com/potential-treatments-for-stargardt-disease/>
<https://www.raredis.org/archives/5106?lang=bg>
<https://oculut.com/makulna-degeneratsiya-pri-mladzhi-bol/>
<https://retinabulgaria.bg/category/bolesti-shtargard/>
 Maria Vittoria Cicinelli¹, Marco Battista¹, Vincenzo Starace², Maurizio Battaglia Parodi³, Francesco Bandello⁴

Monitoring and Management of the Patient with Stargardt Disease
 2019 Nov 28;11:151-165

Генетична диагностика на пациенти с чернодробни заболявания чрез новогенерационно секвениране

Дарина Качакова, Калина Михова, Кунка Каменарова, Олга Белчева, Иво Кременски, Ива Димова, Радка Кънева

¹ Лаборатория по Геномна диагностика, Център по молекулна медицина, Катедра Медицинска химия и биохимия, Медицински факултет, Медицински Университет – София

Въведение:

Наследствените чернодробни заболявания са многобройни и се дължат на метаболитни и генетични дефекти, водещи до развитие на хронични чернодробни симптоми. Едно от тези заболявания е наследствената холестаза.

Материали и методи:

В Центъра по молекулна медицина бяха насочени 13 деца, от които 6 са диагностицирани с холестаза, 2 с цироза и хронично чернодробно заболяване, 1 с хипертриглицеридемия, 1 с хепатомегалия, 1 с неспецифичен реактивен хепатит, 1 с остър рецидивиращ панкреатит, 1 с остра бъбречна и чернодробна недостатъчност. Анализът чрез таргетно новогенерационно секвениране беше извършен на платформа MiSeq, Illumina с използването на TruSight One кит.

Резултати:

Генетична диагноза бе поставена на 4 пациенти (30,8 %). При други 5 (38,5%) бяха открити варианти с неясно клинично значение (VUS), но с вероятна роля в патофизиологията на заболяванията.

При един пациент с фамилна холестаза беше открит хомозиготен вероятно патогенен нов миссенс вариант в *ABCB4*. При трима пациенти с холестаза бяха открити VUS в следните гени: *TTC21B*; *NPHP3*, *BBS12*, *NLRP12*, *TTC37*, които може да обяснят наблюдаваните клинични симптоми. Двата пациенти с цироза са двойни хетерозиготни носители на вероятно патогенни варианти в *ABCB4*. При пациента с остра чернодробна и бъбречна недостатъчност беше открит нов вероятно патогенен вариант в *SALL1*. При пациента с хипертриглицеридемия бяха открити VUS в гените *RP1* и *MST1*. Пациентът с хепатомегалия е хетерозиготен носител на патогенен вариант в *POLG2*, който частично обяснява фенотипа. При този пациент се откри и вариант в *SLC10A2*, който е VUS.

Дискусия:

Таргетното новогенерационно секвениране е ефективен метод за прецизиране на генетичната диагноза при пациенти с чернодробни заболявания.



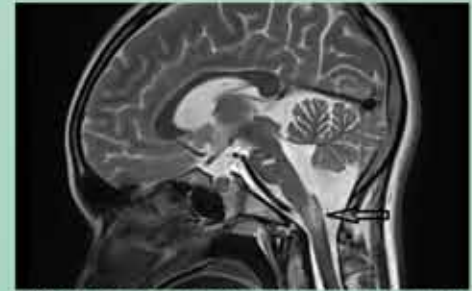
Нетипично протичащ дисеминиран лупус еритематодес (SLE) - клиничен случай

Б. Щерева 1,2, М. Бояджиев 3,4, В. Железова 3,4, Б. Върбанова 3,4, Т. Червенков 1,2
 1 Лаборатория по Клинична имунология, УМБАЛ Света Марина Варна
 2 Катедра по Медицинска генетика, Медицински Университет - Варна
 3 Първа детска клиника, УМБАЛ „Света Марина“ гр.Варна
 4 Катедра по педиатрия, Медицински Университет - Варна



PROSPERITAS VESTRA FINIS NOSTRA!

Дисеминираният лупус еритематодес (SLE) е рядко системно аутоимунно заболяване с разнообразна клинична изява, което често затруднява поставянето на точната диагноза. Около 10-20% от пациентите с това заболяване са деца на възраст между 3 и 15 годишна възраст, проявяващи се с атипични симптоми. Невропсихиатричните прояви при тях се срещат в 20 до 90% от случаите, като цереброваскуларното засягане [1, 2], включващо исхемични инсулти (2-9%) и васкулит (1-2%), е малка част от неврологичната симптоматика, представляващо диагностично предизвикателство и водещо до значителна заболяемост и смъртност.



MPT на главен мозък с исхемични промени

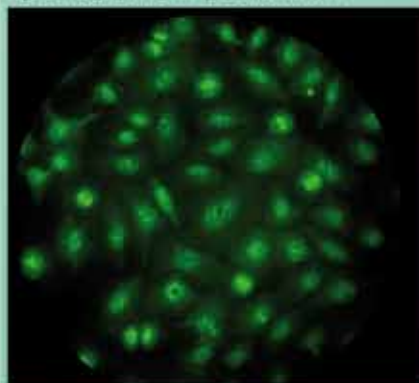
Клиничен случай

Момиче на 16 години, чиито оплаквания започват на 13 годишна възраст, когато постъпва в болница по повод фебрилитет, временно повлияващ се от антипиретици, болки в коленни и глезенни стави, с поява на оток и скованост, преходен еритемен обрив по цялото тяло и завишени стойности на острофазовите протеини. Поставя се диагноза Юношески Артрит със Системно Начало (sЮИА) и се започва лечение с кортикостероиди с бързо подобрение на оплакванията и параклиничните показатели.

Три месеца по-късно отново е с поява на фебрилитет, генерализиран обрив тип *livedo racemosa* по тяло и крайници и ставна болка. Симптомите претърпяват обратно развитие след приема на кортикостероиди, но в последствие липсва провеждане на редовно лечение и проследяване от ревматолог.

След три години отново е хоспитализирана с поява на повръщане и главоболие, фебрилитет и генерализиран обрив по тяло и крайници тип *livedo racemosa*. От проведения MPT на главен мозък се установяват подостри исхемични промени в ЦНС с белези на васкулит. Извършват се имунологични изследвания, разкриващи наличието на антинуклеарни антитела / ANA, автоантитела срещу dsDNA, анти-хистонов антитела и хипокомplementемия - ниски стойности на C3 фракцията от системата на комплемента. Антифосфолипидните антитела са негативни.

Въз основа на клиничния ход на заболяването, с характерния обрив, неврологична симптоматика и находките от образното изследване, се подозира синдром на Sneddon [3, 4], но предвид имунологичните резултати се приема диагноза SLE и се започва лечение с хидроксихлороквин и метилпреднизолон по схема.



Имунофлуоресценция - позитивни ANA

EUROLINE / Allergy / EUROASSAY

Abbreviation

Intensity

Char

EL	Ko	CP370	M2	RIB	HI	NUD
0	+++	*	0	0	+++	0

ADFS: 179.23

ET K_o CP370 M2 RIB HI NUD

Immunoblot - анти-хистонов антитела

Заключение

Представеният клиничен случай е пример за нетипично протичащ SLE - с обрив тип *livedo racemosa*, срещащ се между 14-48% от засегнатите пациентите, и често оставащ неразпознат като знак за по-сериозно подлежащо неврологично засягане [3], и промени в главен мозък, установени 3 години след началото на заболяването. Неясната симптоматика при болни със SLE често затруднява навременното установяване на диагноза и адекватното лечение, което поставя въпросите за по-точна класификация, мултидисциплинарен подход и терапевтично поведение при пациенти с недиагностицирани аутоимунни заболявания.

Библиография

1. H Fernandes, J Brito, Juvenile Systemic Lupus Erythematosus: neuropsychiatric manifestation, ACTA REUMATOLPORT.2012;37:117-125
2. E Smith, H Lythgoe, C Hedrich, Vasculitis in Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus, Front Pediatr. 2019 May 9;7:149
3. F Mitri, A Enk, A Bersano, M Kraemer, Livedo racemosa in neurological diseases: an update on the differential diagnoses, Eur J Neurol. 2020 Oct;27(10):1832-1843
4. Timoney L, et al. BMJ Case Rep 2019;12:e232670. doi:10.1136/bcr-2019-232670



XII Национална конференция за редки болести и лекарства сираци

Спина Бифида

Силвия Николова Николова, Юлия Владимирова Битолска

Медицински Университет София; Медицински факултет



Въведение: Заболяването е вид малформация, получена по време на развитието на плода при които част от нервната тръба не се затваря напълно през първия месец на бременността. Spina bifida може да се появи навсякъде по гръбначния стълб. Когато нервната тръба не се затваря докрай, гръбнакът, който защитава гръбначния мозък, не се образува и затваря както трябва. Това често води до увреждане на гръбначния мозък и нервите.

Видове Спина Бифида

Трите най-често срещани типа са спина бифида оккулта, менингоцеле, миеломенингоцеле.

1. Миеломенингоцеле

Когато се говори за спина бифида, най-често се отнася до миеломенингоцеле. Това е най-сериозният тип спина бифида. При това състояние, сак от течност преминава през отвор в гърба на бебето. Част от гръбначния мозък и нервите са в този сак и са повредени. Този тип спина бифида причинява умерени до тежки увреждания като загуба на чувствителност в краката или ходилата или загуба на възможност да се движат краката.

2. Менингоцеле

Друг вид спина бифида е менингоцеле. При менингоцеле сак от течност преминава през отвор в гърба на бебето, но гръбначният мозък не е в този сак. Обикновено има малко или никакво увреждане на нервите. Този тип спина бифида може да причини незначителни увреждания.

3. Спина Бифида Оккулта

Спина бифида оккулта е най-лекият тип спина бифида. Понякога се нарича "скрита" спина бифида. С него има малка пролука в гръбначния стълб, но на гърба няма отворяне или сак. Гръбначният мозък и нервите обикновено са нормални. Много пъти, спина бифида оккулта не се открива до късното детство или зряла възраст. Този тип спина бифида обикновено не причинява никакви увреждания.



Диагноза: Диагнозата на спина бифида може да се постави, както по време и след бременността. Спина бифида оккулта може да не бъде диагностицирана до зряла възраст или изобщо да не бъде открита. По време на бременността могат да бъдат проведени скрининг тестове за установяване на спина бифида или други дефекти.

- AFP- AFP означава алфа-фетопротеин, който плодът произвежда. Провежда се прост кръвен тест, който измерва колко AFP е преминал в кръвта на майката от бебето. Високото ниво на AFP може да означава, че бебето има спина бифида. AFP тест може да бъде част от тест, наречен "triple screen", който търси дефекти на невралната тръба и други проблеми.
- Ултразвук- Ултразвукът е вид картина на бебето. В някои случаи, лекарят може да се види дали бебето има спина бифида или да открие други причини за високото ниво на AFP.
- Амниоцентеза – За този тест лекарят взема малка проба от амниотична течност около бебето в утробата. По-високи от средните нива на AFP в флуида може да означава, че бебето има спина бифида.
- Психометрично изследване и анализ на походката- Психометричните оценки на интелекта и познавателните функции са показани при пациенти с хидроцефалия, както и при пациенти, при които се установява дефицит в речта и езиковите функции и/или когнитивните или академичните умения. Анализът на походката се използва, за да се оцени функционалното състояние на пациента. Използва се и за изследване на инервацията на мускулите, силата и координацията им, тъй като нарушенията могат да нарушат способността за ходене или способността на пациентите да живеят самостоятелно.

Етиология: Все още не са установени всички причини за спина бифида. Получава се през първите няколко седмици от бременността, често преди една жена да знае, че е бременна. Предполага се мултифакторно унаследяване в съчетание с външни фактори, от които най-голямо значение имат храненето и фолиевата киселина. Цитоплазматични фактори, полигенетично унаследяване, хромозомни аберации, външни въздействия се приемат за възможни причини. Въпреки че фолиевата киселина не е гаранция, че жената ще има здравословна бременност, може да спомогне за намаляване на риска от развитие на спина бифида.

Епидемиология: Средната честота на спина бифида в световен мащаб е 1 случай на 1000 раждания. Средната честота в развитите страни е около 0.4 случая на 1000 раждания. Смята се, че част от тази разлика се дължи на факта, че бялата раса е с по-висок риск за развитие на това заболяване, както и на фактори на околната среда и географското разположение. Честотата на този дефект е малко по-висок при жените, отколкото при мъже (1.2:1).

Клинична картина: Spina bifida може да предизвика широк спектър от симптоми, включително проблеми с движението, проблеми с пикочния мехур и червата, както и проблеми, свързани с хидроцефалия. Тежестта на симптомите на спина бифида варира значително, до голяма степен в зависимост от местоположението на пропастта в гръбначния стълб. Когато е засегната по-горната част на гръбначния стълб е по-вероятно да предизвика парализа на краката и затруднена мобилност, в сравнение с нарушения в средата или в основата на гръбначния стълб, което може да предизвика само проблеми с континенцията.

Лечение: Не всички хора, родени със спина бифида, имат едни и същи нужди, така че лечението ще бъде различно за всеки човек. Някои хора имат по-сериозни проблеми от други. Пациенти с миеломенингоцеле и менингоцеле се нуждаят от повече лечения, отколкото тези със спина бифида оккулта.

Библиография:

1. Center of disease control and prevention- <https://www.cdc.gov/ncbddd/spinabifida/facts.html>
2. <https://www.nhs.uk/conditions/spina-bifida/symptoms/>
3. <https://www.healthline.com/health/spina-bifida>
4. <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/7673/spina-bifida>



Склонност за провеждане на молекулярно-генетичен анализ за болест на Хънтингтън – нагласи на засегнатите и техните близки

М.Левкова^{1,2}, М.Хачмериян^{1,2}, М.Стоянова^{1,2}, В.Митева^{1,2}, Л.Ангелова¹

¹ Катедра Медицинска генетика, Медицински университет Варна

² Лаборатория по Медицинска генетика, УМБАЛ "Св. Марина" - Варна



Въведение

Болестта на Хънтингтън е автозомно доминантно заболяване с късно начало и 50% риск за унаследяване¹. Поради това често възниква необходимостта от провеждане на медико-генетична консултация в семейства с диагностициран пробанд за анализ на безсимптомните му родственици от първа степен.

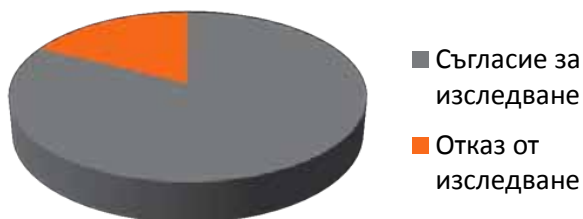
Материали и методи:

Проведено е ретроспективно проучване по документи с включени две групи пациенти, преминали през кабинета за медико-генетично консултиране в периода от 2005 до 2020г. Първата група се състои от 40 индексни пациента с клинична диагноза болест на Хънтингтън, а втората – от 36 родственици първа степен на пациенти, при които е доказано заболяването. Всички изследвани родственици са лица над 18 год. възраст, каквито са препоръките за пресимптоматично изследване. Оценена е готовността на двете групи да бъдат изследвани.

Резултати

При пациенти с клинични симптоми общо 33 (80,5%) са проявили желание да се изследват (Фигура 1), като при 25 от тях (62,5%) има положителен резултат от проведения анализ, при 8 (20,0%) – отрицателен, а останалите 8 (79,5,0%) са отказали провеждане на изследване.

Пациенти с клинична диагноза болест на Хънтингтън



Фигура 1. Разпределение на пациентите с клинична диагноза на болест на Хънтингтън според готовността има за провеждане на молекулярно-генетичен анализ

Средната възраст на втората група е 35,0 години, 55,2% са жени.

В 28 (77,8%) от общо 36 родственици на болни е проведен молекулярно-генетичен анализ (Фигура 2), като при 16 (57,1%) от изследваните е установено носителство на мутантен алел. При три семейства са установени повече от един засегнат родственик.

Родственици на пациенти с болест на Хънтингтън



Фигура 2. Разпределение на родственици на болни с болест на Хънтингтън според готовността им за провеждане на молекулярно-генетичен анализ

Дискусия

Резултатите показват, че процентът на изявилите готовност за провеждане на молекулярно-генетичен анализ е близък и в двете групи. Остават дискусабилни мотивите им за отказа – нежелание на родствениците да знаят дали са носители, финансови ограничения и невъзможност за заплащане на молекулярно-генетичния анализ и други.

Трудности при медико-генетичното консултиране на пресимптоматични лица са невъзможността при положителен резултат да се посочи точна възраст на поява на симптомите и липсата на успешно лечение. Това налага индивидуален подход на консултанта в тези случаи, с оглед и психологическото състояние на консултиращия се.

Библиография

1. Walker, Francis O. "Huntington's disease." *The Lancet* 369, no. 9557 (2007): 218-228.



Синдром на Knobloch: клиничен случай



Славяна Янева Стайкова¹, Мая Атанасоска^{1,2}, Радослава Въжарова^{1,3}, Любомир Балабански¹, Драга Тончева^{1,4}

¹СБАЛГАР „Д-р Малинов“, Геномна лаборатория, София, България

²Софийски Университет „Св. Климент Охридски“, Биологически факултет, Катедра по Генетика, София, България

³Софийски Университет „Св. Климент Охридски“, Медицински факултет, Катедра по Биология, Медицинска генетика и Микробиология, София, България

⁴Медицински университет-София, Катедра по Медицинска генетика, София, България

Въведение: Касае се за дете на две години и четири месеца, насочено за генетичен анализ по повод клинични данни за световъртеж от централен произход и двустранна фронтална полимикрогирия с неуточнена етиология. След генетично тестване при пациента беше установен синдром на Knobloch. Синдром на Knobloch тип 1 е автозомно-рецесивно заболяване, характеризиращо се с изоставане в развитието, различни очни аномалии, аномалии на централна нервна система и урогенитален тракт.

Материали и методи: За целта на изследването ДНК беше изолирана от кръвна проба. Извършено беше екзомно секвениране и таргетен анализ на гени, асоциирани с атаксия, полимикрогирия и наследствени малформации на мозъка.

Резултати: При пациента бяха установени два варианта в хетерозиготно състояние в гена *COL18A1*: един известен вероятно патологичен (NM_030582.4:c.1469-2A>G) и един несъобщаван досега вероятно патологичен (NM_030582.4:c.3623C>A, (p.Ser1208Ter)). Замяната с.1469-2A>G засяга сплайс-акцепторна последователност и причинява нарушено съзряване на иРНК. Вариантът с.3623C>A (p.Ser1208Ter) засяга транслируемата последователност и води до формиране на стоп кодон. Предполага се, че двата варианта водят до липса на белтъчен продукт (в резултат на nonsense-mediated mRNA decay) или до продукция на скъсен нефункционален протеин.

Ген	Мутация	Генотип
<i>COL18A1</i>	NC_000021.8:g.46897323A>G, NM_030582.4:c.1469-2A>G, rs765919785	хетерозигот
<i>COL18A1</i>	NC_000021.8:g.46925341C>A, NM_030582.4:c.3623C>A, NP_085059.2:p.Ser1208Ter	хетерозигот

На фигурите са представени екзон 6 (вариант с.1469-2A>G) и екзон 36 (вариант (p.Ser1208Ter)) на гена *COL18A1* при пациента:



Дискусия: Синдром на Knobloch се проявява фенотипно при наличие на поне два патологични варианта на гена *COL18A1* в хомозиготно или съставно хетерозиготно състояние, независимо от пола на индивида. Клиничният фенотип при пациента и резултатът от ДНК анализа предполагат, че той е съставен хетерозигот. Изясняването на генетичната диагноза на пациента и носителския статус на родителите дава възможност за коректна медико-генетична консултация на семейството и планиране на подходящи мерки за профилактика и терапия на заболяването.

контакт: sanniya_yan@hotmail.com

Оценка на качеството на живот при пациенти с акромегалия - систематичен преглед

Първанова А¹, Русенова Я¹, Камушева М¹, Вълдева С², Еленкова А²

¹Катедра "Организация и икономика на фармацията", Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София

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

I. Въведение

1. Акромегалия

- Акромегалията е **рядко, хронично, ендокринно** заболяване, характеризиращо се с повишена секреция на **растежен хормон (PX)** от хипофизната жлеза [1].
- Съпътстващи заболявания са деформацията на костно-ставния апарат, артериална хипертония, захарен диабет тип 2, сънна апнея, което често налага налага доживотен прием на лекарства [2].
- Наличната **терапия** е хирургична интервенция или радиотерапия, фармакологично лечение.
- Едни от най-важните цели на терапията са намаляване **размера на тумора, постигне биохимичен контрол и справяне със съпътстващите заболявания** [3].
- Постигането на тези цели не винаги корелира с подобро качество на живот.

2. Качество на живот, свързано със здравето - Health Related Quality of Life (HRQoL)

- HRQoL се счита за важен способ за проследяване и анализ на функционалното състояние и благосъстояние, както и на терапевтичната ефективност.
- Чрез него пациентът прави самооценка, отговаряйки на специално разработени въпросници, насочени към неговото физическо, психическо и социално положение [4].



II. Цел

- Да се идентифицират най-често използваните методи за оценка качеството на живот на пациентите с акромегалия и факторите, които го повлияват.

III. Материали и методи

- Извършен е систематичен преглед на научната литература относно качеството на живот на пациентите с акромегалия в научните база данни Pub Med, Google Scholar and Bioseek.

Източници

1. Acromegaly. S. Melmed. N Engl J Med, 1990 г., стр. 966-77.
2. Abreu, Alin et al. "Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities." Pituitary vol. 19,4 (2016): 448-57. doi:10.1007/s11102-016-0725-2
3. Melmed, S., Bronstein, M.D., Chanson, P. et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. Nat Rev Endocrinol 14, 552-561 (2018).
4. Webb SM. Quality of life in acromegaly. Neuroendocrinology. 2006;83(3-4):224-229

IV. Резултати

- В систематичния преглед са включени общо 84 публикации, като 11 от тях са публикувани през 2019 г. (таблица 1).

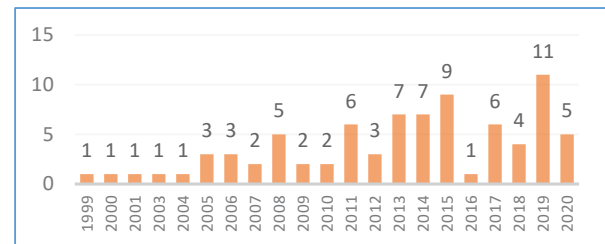


Таблица 1: Идентифицирани публикации

- Най-често използваните методи за оценка са **Acroqol** и **SF-36**;
- Други използвани методи са **Multidimensional Fatigue Index (MFI-20)**, **Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)**, **Patient-Assessed Acromegaly Symptom Questionnaire (PASQ)**.
- **Мъжете** имат по-добро качество на живот в сравнение с жените.
- **Физичните промени** като остеоартрит се открояват като водещ фактор, влошаващ качество на живот, следван от **психологическите последици**, главно в резултат на променен външен вид.
- Прилагането на **радиотерапия** показва най-лоши резултати при всички включени проучвания.
- **Pegvisomant** подобрява показателите, свързани с психологическия стрес, докато резултатите от приложението на **соматостатиновите аналози** не са еднозначни (фигура 2).

Психологически	Физически	Свързани с терапията
<ul style="list-style-type: none"> • Депресия; • Промяна в настроението; • Ниско самочувствие; • Главоболие. 	<ul style="list-style-type: none"> • Пол; • Остеоартрит, артропатия, скованост; • Затлъстяване; • Умора. 	<ul style="list-style-type: none"> • Радиотерапия; • Соматостатинови аналози; • Pegvisomant.

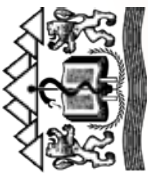
Фигура 2: Основни фактори, повлияващи качеството на живот при пациенти с акромегалия

V. Изводи

- Систематичният преглед потвърждава необходимостта от: (1) **периодично проследяване и оценяване на качеството на живот** на пациентите с акромегалия, (2) **насърчаване да споделят нуждите си** и (3) **прилагане на лечение**, съобразено с техните предпочитания и перспективи.

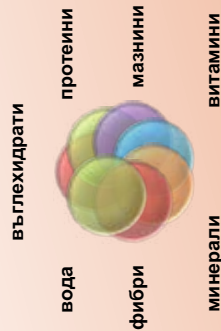
Хранителни навици и дентално здраве при деца с хемофилия

Мандова В., Костадинов К., Стефанов Р.
 Медицински университет- Пловдив, Факултет по обществено здраве, Катедра по Социална медицина и обществено здраве



Въведение

За поддържане на пълноценно здраве, човешкият организъм се нуждае от ежедневен прием на хранителни вещества. (Фиг.1)



Фигура 1. Основни хранителни вещества

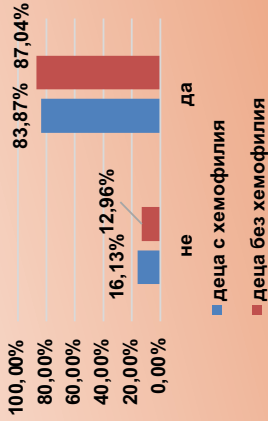
Връзките между хранителния режим, състоянието на устната кухина, както и общото здравословно състояние, са сложни с много взаимозависими фактори.

Компрометираното състояние на устната кухина може да промени избора на храна и да повлияе негативно процеса на хранене, което от своя страна да доведе до хронични системни заболявания или да влоши съществуващи такива, като хемофилията.

Цел Да се изследват хранителните навици на деца с и без хемофилия и тяхното влияние върху оралното здраве.

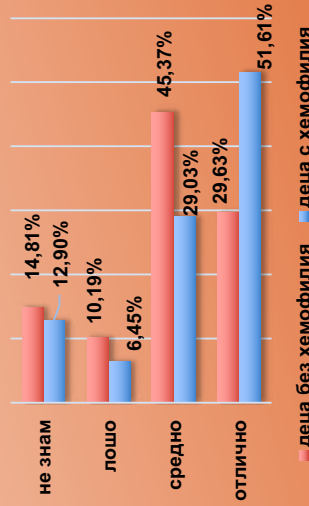
Резултати

При анализ честотата на консумация на въглехидратни храни се наблюдава статистически значима разлика между относителните дялове на децата от контролната група и децата с хемофилия ($\chi^2= 34,37$; $p=0,000$), които от своя страна се хранят с въглехидратни храни по-рядко. (Фиг.2)

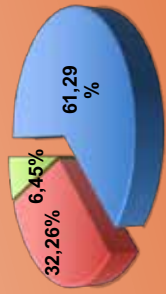


Фигура 2. Консумация на въглехидратни храни

Хранителният режим предопределя каква самооценка на оралното здраве си поставят самите индивиди. (Фиг.3) Децата с хемофилия, които рядко приемат подсладени напитки (Фиг.4) определят оралното си здраве като отлично, но с увеличаване честотата на прием, то се влошава значително ($\chi^2=14,86$; $p=0,02$).



Фигура 3. Самооценка на денталното здраве



Фигура 4. Консумация на подсладени напитки сред деца с хемофилия

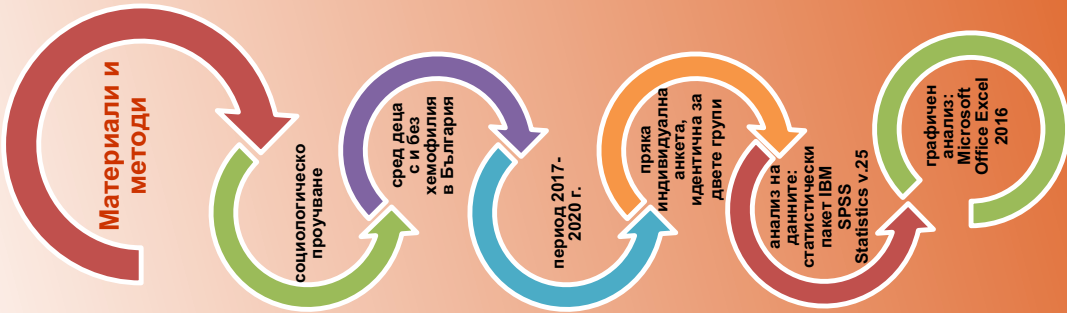
Заклучения

Разпознаването и лечението на денталните заболявания, произхождащи от неправилен хранителен режим, е важно за подобряване на общото здравословно състояние и качеството на живот при деца с хемофилия.

Литературата е на разположение при поискване от авторите.

Дискусия

Хранителният режим с високо съдържание на въглехидрати може да повлияе негативно здравето на устната кухина при деца с хемофилия, като доведе до зъбен кариес, пародонтални заболявания и заболявания на оралната лигавица.



ПЪЛНО ЕКЗОМНО СЕКВЕНИРАНЕ РАЗКРИВА СЛУЧАЙ НА РЯДКА ФОРМА НА КОНГЕНИТАЛЕН МИАСТЕНИЧЕН СИНДРОМ, ДЪЛЖАЩ СЕ НА МУТАЦИЯ В ГЕН *VAMP1*

Невяна Иванова¹, Калина Михова¹, Кунка Каменарова¹, Дарина Качакова¹, Илияна Пачева², Маргарита Панова², Иван Иванов², Ваньо Митев¹, Албена Йорданова¹, Иванка Димова¹, Радка Кънева¹



¹ Център по молекулярна медицина, Катедра по медицинска химия и биохимия, Медицински университет – София
² Клиника по детски и генетични заболявания, УМБАЛ "Св. Георги", Пловдив

Въведение: Конгениталният миастеничен синдром (CMS) е хетерогенна група от наследствени заболявания, свързани с нарушено предаване на нервния импулс към мускулните влакна, в резултат на мутации в над 30 гена като едва 6-8% от тях са пресинаптични. Познаването на молекулярната им патология е изключително важно, тъй като в редица случаи е възможно ефективно симптоматично лечение с налични медикаменти.

Въвеждането на пълното екзомно секвениране (WES) в Центъра по молекулярна медицина, позволи поставянето на точна генетична диагноза при пациент с първоначална клинична диагноза *SMN1*-негативна спинална мускулна атрофия и негативен резултат от изследване на клиничен екзом.

Материали и методи: ДНК проба от индексния пациент бе секвенирана с кит *Illumina DNA Prep with Enrichment* на платформа *NovaSeq6000, Illumina, Inc* (Фиг.1). Анализът на вариантите бе извършен с *VarSeq, Golden Helix Inc*. Потвърждаването и сегрегацията на вариантите бе извършено чрез *секвениране по Сангер*. Оценката на вариантите е направена по *Критериите на ACMG*.

Клиничен случай: Кърмаче с лека асфиксия при раждането, тежка мускулна хипотония, мускулна слабост и хипорефлексия, липсващ гълтателен рефлекс, ТФЕ-данни за мозъчен оток.

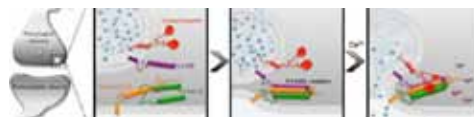


Фиг. 1. Системен аналитичен ход.

Резултати: Анализът на данните разкри **нов хомозиготен генетичен вариант с.309delC/p.Ile104Serfs*7** в екзон 4 на ген *VAMP1* (Фиг.2).

Дискусия: Генът *VAMP1* кодира везикулно-асоциран мембранен белтък, синаптобrevин-1, малък интегрален белтък от SNARE-комплекса, участващ в синаптичния везикуларен цикъл (Фиг.3).

Фиг. 3. Асемблиране на SNARE комплекса в пресинаптичния край, водещо до освобождаване на невротрансмитера (2).

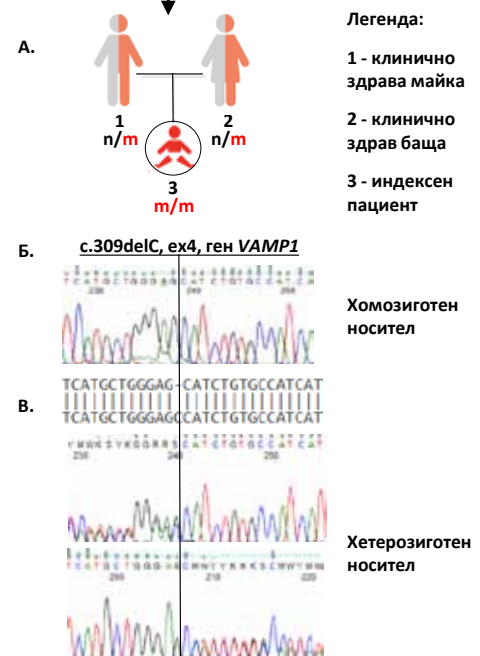


- Вариантът p.Ile104Serfs*7 засяга **трансмембрания домен на белтъка**.
- Мутации във *VAMP1* са установени при **конгенитален миастеничен синдром 25, с автозомно-рецесивно унаследяване**.
- Пациенти с тази форма на CMS са показали **благоприятен отговор при лечение с пиридостигмин (3)**.
- **Данните от лечението на нашия пациент с този препарат, също показват подобрение на състоянието.**

Заключение: WES притежава огромен потенциал за бързо, надеждно и ефективно откриване на молекулярните дефекти, свързани с редки болести. В представения случай, използването му има три важни аспекта – поставя **точна клинична диагноза**, позволява извършването на **пренатална диагностика на плода при следваща бременност** и използването на **персонализиран терапевтичен подход**.

Използвана литература:

- Cupertino, R.B., Kappel, D.B., Bandeira, C.E. et al. SNARE complex in developmental psychiatry: neurotransmitter exocytosis and beyond. *J Neural Transm* 123, 867–883 (2016).
- Al-Muhaizea MA, AlQuait L, AlRasheed A, AlHarbi S, Albader AA, AlMass R, Albakheet A, Alhumaidan A, AlRasheed MM, Colak D, Kaya N. Pyridostigmine therapy in a patient with *VAMP1*-related congenital myasthenic syndrome. *Neuromuscul Disord*. 2020 Jul;30(7):611-615.



Фиг. 2. Сегрегационен анализ на с.309delC, ex4, ген *VAMP1*. А. Родословно дърво на пациента. Б. Двупосочно секвениране в района на изследвания вариант. В. Сравнително представяне на референтна и секвенция при индексния пациент, хомозиготен носител на изследвания вариант.

Основни приоритети при КОВИД 19 ваксиниране на пациенти с редки болести

Костадинов К., Мандова В., Стефанов Р.
Катедра социална медицина и обществено здраве,
Факултет по обществено здраве,
Медицински университет Пловдив

Въведение

Пандемичното разпространение на короновирсната инфекция е сериозно предизвикателство пред общественото здравеопазване. В този контекст разработването, одобренето и прилагането на ваксини се счита като едно от основните средства за противодействие на вируса [1].

Предвид важноста за общественото здраве Европейската лекарствена агенция (EMA) въведе ускорена процедура за пазарно разрешение на ваксините, чрез използването на "rolling review" метод [2]. Този метод позволява разглеждане и оценка на данните относно безопасността и ефективността на тестовите продукти в процеса на тяхното събиране. Цикълът на разглеждане на данните се повтаря няколкократно, като това намалява сроковете за окончателното решение на EMA (фиг.1).

Прилагането на подобни ускорени процедури за COVID-19 ваксините поражда дискусия относно тяхната ефективност и безопасност както сред населението, така и сред специфични групи от популацията, като пациентите с редки заболявания [3].

Приоритизация на групи пациенти с редки заболявания

След одобренето и въвеждането на разработените ваксини, редица държави въведоха специфични протоколи за достъпа до тях. В по-голямата си част тези изисквания следват основните етични принципи: максимална полза, редуциране на риска, справедливост с цел намаляване на съществуващите здравни неравенства [4]. Като основни приоритетни групи за ваксинация основно се посочват възрастните хора (над 65 г.), пациенти с социално-значими заболявания, медицински и социални работници. Като основа на приоритизирането на тези групи са и известните пъти за редуциране на смъртността и риска от хоспитализация доказани в клиничните проучвания [5].

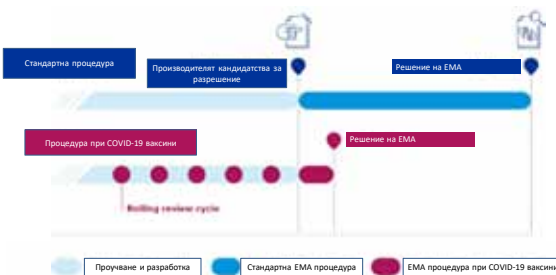
Наличието на придружаващо хронично заболяване е асоциирано с по-тежка клинична картина на инфекцията [6, 7]. Въпреки това, в редица държави пациентите с редки заболявания не са включени в приоритетните групи [8]. Като основна причина за това се посочва липсата на данни за ефективността и безопасността сред тази група пациенти от клиничните проучвания. Този факт в съчетание с редуцирането на медицинските грижи по време на COVID-19 пандемията [9] засилва здравните неравенства сред тази пациентска група [10].

Възможни специфични рискове от одобрените ваксини

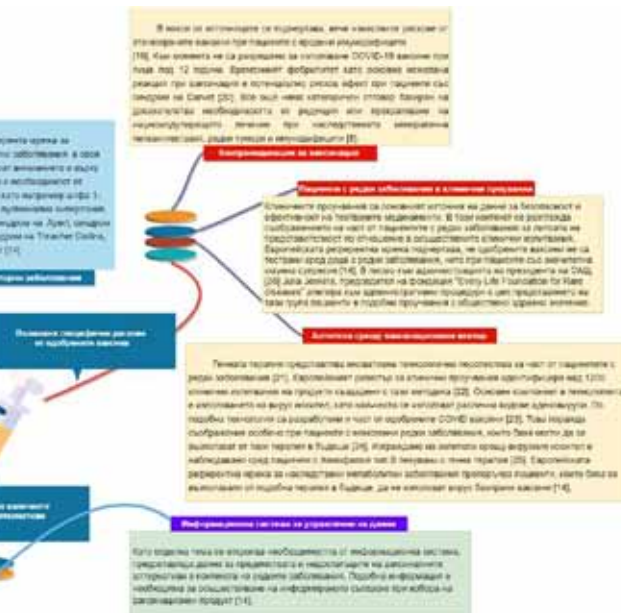
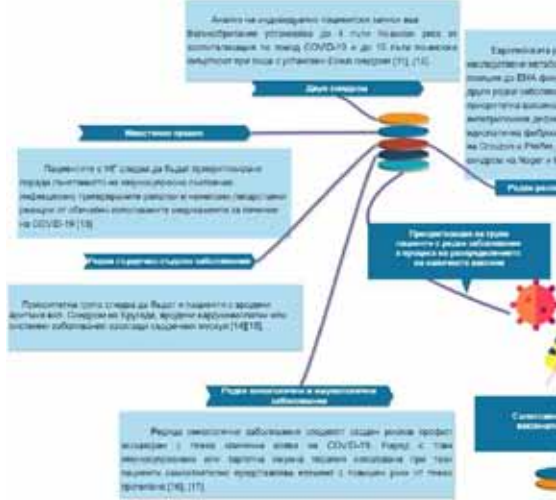
Информация за основните съображения при ваксинация срещу COVID-19 от пациенти с редки заболявания се установява в осъществяната анкета от фондация "Every Life Foundation for Rare diseases" [18]. От публикуваните резултати се разграничават три основни подтеми: Редки заболявания с контриндикация за ваксинация; информация за пациенти с редки заболявания участващи в клиничните проучвания на ваксините; опасения за развитие на антитела срещу вирус носителята система на някои от одобрените ваксини (фиг. 2)

Съпоставяне на наличните ваксинални алтернативи.

Към края на месец Юли 2021г. СЗО оценява ефекта на 6 от общо 7 одобрени в световен мащаб ваксинални алтернативи. От одобрените препарати 2 са разработени в основа на инактивиран вирус, 3 в основа на вирусен вектор и 2 на базата на информационна РНК в липиден нанокосмид. Въпреки липсата на директно сравнение между продуктите, някои публикации сравняват резултатите по отношение на безопасност и ефективност от вече публикуваните данни на проведените клинични изпитвания [27], [28]. Въпреки съществуващите системи за оценка на страничните реакции [29] липсват данни, които да информират решението за вида на използваната ваксина при пациенти с редки заболявания.



Фигура 1. Стандартен процес на въвеждане на ваксина спрямо въведената процедура на EMA за ваксините срещу COVID-19.



Цел

Цел на настоящото проучване е да се анализират и обобщат основните теми, касаещи пациентите с редки заболявания, в контекста на одобрените ваксини срещу короновирсната инфекция.

Материал и методи

Настоящото изследване включва качествен анализ на оригинални статии, обзори, писма до редактора от базата данни на PUBMED, публични интервюта, дискусии и позиции на пациентски организации, препоръки на здравните власти в САЩ и ЕС, публично достъпна кореспонденция между заинтересовани страни в процеса на одобренето и въвеждането на ваксини срещу КОВИД-19. За обработка на данните е използван софтуер за качествени проучвания MAXQDA v.2020

Резултати

Тематичният анализ на включените документи установи три основни кластера. **Тема 1** включва необходимостта от **приоритизация на групи пациенти с редки заболявания** в процеса на разпределянето на наличните ваксини. **Тема 2** е свързана с идентифициране на възможни специфични рискове от одобрените ваксини, свързани с наличните данни за нежелани лекарствени реакции и образуване на антитела към вирусни вектори. **Тема 3** разглежда управлението на здравните данни с цел съпоставяне на наличните ваксинални алтернативи при тази група пациенти.

Дискусия

Ускорената процедура по одобрение на ваксини е възможен подход в условията на опасност за общественото здраве. Технолологията на някои от ваксинационните средства поражда специфични теми на дискусия в контекста на редицте заболявания.

Заключение

Необходима е оценка, базирана на доказателства, върху установените теми, касаещи пациентите с редки заболявания, в контекста на одобрените ваксини срещу КОВИД-19.

Библиография

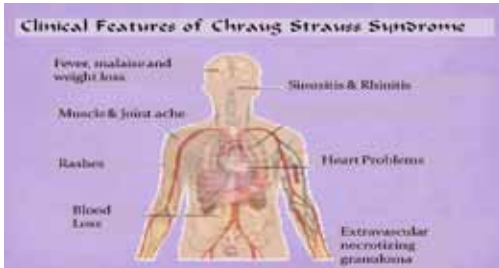


контакт: ac_d_r К. Костадинов, e-mail: drkostadinov@gmail.com

Синдром на Чърг-Щраус

Комбинация от астма, еозинофилия, васкулит, развитие на грануломи

Изготвили: Христиана
Николова, Джанер
Башчобанов



Включва няколко фази, като е възможно да не се наблюдават всичките при някои от пациентите.

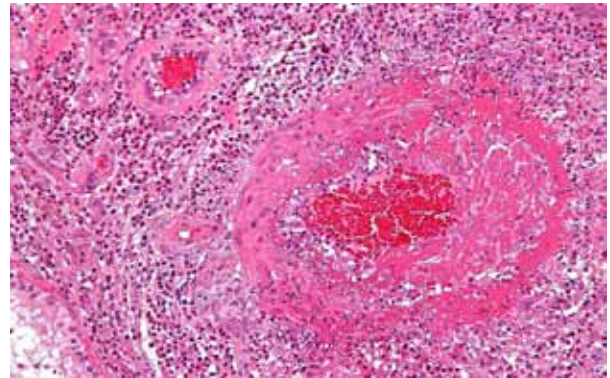
Продромална фаза- наблюдават се алергични реакции. Възможно е развитието на астма. При пациенти, които вече имат астма, е възможно влошаване на състоянието им.

При някои се наблюдава развитие на алергичен ринит.

Еозинофилна фаза- наблюдава се акумулация на еозинофили в определени тъкани. Особено се натруват в кожата, гастроинтестиналния тракт и белите дробове.

Трета фаза- на системен васкулит- наблюдава се стесняване, забавяне на кръвотока или дори блокиране към различни органи.

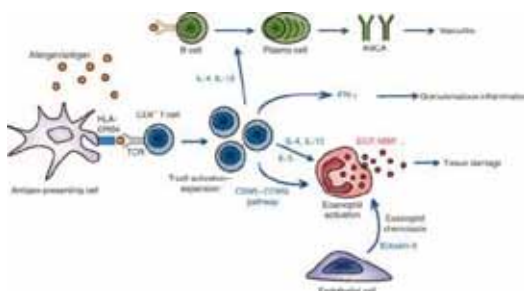
Като цяло симптомите зависят от органите, в които се наблюдава синдромът. При някои пациенти симптомите са сходни с тези при астма, при други се наблюдават умора, температура, загуба на тегло, кашлица, болки в ставите. Наблюдава се и неврологична симптоматика, включваща множествен мононеврит, полиневропатия. При около половината натруването на еозинофили води до кожна симптоматика. Възможни са също перикардит, миокардит, евентуално инфаркт; също засягане на бъбреци и развитие на гломерулонефрит.



Причините за развитие могат да са генетични, имунологични. Синдромът се причислява към автоимунните заболявания. При около 40-60% от болните се наблюдават ANCA antineutrophil cytoplasmic antibodies.

При някои от пациентите, лекувани със зафирлукаст (използва се при лечение на астма) се наблюдава развитие на синдрома

Лечение – прилагат се кортикостероиди, при някои пациенти се прилагат и имunosупресори като циклофосфамид



За **диагностициране** е важно дали пациентът има астма, алергия

- Кръвен тест за откриване на ANCA
- Анализ на урина за протеини и RBC
- Компютърна томография

Заболяването е изключително рядко, засяга еднакво мъже и жени, не е наследствено.

Източници:

- <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/7098--eosinophilic-granulomatosis-with-polyangiitis-egpa-formerly-churg-strauss-syndrome>
- <https://rarediseases.org/rare-diseases/churg-strauss-syndrome/>
- <https://www.puls.bg/aktualno-c-6/sindrom-na-chrg-shchraus-vodi-at-belodrobnite-proiavi-n-32221>

Два клинични случая с мутация на *ELMO2* ген, който причинява костни васкуларни малформации

Станчева Малина 1, Netzer Christian 2, Maintz David 3, Karakaya Mert 4

1 Медико-дентален център "Медива", София, България

2 PAN-Klinik and Neumarkt, Köln, Germany

3 Institut für Diagnostische und interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Köln, Klinik and poliklinik für Kinder- u. Jugendmedizin, SPZ-

Hamatologie u. Onkologie, Köln, Germany

4 Humangenetic Uniklinik Köln, Germany

Резюме

Авторите представят 3 годишно момче с български произход от четвърта патологична бременност с гестационен диабет, хидраминион. Първите две бременности завършват с мъртвораждање на плод с церебрални кисти и сърдечни малформации, трета бременност-здраво дете. Пренатално в VII m.l. е диагностициран междупредсърден дефект, отворен форамен овале. След раждането се установява диастаза на мускулус ректус абдоминис. При ерупция на кучешките зъби се наблюдава значителен едем, кървене, гингивална хипертрофия, поява на лицев диморфизъм с лицева асиметрия в мандибуларна, максиларна област и орбитата. КТ ангиографията на мандибулата показва артерио-венозна малформация. По време на опит за вземане на проба/ексцизия се наблюдава масивно кървене, което налага коли-емболизация, след което е отстранена аневризмална костна киста. Лечение със Сиролимус е било проведено за няколко месеца. Осем месечното по-малко братче на пациента е с умбиликална херния. Молекулярният анализ с NGS по Sanger установява при пациента и неговият по-малък брат патогенен хомозиготен вариант на *ELMO2* гена (NM_133171: c.579_603dup, p.Leu202Profs*47. Двамата родители са носители на патогенен хетерозиготен вариант. Тежестта на клиничните признаци варира при пациентите и е невъзможно да се предскаже локализацията и скоростта на растежа на формацията. Основен диагностичен метод при наличие на костни подутини и съмнение за VMOS е КТ ангиографията.

Въведение

Костните васкуларни малформации (VMOS, OMIM 606893) представляват 0.2% от всички костни тумори. До настоящия момент са били описани 5 семейства, като спорадични случаи, със засягане на черепа и гръбначния стълб. Малформацията се характеризира до пубертета с тежка и прогресивна съдова експанзия в костите на лицево-челюстната област, съпроводена понякога с дефекти на коремната стена като диастаза на мускулус ректус абдоминис и супраумбиликална херния.



Фиг. 1. Пациент с костна васкуларна малформация в областта на мандибулата.

Лицевият диморфизъм прилича на черубизъм, тъй като мандибуларната кост се заменя с фиброзна тъкан. След пубертета настъпва бърза експанзия във всички краниални кости с повишено интракраниално налягане и масивно кървене – спонтанно или индуцирано от хирургична намеса, което може да бъде животозастрашаващо. Емболизацията, склеротерапията или хирургичните манипулации забавят прогресирането на заболяването, но все още няма етиологично лечение. Мутации на *ELMO2* гена, който кодира Engulfment and cell motility protein води до нарушено RAC1 сигнализиране.

Цел

Целта на нашата работа е да бъде описана клиничната картина, хода на заболяването и приложеното лечение при двама български пациента с доказани мутации на *ELMO2* гена.

Материал и методи

Клинични методи: фамилна анамнеза, анамнеза, консултация с педиатър, детски невролог, клиничен генетик, имунолог
Генетични методи: Пълно екзомно секвениране по Sanger при двете деца и техните родители.
Неврорадиологични методи: КТ на глава, КТ ангиография
Психологични тестове: скрининг тест на детското развитие Denver II.
Материал: пълна кръв с ЕДТА, серум.

Резултати

Авторите представят 3 годишно момче с български произход от четвърта патологична бременност с гестационен диабет, хидраминион. Първите две бременности завършват с мъртвораждање на плод с церебрални кисти и сърдечни малформации, трета бременност-здраво дете. Пренатално в VII m.l. е диагностициран междупредсърден дефект, отворен форамен овале

Табл. 1 Клинични симптоми на описаните в литературата и нашите пациенти..

Клинични симптоми описани в литературата	Пациент 1	Пациент 2
Пол	М	М
Първи симптоми	Увеличаване на лицевите кости	-
Ход	Прогресивен	-
Лицева асиметрия	+	-
Краниофациални кости	+	-
Ключица	-	-
Ребра	-	-
Гръбначен стълб	-	-
Гингивално кървене	+	-
Ектопична ерупция на зъби	+	-
Екзофтالمي	+	-
Загуба на зрение	-	-
Повишено вътречерепно налягане	-	-
Анемия	+	-
Алкална фосфатаза	+	-
Ангиографска находка	киста	-
Лечение на остро кървене	Коли-емболизация	-

След раждането се установява диастаза на мускулус ректус абдоминис. При ерупция на кучешките зъби се наблюдава значителен едем, кървене, гингивална хипертрофия, поява на лицев диморфизъм с лицева асиметрия в мандибуларна, максиларна област и орбитата (Табл.1). Ехокардиографията показва отворен форамен овале. КТ ангиографията на мандибулата показва хиперперфузирана артерио-венозна малформация в раздут gatus mandibulae с артериално кръвоснабдяване, най-вероятно от а. Lingualis. По време на опит за вземане на проба се наблюдава масивно кървене, което налага коли-емболизация, след което е отстранена аневризмална костна киста. Лечение със Сиролимус е било проведено за няколко месеца. Осем месечното по-малко братче на пациента е с умбиликална херния. Молекулярният анализ с NGS по Sanger установява при пациента и неговият по-малък брат патогенен хомозиготен вариант на *ELMO2* гена (NM_133171: c.579_603dup, p.Leu202Profs*47. Двамата родители, които са далечни роднини са носители на патогенен хетерозиготен вариант.

Дискусия

Описани са двама български пациенти с нова мутация на *ELMO2* гена, която до момента не е описана в литературата.

Предишни две бременности на майката завършват с мъртвораждања на плод с церебрална киста и сърдечна малформация, което налага включването на заболяването в диференциалната диагноза на пациенти със сходна пренатална ехографска находка. Клиничната картина на описаните от нас пациенти е подобна на описаните в литературата от Arda Cetinkaya et al., 2016. Началото на заболяването при първият случай е в кърмаческия период след ерупция на млечни зъби, подобна на описаните в литературата. Основен диагностичен метод е КТ ангиографията, което се потвърждава и при наблюденията от нас пациент. При втория клиничен случай се наблюдава единствено пълна херния, описана като симптом на заболяването в литературата, но като цяло ходът на заболяването е прогресиращ, което налага клинично проследяване и своевременно провеждане на лечение. Проведеното лечение със Сиролимус за няколко месеца досега не е било провеждано в литературата при това заболяване и е необходимо продължително наблюдение за да може да бъде оценен терапевтичният ефект. Към настоящия момент първият пациент едноразово приема Рутаскорбин, а при нужда във връзка с гингивалната хипертрофия се прилага лосион, съдържащ нистатин, Вит.А, глицерин, риванол и анестезин. При наличие на железodeficitна анемия се прилага лечение с железни препарати. При кървене от носа успешно се третира с емофикс и хемостоп гел. При втория пациент се прилага единствено симптоматично лечение с мултивитамини.. Приложените скринингови тестове на детското развитие показват нормално нервно-психическо развитие развитие на двете деца, които израстват в билингвална среда. Наблюдението на клиничните случаи продължава. Предложена е генетична консултация и пренатална диагноза при следваща бременност.

Изводи

Авторите представят двама български пациенти с костна васкуларна малформация с доказана нова мутация на *ELMO2* гена. Описана е клиничната картина, терапевтичното поведение и резултатите от клиничното наблюдение.

Контакт

Д-р Малина К.Станчева-Иванова
Медико-дентален център "Медива"
Email: malinastancheva@yahoo.com
Website: www.medivabv.com
Phone: +35988691322

Медицинска литература:

1. Cetinkaya A, Xiong JR, Vargel I, Kösemehmetoğlu K, Canter Hİ, Gerdan ÖF, Longo N, Alzahrani A, Camps MP, Taskiran EZ, Laupheimer S, Botto LD, Paramalingam E, Gormez Z, Uz E, Yuksel B, Ruacan S, Sağiroğlu MŞ, Takahashi T, Reversade B, Akarsu NA. Loss-of-Function Mutations in *ELMO2* Cause Intraosseous Vascular Malformation by Impeding RAC1 Signaling. Am J Hum Genet. 2016 Aug 4;99(2):299-317. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.06.008. Epub 2016 Jul 28. PMID: 27476657; PMCID: PMC4974086.



СИНДРОМ НА ПЪЛНА АНДРОГЕННА НЕЧУВСТВИТЕЛНОСТ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ



Виктория Спасова¹, Лилия Колева^{2,3}, Олга Антонова¹, Весела Карамешева^{4,5}

¹Катедра по Медицинска генетика, МУ-София, ²Отделение по оперативна гинекология, УМБАЛСМ „Пирогов“, ³Отделение по акушерство и гинекология, УМБАЛ „Софиямед“, ⁴Втора гинекологична клиника, СБАЛАГ „Майчин дом“, ⁵Катедра по Акушерство и гинекология, МУ-София

Синдромът на андрогенната нечувствителност (САН) е Х-рецесивно заболяване и е най-честата причина за нарушение на половото развитие при индивиди с кариотип 46, ХУ. Пълната му форма се характеризира с женски фенотип и външни полови органи от женски тип. Рискът за развитие на гонаден рак при пълната форма на САН е оценен на 3,6% на 25-годишна възраст и достига 33% на 50.

Важен проблем, засягащ пациентите с пълна форма на САН, е решението за премахване на тестисите поради риска от малигнизирание. Част от научната общност подкрепя идеята за ранна гонадектомия, докато другата препоръчва оперативната интервенция да се извърши след пубертета, за да е завършил процеса на феминизация.

Клиничен случай: Жена на 34 години е диагностицирана с киста на десния яйчник след оплакване от подуване и тежест в областта. Съобщава за първична аменорея и билатерална ингвинална херния в детска възраст.

Пациентката е с нормално развити гръдни жлези и слабо окосмяване в пубисната област. При извършен гинекологичен преглед се забелязва сляпо завършващо влагалище без видима маточна шийка. Ехографията разкрива липсваща матка и добре дефинирано образувание с диаметър около 15 см. Последващата компютърна томография (КТ) потвърждава наличие на формация, произхождаща вероятно от яйника и достигаща ректума и пикочния мехур (Фиг. 1 и 2). Извършена е лапаротомия с последващо хистологично изследване. То разкрива следната находка: десен „яйчник“ – тестикуларен семином, ляв „яйчник“ – морфология на препубертетен тестис.

Майката на пациентката съобщава, че цитогенетично изследване в миналото е показало нормален мъжки кариотип, но тя е решила да не разкрива това на дъщеря си.



Фигура 1. КТ с контраст: формация в таза с размери 13/14см



Фигура 2. КТ с контраст: формация в таза с размери 13/14см

Представеният случай показва нуждата от навременна оперативна интервенция при САН. Освен това, потвърждава липсата на информираност в обществото по отношение на проблема. Представеният клиничен случай илюстрира трудностите, пред които са поставени лекарите по отношение на момента за гондаектомия, както и родителите на пациентите по отношение на съобщаването на диагнозата.

СЛУЧАЙ НА НЕСФЕРОЦИТНА ХЕМОЛИТИЧНА АНЕМИЯ ВСЛЕДСТВИЕ ДЕФИЦИТ НА ХЕКСОКИНАЗА

Р. Георгиева, Е. Петева, К. Петрова, К. Широкова, Х. Христозова, С. Мишкарлова, В. Калева

Катедра по Педиатрия и Медицинска генетика, МУ-Варна
Клиника по Детска клинична хематология и онкология, УМБАЛ „Света Марина“, Варна

Вродените хемолитични анемии, дължащи се на дефицит на гликолитични ензими, са хетерогенна група наследствени състояния, които се характеризират с нарушение в метаболизма на червените кръвни клетки и скъсяване на тяхната преживяемост. Несфероцитната анемия вследствие на хексокиназен дефицит е много рядко автозомно-рецесивно заболяване с честота $<1/1\ 000\ 000$ и се свързва предимно с тежка хронична хемолиза, започваща още в неонаталния период. Към днешна дата са описани 20 случая в световен мащаб. Представяме момиче на 12 години с установени в кърмаческа възраст трансфузионно зависима хемолитична анемия, спленомегалия и епилепсия, асоциирана с церебрална детска парализа. Диагнозата хемолитична анемия вследствие дефицит на хексокиназа е поставена чрез NGS-базирано генетично изследване, доказващо дефект в хексокиназния ген HK1. Наблягаме на рядкостта на този вид еритроцитна ензимопатия, особеностите на клиничното протичане и асоциацията с тежки неврологични увреждания.

Пренатална изява на POLG-асоциирано заболяване в резултат на хетерозиготни патологични варианти в гена кодиращ митохондриалната ДНК полимераза

М. Атанасоска^{1,2}, Р. Вържарова^{1,3}, Л. Балабански¹, С. Янева Стайкова¹, Д. Тончева^{1,4}

¹Специализирана болница за активно лечение по гинекология и асистирана репродукция „Д-р Малинов“, Геномна лаборатория, София, България; ²Софийски Университет „Св. Климент Охридски“, Биологически факултет, Катедра по Генетика, София, България; ³Софийски Университет „Св. Климент Охридски“, Медицински факултет, Катедра по Биология, Медицинска генетика и Микробиология, София, България; ⁴Медицински университет-София, Катедра по Медицинска генетика, София, България

Въведение

Генът *POLG* кодира каталитичната субединица на митохондриалната ДНК полимераза. Дефектите в този ген засягат стабилността на митохондриалната ДНК и са причина за прогресивна външна офталмоплегия с делеции на митохондриална ДНК 1 (PEOA1), сензорна атаксична невропатия, дизартрия и офталмопареза (SANDO), синдром на Алперс-Хютенлокер (AHS) и синдром на митохондриална неврогастроинтестинална енцефалопатия (MNGIE)).

Пациентите са семейство с хетерогенна клинична картина. Първата им бременност завършва с вътреутробна смърт на плода в 30 г.с. поради пренатална изява на кардиомиопатия и задръжка в растежа. При родителите фенотипната изява е по-лека и включва: непоносимост към физически натоварвания, нарушена чернодробна функция и епизоди на преходна исхемия на ЦНС при майката и частична загуба на слуха при бащата.

Материали и методи

От пъпната връв на плода и кръвни проби на родителите беше изолирана геномна ДНК.

При плода беше проведено цялостно екзомно секвениране, докато на родителите им предстои таргетно NGS секвениране на гена *POLG*, използвайки платформата Illumina MiSeq.

Резултати

При проведения секвенционен анализ на пробата от плода бяха установени два патологични хетерозиготни варианти в гена *POLG* (Таблица 1 и 2).

Таблица 1. Първият установен патологичен вариант при плода.

Ген:	<i>POLG</i>		
Наименования на варианта по HGVS:	NC_000015.9:g.89868870G>A NM_001126131.2:c.1760C>T NP_001119603.1:p.Pro587Leu	Популационна честота (gnomAD Exomes v2.1.1):	0.001545
rs ID:	rs113994096	Вид на мутацията:	missense
Генотип:	хетерозигот	Класификация по ACMG:	патологичен

Таблица 2. Вторият установен вариант при плода

Ген:	<i>POLG</i>		
Наименования на варианта по HGVS:	NC_000015.9:g.89873415G>A NM_001126131.2:c.752C>T NP_001119603.1:p.Thr251Ile	Популационна честота (gnomAD Exomes v2.1.1):	0.001548
rs ID:	rs113994094	Вид на мутацията:	missense
Генотип:	хетерозигот	Класификация по ACMG:	патологичен

Установените генетични варианти в гена *POLG* представляват еднуклеотидни замени, засягат транслируеми последователности на гена и водят до промяна в аминокиселинната последователност на ензима. Двата варианта са докладвани в базата данни ClinVar като патологични (Variation ID: 13505 и 13503).



Фигура 1. На фигурата са представени идентифицираните варианти (с.1760C>T и с.752C>T) в гена *POLG* при плода. Позициите на нуклеотидните замени са маркирани.

При плода и двата варианта, *POLG* с.1760C>T и с.752C>T, са в хетерозиготно състояние, но за да се определи дали плодът е бил съставен хетерозигот или двата варианта са скачени е необходимо да бъдат изследвани двамата родители за носителство.

Заклучение

Установените варианти са съобщавани многократно в медицинската литература, при пациенти с различни по тежест и тип унаследяване *POLG*-асоциирани заболявания. Патологичните варианти в *POLG* са причина както за автозомно-доминантни, така и за автозомно-рецесивни фенотипи, като при пациентите с автозомно-рецесивна форма клиничните прояви са по-тежки и с по-ранно начало вкл. преди раждането.

При около 6% от пациентите вариантите с.1760C>T и с.752C>T са скачени и е установен трети патологичен вариант в транс-позиция.

Изясняването на генетичната диагноза на плода и носителския статус на родителите дава възможност за коректна медико-генетична консултация на семейството и планиране на подходящи мерки за профилактика и терапия.