

# ТРИНАДЕСЕТА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ

9-10 септември 2022 г.  
Хотел Империял – Пловдив



## СБОРНИК С ПРЕЗЕНТАЦИИ И ПОСТЕРИ

С ПОДКРЕПАТА НА:



Платинен спонсор



Платинен спонсор



Платинен спонсор



Платинен спонсор



Платинен спонсор



Златен спонсор



Бронзов спонсор



Бронзов спонсор



Спонсор научна сесия

# ТРИНАДЕСЕТА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ

Хотел Империял – Пловдив

9-10 септември 2022 г.

ПОД ПАТРОНАЖА НА



Комисия по здравеопазване към 47-то Народно събрание

С подкрепата на:



Платинен спонсор



Платинен спонсор



Платинен спонсор



Платинен спонсор



Платинен спонсор



Златен спонсор



Бронзов спонсор



Бронзов спонсор



Спонсор научна сесия

ISSN 1314-3581

- Приложение към „Редки болести и лекарства сираци“ (Юни 2022, брой 2, година XIII).
- 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](mailto: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 2022 © Всички права запазени

## ОРГАНИЗАЦИОНЕН КОМИТЕТ

Азлика Бянова	Мариян Калинов
Владимир Томов	Нели Данаилова
Георги Искров	Румен Стефанов
Георги Попов	Семих Азиз
Георги Стефанов	Силвия Стефанова
Евелина Ръжева	Стефан Стефанов
Елена Митова	Стиляна Бозова
Ивайло Савов	Таня Йовчева
Камен Петков	Теодора Генчева
Катрин Проданова	

## НАУЧЕН КОМИТЕТ

акад. Драга Тончева	проф. Румен Стефанов
акад. Лъчезар Трайков	проф. Румен Стоилов
проф. Алесандра Ферлини	проф. Савина Хаджидекова
проф. Валерия Калева	доц. Анна Попова-Ташкова
проф. Веселина Горанова-Маринова	доц. Анета Иванова
проф. Виолета Йотова	доц. Ася Консулова
проф. Емил Паскалев	доц. Велина Гергелчева
проф. Ива Петкова	доц. Димитър Николов
проф. Иван Литвиненко	доц. Светлан Дерменджиев
проф. Людмила Матева	доц. Трифон Червенков
проф. Мария Орбецова	д-р Мила Байчева
проф. Мария Стаевска	д-р Петьо Хаджийски
проф. Пенка Переновска	д-р Христо Шипков
проф. Рагка Тинчева	д-н Владимир Томов





Уважаеми колеги и приятели,

Пред Вас е сборникът с постери и презентации от 13-та Национална конференция за редки болести и лекарства сираци.

За тринадесета 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.

Бих желал да благодаря на лекторите и модераторите, както и на всеки един от Вас за Вашето участие и индивидуален принос. Представените постери и резюмета обогатяват нашите познания за редките болести и са реална предпоставка за по-добри, по-качествени грижи за хората с редки заболявания у нас и техните близки.

Можете да следите актуалните събития и на Виртуалния конгресен център на Института по редки болести.

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

# Съдържание

<b>АКАДЕМИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ.....</b>	<b>6</b>
<b>ОТКРИВАНЕ .....</b>	<b>23</b>
<b>СЕСИЯ 1.....</b>	<b>31</b>
<b>СЕСИЯ 2.....</b>	<b>49</b>
<b>СЕСИЯ 3.....</b>	<b>59</b>
<b>СЕСИЯ 4.....</b>	<b>68</b>
<b>СЕСИЯ 5.....</b>	<b>85</b>
<b>СЕСИЯ 6.....</b>	<b>89</b>
<b>СЕСИЯ 7.....</b>	<b>104</b>
<b>ПОСТЕРНА СЕСИЯ .....</b>	<b>108</b>

## **АКАДЕМИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ**

- ▶ **Редките болести – определение, епидемиология, предизвикателства  
пред клиничната практика**  
**Р. Стефанов**
  
- ▶ **Съвременна генетична диагностика на невромускулните заболявания**  
**А. Ферлини**
  
- ▶ **Съвременни възможности в диагностиката и лечението на  
невромускулните заболявания в детска възраст**  
**И. Литвиненко**

**РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ – ОПРЕДЕЛЕНИЕ,  
ЕПИДЕМИОЛОГИЯ, ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА  
ПРЕД КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА**

**Румен Стефанов**

АКАДЕМИЯ РЕДКИ БОЛЕСТИ

**Първична профилактика**

- Здравна промоция и здравна информация
  - За населението
  - За медицинските специалисти
    - Студенти
    - Лекари
  - Немедицински специалисти
- Специфична профилактика
  - Фолиева киселина (суплементация/фортификация)

www.raredis.org

АКАДЕМИЯ РЕДКИ БОЛЕСТИ

**Редки болести**

www.raredis.org

АКАДЕМИЯ РЕДКИ БОЛЕСТИ

**Деян**

www.raredis.org

АКАДЕМИЯ РЕДКИ БОЛЕСТИ

**Редки болести**

- Над 7000 редки болести:
  - 65% са тежки, живото-застрашаващи и хронично прогресиращи
  - 80% с генетична причина
  - 2/3 започват преди 2-год. възраст
  - 1/5 са асоциирани с хронична болка
  - 50% с моторен, сензорен или интелектуален дефицит
  - Очаквана продължителност на живот < 5 г. за 30% от болестите
  - 324 редки болести със собствен код в МКБ-10
- Засягат до 6% от населението:
  - > 27 милиона пациенти в ЕС,
  - > 420 000 пациенти в България

www.raredis.org

АКАДЕМИЯ РЕДКИ БОЛЕСТИ

**ORPHANET**

www.raredis.org

АКАДЕМИЯ РЕДКИ БОЛЕСТИ

**Да погледнем назад...**

Кралица Виктория  
*хемофилия*

Фредерик Шопен  
*муковисцидоза*

Джон Кенеди  
*болест на Адисон*

www.raredis.org

АКАДЕМИЯ РЕДКИ БОЛЕСТИ

**OMIM**

www.raredis.org

АКАДЕМИЯ РЕДКИ БОЛЕСТИ

## Medics4RareDiseases

[www.raredis.org](http://www.raredis.org)

АКАДЕМИЯ РЕДКИ БОЛЕСТИ

## Виртуален Конгресен Център

[www.raredis.org](http://www.raredis.org)

АКАДЕМИЯ РЕДКИ БОЛЕСТИ

## Институт по редки болести

[www.raredis.org](http://www.raredis.org)

АКАДЕМИЯ РЕДКИ БОЛЕСТИ

## Вторична профилактика

- Майчино и детско здравеопазване
- Скрининг
  - Пренатален скрининг
    - Масов
    - Селективен
  - Неонатален скрининг
    - Масов
    - Селективен
- Лабораторна инфраструктура
- Експертиза

[www.raredis.org](http://www.raredis.org)

АКАДЕМИЯ РЕДКИ БОЛЕСТИ

## Списание „Редки болести и лекарства сираци“

<http://journal.raredis.org>

[www.raredis.org](http://www.raredis.org)

АКАДЕМИЯ РЕДКИ БОЛЕСТИ

## Кристиян

[www.raredis.org](http://www.raredis.org)

АКАДЕМИЯ РЕДКИ БОЛЕСТИ

## Виртуален Конгресен Център

<http://vcv.raredis.org>

[www.raredis.org](http://www.raredis.org)

АКАДЕМИЯ РЕДКИ БОЛЕСТИ

## IRDIRC

<https://irdirc.org>

[www.raredis.org](http://www.raredis.org)

АКАДЕМИЯ РЕДКИ БОЛЕСТИ

## IRDIRC


- Визия:**
  - Всички хора с рядко заболяване да получат точна диагноза, грижи и налична терапия в рамките на 1 година след потърсена медицинска помощ.
- Стратегически цели:**
  - Цел 1:** Всички пациенти, търсещи медицинска помощ със съмнение за рядко заболяване, ще бъдат диагностицирани в рамките на 1 година, ако тяхното състояние е известно в медицинската литература; всички понастоящем недиагностицируеми лица ще влязат в глобално координиран диагностичен и изследователски път
  - Цел 2:** Ще бъдат одобрени 1000 нови терапии за редки болести, по-голямата част от които ще се фокусират върху болести без налично лечение
  - Цел 3:** Ще бъдат разработени методологии за оценка на въздействието на диагнозите и терапите върху пациенти с редки заболявания



[www.raredis.org](http://www.raredis.org)

АКАДЕМИЯ РЕДКИ БОЛЕСТИ

## Undiagnosed Diseases Network (UDN)




4791	303	1094	1405	445
Applications Received	Applications Under Review	Participants Accepted	Participants Evaluated	Participants Diagnosed

[www.raredis.org](http://www.raredis.org)

АКАДЕМИЯ РЕДКИ БОЛЕСТИ

## Human Phenotype Ontology (HPO)




<https://hpo.jax.org/app>

[www.raredis.org](http://www.raredis.org)

АКАДЕМИЯ РЕДКИ БОЛЕСТИ

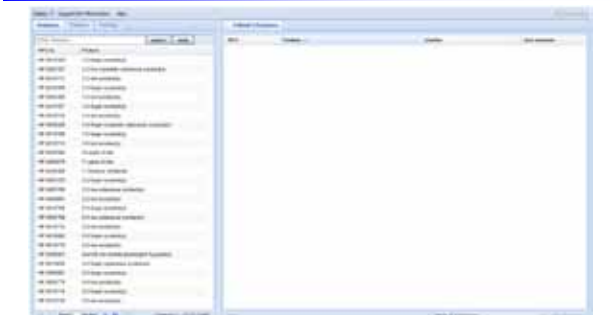
## Експертни центрове за редки болести



[www.raredis.org](http://www.raredis.org)

АКАДЕМИЯ РЕДКИ БОЛЕСТИ

## Phenomizer



<http://compbio.charite.de/phenomizer>

[www.raredis.org](http://www.raredis.org)

АКАДЕМИЯ РЕДКИ БОЛЕСТИ

## Лечение



Специфични симптоми → Филип Гоше → глюкоцереброзидаза

2 321.16 лв с ДДС / 200 U

≈


220 000 лв годишно за 1 пациент

22 пациента в България

[www.raredis.org](http://www.raredis.org)

АКАДЕМИЯ РЕДКИ БОЛЕСТИ

## Undiagnosed Diseases Network (UDN)



[www.raredis.org](http://www.raredis.org)

АКАДЕМИЯ РЕДКИ БОЛЕСТИ

## Лечение

### The cost of Biogen's new drug: \$750,000 per patient



[www.raredis.org](http://www.raredis.org)



АКАДЕМИЯ РЕДКИ БОЛЕСТИ

## Лекарства сираци (ЛС)

www.raredis.org

АКАДЕМИЯ РЕДКИ БОЛЕСТИ

## Иновативни продукти, кандидатстващи в програми за гени терапии към FDA (1988–2019)

Lapteva L, Purohit-Sheth T, Serabian M, Puri RK. Clinical Development of Gene Therapies: The First Three Decades and Counting. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2020 Oct 10;19:387-397.

www.raredis.org

АКАДЕМИЯ РЕДКИ БОЛЕСТИ

Journal of Health Economics

## Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs\*

Joseph A. DiMasi<sup>1,2</sup>, Henry G. Grabowski<sup>3</sup>, Ronald W. Hansen<sup>4</sup>

\* Full-Grant for the Study of Drug Development: <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2016.05.001>

ARTICLE INFO

Received 11 August 2016  
Received in revised form 28 January 2016  
Accepted 29 January 2016  
Available online 12 February 2016

ABSTRACT

The research and development costs of 596 randomly selected new drugs were obtained from a survey of 10 pharmaceutical firms. These data were used to estimate the average per-unit cost of new drug and biologic development. The costs of intermediate abandoned drug testing were added to the costs of compounds that obtained marketing approval. The estimated average net-of-patent cost per approved new compound is \$1,879 million (2011 dollars). Capturing net-of-patent costs to the point of marketing approval at a real discount rate of 13.0% yields a total pre-approval cost estimate of \$2,538 million (2011 dollars). When compared to the results of the previous study in this series, total capitalized costs were found to have increased at an annual rate of 3.3% above general price inflation, adding an estimate of post-approval R&D costs increases [the total estimate to \\$3.7 trillion \(2011 dollars\)](https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2016.05.001).

© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

www.raredis.org

АКАДЕМИЯ РЕДКИ БОЛЕСТИ

## Рехабилитация

Прилагане на всички аспекти на рехабилитацията:

- ❖ медико-биологична;
- ❖ социално-правна;
- ❖ трудово-професионална.

Мултидисциплинарен екип от специалисти

www.raredis.org

АКАДЕМИЯ РЕДКИ БОЛЕСТИ

## R&D на нови терапии

Data from DiMasi et al. (2016)

Katayama E. S., Hue J. J., Bajor D. L., Ocun L. M., Ammor J. B., Hardacre J. M., Winter J. M. A comprehensive analysis of clinical trials in pancreatic cancer: what is coming down the pike?. *Oncotarget.* 2020; 11: 3489-3501

www.raredis.org

АКАДЕМИЯ РЕДКИ БОЛЕСТИ

## Социална значимост

www.raredis.org

АКАДЕМИЯ РЕДКИ БОЛЕСТИ

## Добавена стойност на ЛС

Friedmann, T.; Roblin, R. (1972). "Gene Therapy for Human Genetic Disease?". *Science* 175 (4025): 949

- 1970 г. - аргининемия
- 1990 г. - тежка комбинирана имунна недостатъчност (SCID)
- 1999 г. - орнитин транскарбоксилазна недостатъчност (OTCD)
- 1973 г. – рекомбинантни технологии
- 90-те - Exon skipping технология
- 90-те – mRNA технологии

www.raredis.org

АКАДЕМИЯ РЕДКИ БОЛЕСТИ

## Като всички нас

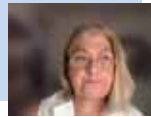
www.raredis.org

# СЪВРЕМЕННА ГЕНЕТИЧНА ДИАГНОСТИКА НА НЕВРОМУСКУЛНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Алесангра Ферлини

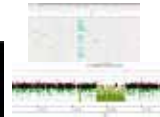
## TOPICS

- Rare neuromuscular diseases: brief view
- Genetic testing: brief summary
- The NGS revolution
- The RNA diagnosis
- Preimplantation and prenatal detection
- Preconception carrier screening
- Reflections and future scenarios



## GENETIC TESTING TYPES AND TIMING

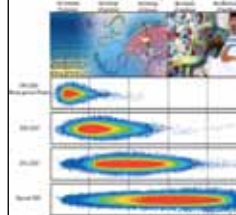
- **Definition**  
The analysis of human DNA, RNA, chromosomes in order to detect heritable disease-related genotypes/ mutations for clinical purposes  
(US Task force on genetic testing 1999)
- **Prenatal**
  - foetal tissues/fluids
- **Couple testing**
  - (Preconceptional and preimplantation or PGD)
- **Perinatal (screening)**
  - New born screening
- **Postnatal**
  - **Diagnostic** (diseased phenotype)
  - **Presymptomatic** (risk of diseased phenotype)
  - **Predictive** (susceptibility for a diseased phenotype)



## NEXT GENERATION SEQUENCING The NGS revolution

### ADVANTAGES :

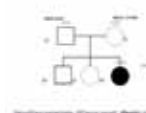
- Parallel sequencing of thousands nucleotides
- High throughput and many samples contemporary analysed
- High test accuracy ensured by high coverage
- Mosaicisms accurately identified
- Digenic inheritance or mutation load



Whole genome @40 x (~ 140 Gb of sequences/sample)

Whole exome @60 x (~ 5 Gb/sample)

Targeted (exome) 100 aver. candidate genes (exons) @100 x (~ 0.1 Gb/sample)



AR Ataxia Digenic inheritance

AR Ulrich Congenital Muscular Dystrophy, COL6A1 Mosaicism



## RARE NEUROMUSCULAR DISEASES: brief summary

- Rare genetic NMDs affect about **500,000 EU** citizens
- Inheritance: all types
  - Autosomal Dominant, Recessive, X-linked, matrilinear
- **Consequences are the need for**
  - sensitive tests
  - accurate tests
  - clinically valid tests
- **Functional/anatomic compartments**
  - peripheral nerves
  - skeletal muscle
  - Motorneurons
  - neuromuscular junctions
- **Mutations: all types**
  - Large rearrangements (deletions, duplications)
  - Small mutations (nonsense, missense, frameshifting, splicing)
  - (~100% mutations detected, method dependent)
  - (all possible mutations identified, multiple methods often needed)
  - Specific disease diagnosed



## NGS challenging issue 1: output dimension

Target	Bases in the target	Median coverage	Bases to be sequenced	Expected variants
GS	3.100.000.000	30x	>120Gb	3.000.000
ES	50.000.000	100x	10Gb	30.000
Large panel	1.500.000	200x	1Gb	1.000
Small panel	50.000	300x	0.05Gb	30

### INCIDENTAL FINDINGS

### LOTS OF DRY LAB WORKLOAD

- -quality filters
- -segregation models
- -variant prioritization
- -variants technical validation (Sanger)
- -unreported variants meaning
- -synonymous changes meaning
- -splicing variants (consensus) meaning



Eric Clapton, musician, affected with peripheral neuropathy



## NMDs why genetic diagnosis is necessary

### FOR THE PATIENT

1. Genetic diagnosis
2. Clinical diagnosis confirmation (disease-specific clinical follow up, natural history, phenotype-genotype correlation)
3. Genetic prognosis (mild to severe disease course)
4. Gold standard therapies
5. Clinical trials (personalized)

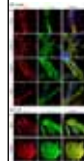
### FOR THE FAMILY

1. recurrent or de novo mutations (high-low risk of recurrence)
2. Carrier deflections
3. Family prevention
4. Preimplantation & prenatal testing



## NGS challenging issue 2: variant interpretation

Novel tools to functionally validate the genome variants



Efficient derivation and inducible differentiation of expandable skeletal myogenic cells from human ES and patient-specific iPS cells  
Sara M. Maffioletti, Maria F. M. Garcia, Martina Ruggieri, Sumittra Dasgupta, Sara Benedetti, Mariana Lopez-Andreo, Thierry VandenBressche, Marlene K. Chahin, W. Francisco-Santos, Teresa Nature Protocols 10, 941-958 (2015)





### NGS challenging issue 3: improving CNVs and DYNAMIC MUTATIONS detection

**Phased sequencing**  
From genotype to haplotype sequencing

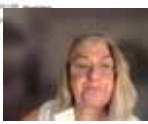
**Repeat counting by RepeatHMM in WGS**

**Haplotype Phasing**  
Haplotypes: ATCCGA, AGACGC  
Genotype: A [T] [C] [G] [A]  
O [O] [A] [C] [G] [A]

• High-throughput cost-effective sequencing technology gives genotypes and not haplotypes

Possible: ATACGA, AGACGA  
UNABLE: AGCCGC, ATCCGC

**ADVANTAGES**  
Analyze compound heterozygotes  
Measure allele-specific expression  
Identify variant linkage  
Long-reads based sequencing  
CNV detection and epigenetic changes



### Urinary stem cells are suitable tools for RNA-based genetic diagnosis in DMD

FluidDMD RNA analysis → Native USCs DNA analysis → MLN Protein analysis


FluidDMD RNA analysis → USCs-Myot AON treatment → Skipping quantification Protein analysis

DNA MLPA exon 45 DELETION → RNA FluidDMD cards Exon 45 omission

**Duchenne Muscular Dystrophy Myogenic Cells from Urine-Derived Stem Cells Recapitulate the Dystrophin Genotype and Phenotype**

Maria Milla Ramirez, Deborah D'Amico, Andrea Brando, Massimo Manno, Alberto Armani, Fabrice Le Ter, Camilla Rossi, Eugenio Sbrana, Paolo Di Giampaolo, Andrea Di Biase, Sarah Piva, Theodor Franz, David J. Gold, and Giuseppe Di Monaco

*Human Gene Therapy (2016) 778-83*

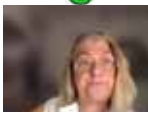


### The changing scenario of NMD genetic testing MUTATION DETECTION

**LOW THROUGHPUT** → **HIGH THROUGHPUT**

Single gene testing	NGS
Copy Number Variations	Copy Number Variations
Dynamic mutations	Dynamic mutations
Epigenetic changes	Epigenetic changes
Small mutations	Small mutations
Mosaicisms	Mosaicisms
Digenic inheritance or mutation load	Digenic inheritance or mutation load

Pharrel Williams, composer. Affected with hereditary paraplegia




### NMDs PREVENTION

Non invasive prenatal testing (NIPT)  
Early prenatal low invasive procedure on fetal DNA in maternal blood

**Family H - BMD analysis**

Non-invasive prenatal diagnosis of Duchenne and Becker muscular dystrophies by relative haplotype dosage

Non-invasive prenatal diagnosis of Duchenne and Becker muscular dystrophies by relative haplotype dosage




### New frontiers: back the RNA molecule, a single tool to identify all mutation types?

**RNA-BASED GENETIC DIAGNOSIS**

- Single gene profiling
- High throughput (transcriptome)

**BOTTLENECK:**  
RELIABLE, LOW INVASIVE RNA SOURCE



### Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD)

**How is PGD performed?**


Durian Stimulation Foll → Metaphase Spiny on Day 3 → Transfer of Single/Partial Embryo → Genetic Analysis

**FISH**

- CGH
- PCR
- SANGER
- MLPA
- NGS

- Confirmation of gene mutation/s in the parent/s
- Analytical efficiency >90%
- ADO <10%
  - Wide genome SNP testing needed
- Contamination <5%

**NMDs**  
Spinal muscular atrophy (SMN1 gene deletion)  
DMD  
SCA  
HD  
Many others




### NEUROMUSCULAR DISEASES RNA SOURCE

Suitable cells or tissues are needed to analyse the RNA molecule

**Muscle/nerve biopsy** → RNA/protein analysis, cell cultures → RNA/protein analysis

**Skin biopsy** → Fibroblasts cultures → iPS-Myogenic cells → RNA/protein analysis

Woodi Guthrie, musician, affected with Huntington Disease




### PRECONCEPTION CARRIER SCREENING

INCREASINGLY RECOGNIZED CRITICAL MEDICAL COMPONENT TO PREVENT DISEASES IN THE OFFSPRING TO REDUCE SUFFERING, HEALTH CARE DISPARITY, AND THERAPEUTIC EXTRA COST IN THE FUTURE GENERATION

**ALLOWS COUPLES TO CONSIDER THE MOST COMPLETE RANGE OF REPRODUCTIVE OPTIONS**

Preconception carrier screening for multiple disorders: evaluation of a screening offer in a Dutch founder population  
Inge B. Mathijssen, Kim C. A. Holtkamp, Cecile P. E. Ottenheim, Janneke M. C. van Eeten-Nijman, Phyllis Lakeman, Hanne Meijers-Heijboer, Merel C. van Maarle & Lidewij Henneman  
*European Journal of Human Genetics volume 26, pages166-175 (2018)*



### GENETIC COUNSELLING AND TELEGENETICS

**Telegenetics** is an application of telemedicine for the delivery of genetic counseling and testing at a distance: an attractive alternative to traditional on-site genetic counseling, due to:

- the non-homogeneous availability of genetic services among countries
- and the increasing demand of high-level expertise.

**TeleNEwCARe**: Telegenetics in **Neuromuscular** and **Cardiac** diseases

As a pilot experience in Italy, the **Unit of Medical Genetics in Ferrara** developed a model for "Virtual Medical Genetics Clinics" based on **ICT**, in collaboration with **NEMO centers** and the **Cardiology Unit**, to provide genetic telecounseling in hereditary neuromuscular and cardiac diseases.



### Reflections

- ❖ NMDs genetic testing is feasible and affordable for all **known gene** defects
- ❖ NGS detection rate needs **implementation** for some mutation types (CNVs, dynamic)
- ❖ Novel diagnostic tools possibly identifying **all mutation types** would be welcomed
- ❖ Prevention can be done by **early prenatal testing** or couple **preconception** screening
- ❖ Thanks to NGS , genetic testing **costs** are greatly reduced and planning screening programmes are possible
- ❖ **Integrating prevention and new therapies**, is challenging also in terms of cost/benefit ratio and compliance of families and patients



Ralph Briones, Silicon Valley Manager, affected with Kennedy Disease

### The study protocol

#### Path

- genetic counselling interview
- genetic report (post-test counselling)

A written report of the telecounseling is always provided



### GENETIC TESTING: NOT TO FORGET

Counselling  
Informed consent and  
Ethical issues

Genetic testing  
quality assessment  
schemes







Анализът на цялата налична информация пречупен през погледа на опитния клиницист може да предостави на пациента и семейството му:

- 1) **точна диагноза** или възможно най-точна диагноза;
- 2) **прогнозна** информация (ако е налична за конкретен субект);
- 3) информацията относно **допустимостта на молекулярно базирани терапевтични средства**;
- 4) **изпреварващи насоки** за близко бъдеще. Познването на естествената история на специфични състояния на NMD помага при текущото планиране на рехабилитацията и контролиране на прогресивните увреждания;
- 5) Евентуална **пренатална диагноза** в семейството.



Лабораторна оценка на нарушения на невро-мускулното предаване (NMJ)

Пациенти, суспектни за:

- синдром на Ламбърт Ийтън;
- Ботулизъм;
- миастения гравис и вроден миастенен синдром

може да бъдат оценени с **репетитивна стимулация**

- При съмнение за Миастения Гравис трябва да се изследват **АТ срещу ацетилхолинови рецептори** и **MUSK** антитела.
- Отрицателни АТ не изключват автоимунна миастения гравис, тъй като някои пациенти имат АТ от различно естество, които не могат да бъдат измерени с настоящите лабораторни техники.
- Пациентите с Миастения Гравис трябва да имат рентгенова снимка на гръдния кош и/или гръдна томография, за да се **изключи тимом**.



**Клинични прояви при невро-мускулни заболявания**

- Слабост
- Анатомично разпределение (проксимална/дистална, симетрична/асиметрична).
- Курс на слабост
- остро начало (дни до седмици)
- хроничен (месеци до години)
- епизодично
- влошава ли се слабостта, остави ли същата или се подобрява с времето или при натоварване?
- Умора или липса на издръжливост
- Мускулни крампи или скованост
- Сетивни нарушения
- Характеристики на походката
- Ходене на пръсти, с клатушкияне на широка основа, стелаж и др.
- Функционални затруднения
- разстояние, което може да извърви, чести падания
- начин на изпране от пода, проблеми при изкачване на стълби
- проблеми с обличането
- способности за бягане, проблеми във физическото възпитание и спортни постижения
- Начална изява (неонатална, детска, тийнейджърска, adulтна или старческа)
- Фактори, които влошават или подобряват първичните симптоми
- Анамнеза за скоросни заболявания (вирусни, белодробни инфекции)
- Болка
- Трудности при храненето, дисфагия

Ултразвукът се използва за скрининг при мускулна патология за определяне на степента и разпространението на невро-мускулните разстройства, както и за оценка на **прогресията**.

Използва се и **MRT** изображение, за да се направи разлика между тях дистрофична миопатия и неврогенна атрофия, дължаща се на СМА<sup>58</sup>

Скоросно съобщение описва използването на **MRT** на скелетните мускули при диагностика и мониторинг на заболяването<sup>22</sup>.

Тези техники са полезни за идентифициране на подходящи места за мускулна биопсия<sup>22,23</sup>.

Определяне състав на тялото чрез **двуенергийна рентгенова абсорбциометрия (DEXA)**

Пациентите с миогенна атрофия имат значително **повишено съотношение мазнини/мускули**. Както скалата на функционалната активност, така и силата корелират с процента на чистата телесна маса, измерен чрез DEXA. Дифузната неврогенна атрофия е свързана с намаляване на масата и на трите фракции (чиста маса, мазна маса и съдържание на минерали в костите), но относително нормалните съотношения мазнини/мускули се стандартизират спрямо индекса на телесна маса. **Регионалният телесен състав от DEXA е предложен като монитор за прогресията на заболяването** при такива заболявания като мускулна дистрофия или прогресивно денервиращи заболявания като СМА и периферни невропатии

Различни NMD, особено тези, с увреждане на сарколемалната мускулна мембрана, показват значително повишаване на **трансаминазите, алдолазата и креатин киназата (СК)**. Ензимът СК катализира освобождаването на високоенергийни фосфати от креатин фосфата. Той се среща главно в мускулите и изтича в серума в големи количества при всяко разстройство, включващо увреждане на мускулните влакна. **MM** фракцията е специфична за скелетните мускули.

Стойността на СК може да бъде значително повишена в ранните стадии на DMD и BMD със стойности до 50–100 пъти нормални. Нормалната стойност на СК може да помогне за изключване на DMD и BMD.

Други форми на мускулна дистрофия, като мускулна дистрофия на Emery-Dreifuss, мускулна дистрофия на крайника, FSHD и вродена мускулна дистрофия, могат да покажат умерено повишаване на СК. При вродена мускулна дистрофия стойността на СК може да бъде изключително променлива, варираща от нормални стойности до доста изразено покачване.

**Няма тясна връзка между тежестта на заболяването и стойностите на СК.** При всички дистрофични миопатии стойностите на СК намаляват с течение на времето с увеличаване на тежестта на заболяването поради прогресивна загуба на мускулни влакна



**Електродиагностични изследвания**

- Нервната проводимост и ЕМГ служат за локализиране на патологията в периферията двигателен неврон и помагат да се насочат по-нататъшни изследвания, като молекулярно-генетичните (например за подобряване на рентабилността на молекулярно-генетичните панели за СМТ чрез определяне на естеството на невропатията като демиелинизираща или аксонална).
- Молекулярно генетични изследвания
- Прилагането на молекулярно-генетични техники е от огромно значение за разбиране на молекулярната и патофизиологичната основа на наследствените NMD.
- В допълнение, тези изследвания помагат при диагностичната оценка на много NMD<sup>5</sup>.
- Пълното геномно секвениране е от значение за определяне на потенциалната стойност на генетично базирани терапевтични средства за конкретни пациенти.

**Биопсии**

- Докато молекулярно-генетичното изследване е намалило необходимостта от мускулни биопсии, такава все още са необходими при диагностиката на някои NMD. Биопсиите са полезни при характеризирането на по-тежки НДСП, вродена хипомиелинизираща невропатия и невроаксонална дистрофия.
- В допълнение, отлагането на периневрален имунен комплекс, наблюдавано при някои автоимунни невропатии, или промени, съответстващи на васкулит, също могат да бъдат полезни за диагностиката. Биопсиите на периферен нерв рядко добавят полезна информация към диагностичната оценка на пациента с NMD, извън информацията, получена от изследвания на нервната проводимост и ЕМГ.

- СК е повишена и при **паранеопластични синдроми**, дефицит на киселинна малтаза, остро увреждане: от инжектиране, рабдомиолиза; и мускулна травма.
- Миопатията от **хипотиреоидизъм** може да бъде свързана с високи стойности на СК.
- Повишаване на СК може да има и при **полимиозит, дерматомиозит, остра рабдомиолиза и злокачествена хипертермия**.
- При много от **вродените структурни миопатии**, серумната СК е нормална или леко повишена.
- СК е нормална до леко повишена при **SMA I, II и III**. Серумното ниво на СК, по-голямо от десет пъти горната граница на нормата е изключващ критерий за SMA.

Нивата на лактат и пируват са полезни при установяване на възможна метаболитна миопатия.

Лактатна ацидоза може да се наблюдава при митохондриални енцефаломиелопатии като синдром на Kearns-Sayre, MERRF (миоклонусна епилепсия и парцелно-червени влакна) и MELAS (митохондриална енцефаломиелопатия с лактатна ацидоза и епизоди, подобни на инсулт).

Когато клиничните данни предполагат нарушение на окислителния метаболизъм, трябва да се изследват лактат и пируват в кръвта. Стойностите на артериалния лактат са по-надеждни. Повишаването на лактата при искемичен или физически стрес предполага митохондриална дисфункция. В условия на лактатна ацидемия съотношението лактат/пируват може да помогне при диференциалната диагноза. Децата със съмнение за енцефаломиелопатия трябва да бъдат оценявани с нивата на лактат в CSF.

**При SMA тип I (Werdnig Hoffman Disease)** началото обикновено е ≤ 6 месеца, пациентите никога не седят без подкрепа и преживяемостта обикновено е по-малка от две години.

**При SMA тип II** началото обикновено е ≤ 18 месеца, пациентите седят самостоятелно, но никога не стоят или ходят без помощни средства и преживяемостта обикновено е по-голяма от 2 години и често достига до млада възраст.

**При SMA тип III (Kugelberg-Weilander Disease)** началото е след 18 месеца, пациентите постигат стоеене или ходене без опора, но могат да загубят този етап в по-късна възраст и преживяемостта е по-съществено нормална.

При всички видове SMA проксималните мускули са по-слаби от дисталните. Слабостта е симетрична, засягаща долните крайници по-рано и по-тежко от горните. Диафрагмата е релативно съхранена спрямо интеркосталните и абдоминалните мускули.



Диагнозата на SMA се потвърждава от клиничната находка, молекулярно-генетични изследвания и, понякога, електродиagnostични изследвания. Не се изисква биопсия. Генетичните изследвания доказват, че SMA се причинява от мутации в теломерния **SMN1** гена, като всички пациенти имат поне едно копие на централния **SMN2** ген. Поне едно копие на **SMN2** трябва да присъства при хомозиготни **SMN1** мутации; в противен случай настъпва ембрионална смърт. Броят на копията на **SMN2** варира в популацията, и този вариант изглежда има някои важни модифициращи ефекти върху тежестта на заболяването SMA<sup>64,85,101</sup>

По-голям брой копия на **SMN2** изглежда са свързани с по-лек клиничен фенотип на SMA:

- SMA I (тексък): 2 или 3 генни копия на **SMN2**;
- SMA II: 3 копия на **SMN2**;
- SMA III: 4 до 8 копия на **SMN2**.

Възможно е обаче да има значителни вариации във фенотипа на SMA и тежестта на заболяването с даден брой копия на **SMN2**, така че не се препоръчва да се прогнозира тежестта на заболяването въз основа на броя на копията на **SMN2**.



### Risdiplam

■ **Risdiplam** (RG7916; RO7034067) е орално приложим, **SMN2** пре-mRNA сплайсиращ модификатор, повишаващ нивата на SMN, има за цел да покрие неосрещнатите медицински нужди при CMA<sup>1</sup>


■ Чрез включването на екзон 7 **Risdiplam** увеличава количеството на функционален SMN протеин<sup>1</sup>

■ **Risdiplam** се изследва при кърмачета, деца и възрастни с тип 1, 2 или 3 CMA

■ В момента **Risdiplam** се оценява в четири многоцентрови проучвания при хора със CMA: **SUNFISH** за тип 2 и 3 /2 до 25г./, **FIREFISH** за тип 1, **JEWELFISH** от бебета до 60годишни и **RAINBOWFISH** за пресимптомни новородени на възраст до 6 седми.

■ **Risdiplam** показва добра безопасност и ефикасност при клинични изпитвания фаза II-III.

■ **Risdiplam** (**Evrysdi**<sup>™</sup>) е одобрен от EMA за лечение на 5q CMA при пациенти на 2 и повече месеца, с клинична диагноза Тип 1, 2 или 3 CMA, или с 1 до 4 **SMN2** копия от и от FDA за лечението на възрастни и деца със CMA, на възраст ≥ 2 месеца<sup>4,5</sup>



### SMN протеинът е с намалено производство при пациентите със CMA

Отсъствието на **SMN1** гена не позволява паралелният **SMN2** ген също кодира SMN производството на пълно верижен и функционален SMN протеин

Нефункционационен **SMN1**

Делеция на **SMN1**

SMN2 предшественик на иРНК

SMN2 иРНК

SMN2 mRNA

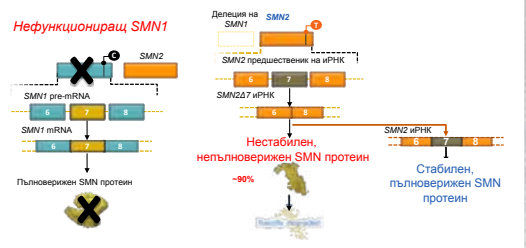
SMN2 иРНК

Пълноверижан SMN протеин

Нестабилна, непълноверижан SMN протеин

~90%

Стабилен, пълноверижан SMN протеин



### Risdiplam





**Risdiplam** се прилага **неорално**<sup>1</sup>

Преминава кръвно-мозъчната бариера и се разпределя както в ЦНС, така и в другите тъкани на организма<sup>1</sup>

Прилагането му **не изисква хоспитализация**, инвазивни процедури или прилагане на други лекарства

**Risdiplam** е проучван в широка популация от индивиди със CMA, която е представителна за CMA фенотиповете от реалната практика<sup>1-5</sup>

Клиничното проучване **FISH** включва индивиди със CMA с различна тежест на заболяването (Тип 1-3), от новородени до 60-годишни възрастни, от пресимптоматични до индивиди с много тежка мускулна слабост, както нелекувани до този момент, така и получавали различни лекарства за CMA, което е показателно за различните нужди на тези пациенти<sup>1-4</sup>

 <p><b>RAINBOWFISH</b><sup>1</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Пре-симптоматична CMA</li> <li>•Новородени до 6 седмична възраст</li> <li>•Ефикасност и Безопасност (N=25)<sup>1</sup></li> </ul>	 <p><b>FIREFISH</b><sup>2</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Тип 1 CMA</li> <li>•1-7 месечна възраст</li> <li>•За определяне на дозата (N=21)<sup>2</sup></li> <li>•Ефикасност и Безопасност (N=41)<sup>2</sup></li> </ul>	 <p><b>SUNFISH</b><sup>3</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Тип 2 или 3 CMA</li> <li>•2-25 години</li> <li>•За определяне на дозата (N=51)<sup>3</sup></li> <li>•Ефикасност и Безопасност (N=180)<sup>3</sup></li> </ul>	 <p><b>JEWELFISH</b><sup>4</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Тип 1, 2 или 3 CMA</li> <li>•6 месеца-60 години</li> <li>•Предходно лечение за CMA</li> <li>•РК/РД и безопасност (N=174)<sup>4</sup></li> </ul>
---	---	--	---

### Лечение на CMA

Мултидисциплинарният подход е ключов момент в грижите за пациентите със CMA, тъй като и заболяването е комплексно със засягане на различни органи и системи.

Основни направления и специалисти:

- 1. Оценка на мускулно скелетния апарат/рехабилитация
- 2. Ортопедични интервенции
- 3. Белодробни
- 4. Гастроентерологични
- 5. Ендокринологични и др.



### Onasemnogene abeparvovec (ZulGeneSma)

■ **Zolgensma** е лекарствен продукт за **гена терапия**, който експресира човешкия протеин - SMN.

■ Представява **вектор**, базиран на нерепликиращ се рекомбинантен адено-асоцииран вирус серотип 9 (AAV9), съдържащ кДНК на човешкия ген на **SMN** под контрол на цитомегаловирусен енхансер/пилешки-β-актинов-хибриден промотор.

■ **Zolgensma** съдържа 2 × 10<sup>13</sup> векторни геноми/ml инфузионен разтвор.

■ **Onasemnogen abeparvovec** се произвежда в човешки ембрионални бъбречни клетки чрез рекомбинантна ДНК технология.

### Nusinersen (SPINRAZA)

■ **Nusinersen** е модифициран антисенс олигонуклеотид, който се свързва с интрона, следващ екзон 7 в пре-информационната РНК на **SMN2**.

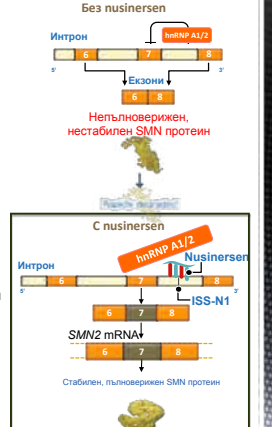
■ Модулира сплайсинга на иРНК, за да включи екзон 7 и да се синтезира по-голямо количество пълноверижан SMN протеин.

■ Одобрен е за всички форми на 5q CMA (2016 от FDA, 2017 от EMA).

■ Препоръчителната доза е 12 mg приложени интратекално. Терапията започва с четири натоварващи дози - три през 14 дни и четвъртата 30 дни след третата. След това поддържащите дози се прилагат през четири месеца.

■ Децата на терапия постигат статистически значимо подобрение на двигателните функции.

■ Наблюдава се статистически значимо повишена преживяемост на пациентите със CMA тип 1.




### Zolgensma

■ През **март 2020г** EMA разреши **употреба на Zolgensma** лекарствен продукт за авансирала терапия на бебета и малки деца със CMA.

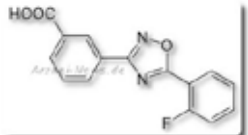
■ **Zolgensma** е показан за лечение на: - пациенти с 5q13 CMA с биалелна мутация в гена **SMN1** и клинична диагноза за CMA тип 1, или - пациенти с 5qCMA с биалелна мутация в гена **SMN1** и до 3 копия на гена **SMN2**.

■ Преди приложението е необходимо да се изследва:

- за **AAV9** антитела с помощта на подходящ валидиран анализ,
- чердробна функция: **ALAT**, **ASAT** и общ **билирубин**,
- брой на **тромбоцитите**,
- **тропонин-I**.



### Zolgensma



- Имунен отговор към капсид на адено-асоцирания вирусен вектор серотип 9 (AAV9) настъпва след прилагане на онасемноген абепарвовек. Това може да доведе до повишаване на чернодробните трансаминази, повишаване на тропонин-I или понижен брой на тромбоцитите. За да се намали повлияването на имунната система, се препоръчва имуномодулация с кортикостероиди.
- Преди започване на схема за имуномодулация и преди приложение на онасемноген абепарвовек пациентът трябва да бъде проверен за симптоми на активно инфекциозно заболяване от всякакво естество.
- Двадесет и четири часа преди инфузия на онасемноген абепарвовек се препоръчва да се започне **схема за имуномодулация**.

### Мускулна дистрофия тип Duchenne (DMD) е рядка болест, едно от многото невромускулни заболявания, най-често срещаната форма на мускулна дистрофия с ранно начало и ранна инвалидизация

**ВЪЗНИКВАНЕ:**

1 на 3 600 – 6 000 живи раждания на деца от мъжки пол<sup>1</sup>

**В СВЕТА:**

> 250 000 души са засегнати<sup>2</sup>

**ПРИЧИНА:**

**Рецесивни, свързани с X-хромозомата заболявания, причинени от мутации в дистрофиновия ген<sup>1</sup>**  
*Дефектите или загубата на дистрофин ослабват мембраната, в резултат на което възникват малки разкъсвания, деградация и невроза на мускулни влакна*

**ОЧАКВАНА ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТ НА ЖИВОТА:**

средно 30 години<sup>2</sup>

DMD - мускулна дистрофия тип Duchenne; инфографик: Силван ден на Duchenne. Може да се намери на: <http://www.worldschildrenday.org/>. Пригледан на 28 май 2022 г.  
 1. Baylby K, et al. Lancet Neurol. 2020;9:77-85. 2. Landfeldt, E, et al. Eur J Epidemiol. 2020 Feb 27; doi: 10.1007/s10654-020-00613-8. [Електронна публикация преди отпечатване]. 3. <https://rare-diseases.org/en/news/duchenne-muscular-dystrophy>

### ZOLGENSMA

- Онасемноген абепарвовек се прилага като **еднократна интравенозна инфузия**.
- Трябва да се прилага с инжекционна помпа като еднократна интравенозна инфузия с бавно вливане от около 60 минути. Не трябва да се прилага интравенозно струйно или като болус.
- Препоръчва се поставяне на втори („резервен“) катетър, в случай на запушване на първичния катетър.
- След приключване на инфузията, линията трябва да се промие с физиологичен разтвор.

### DMD е X-свързано рецесивно заболяване, което засяга предимно момчета<sup>1,2</sup>



1. Baylby K, et al. Lancet Neurol. 2020;9:77-85. 2. Landfeldt, E, et al. Eur J Epidemiol. 2020 Feb 27; doi: 10.1007/s10654-020-00613-8. [Електронна публикация преди отпечатване]. 3. <https://rare-diseases.org/en/news/duchenne-muscular-dystrophy>

### Други варианти на СМА

- Съществуват болести, които отговарят, на тези критерии, но не се свързват с делеция на SMN1 гена на 5q13, а се обуславят от други гени и локуси. Макар и редки, познаването им е от изключителна важност.
- При всеки конкретен случай с клиника на СМА и изключена СМА 5q13 е необходимо уточняване с оглед, както на развитието на заболяването и прогнозата при пациента, така и за възможна пренатална диагноза при следваща бременност в семейството.

### Патогенеза на заболяването DMD

**Дистрофинът** – структурен белтък, участващ в изграждането и отговора за стабилитета на мускулните клетки.

Дистрофинът се намира от вътрешната страна на цитоплазмената мембрана на рабдомиоцита. Дефицитът му води до структурни и функционални промени в клетките, навлизане на Ca<sup>2+</sup> и активиране на протеазната активност - деструкция на клетки и покачване на ASAT, ALAT и Креатинфосфокиназа (CPK). Разрушените клетки се заместват от съединителна тъкан.

Липсата на дистрофина е резултат на мутация в гена, кодиращ синтеза на белтъка.

Генът на дистрофина е на **21-во място на късото рамо на X-хромозомата**.



### В заключение

Иновативните терапевтични подходи за лечение на СМА са променили прогнозата за пациенти с това обикновено фатално заболяване. Независимо от начина на действие, нововъзникващите данни показват, че **обсъжданите тук лечения имат по-добра ефикасност, когато пациентите се лекуват прецизионно или скоро след началните симптоми, а не месеци след появата им**.

В контекста на ултра скъпите лекарства и прогресивния характер на заболяването, водещо до тежко увреждане при пациенти, лекувани късно, **скринингът за новородени е може би най-доброто решение за оптимизиране на ефекта от иновативните терапии, които променят прогнозата за пациенти със СМА**.

**Therapeutics and Clinical Risk Management Dovepress**  
**REVIEW Clinical Evidence Supporting Early Treatment Of Patients With Spinal Muscular Atrophy: Current Perspectives**  
 Tamara Danguloff1, Laurent Servais1,2  
 1Division of Child Neurology, Centre de Références des Maladies Neuromusculaires, Department of Paediatrics, University Hospital Liège & University of Liège, Liège, Belgium; 2MDUK Neuromuscular Center, Department of Paediatrics, University of Oxford, Oxford, UK  
 This article was published in the following Dove Press journal: **Therapeutics and Clinical Risk Management**  
 Abstract: Recent advances in the treatment of spinal muscular atrophy (SMA) have dramatically altered prognosis. Rather than a rapidly lethal disease, SMA type 1, the most severe form with the earliest onset of SMA, has become a disease in which long-term event-free survival with the acquisition of important motor milestones is likely. Prognosis for patients with SMA type 2 has shifted from slow and progressive deterioration to long-term stability. Nevertheless, there is a large heterogeneity in terms of clinical response to currently available treatments, ranging from absence of response to impressive improvement. The only factor identified that is predictive of treatment success is the age of the patient at the initiation of treatment, which is closely related to disease duration. The aim of this paper is to review available evidence that support early intervention using currently available treatment approaches.  
 Keywords: spinal muscular atrophy, nusinersen, zolgensma, risdiplam, brainplam, newborn screening

### Клинична картина

- Дюшеът се отличава с най-ранно начало и най-тежка клиника.
- Клиничните прояви се наблюдават след първата година, но винаги са налице още в прегледната възраст.
- Първи симптом може да е закъсняло прохождение.
- Слабостта е водещо проксимална:
  - Подохката е клатушкаща се, на широка основа
  - Не могат да тичат и да скачат
  - Позитивира се симптомът на Gowers
  - Не могат да повдигат ръцете в пълен обем
  - Наблюдават се промени в статиката – подчертана поясна лордоза, изпъчен корем, по-късно кифози и сколиози, криловидни лопатки, псевдо хипертрофия на прасците
- Налице е мускулна хипотония.
- Сухожилните рефлекс са отслабени – повече проксималните.
- Възможно е сърдечно засягане.
- Дистрофин се открива и в главния мозък – възможен е когнитивен дефицит.




Amendolli G, et al. Front Neurol. 2021;11:785-795. doi: 10.3389/fneur.2021.785-795. PMID: 34501111. [Epub ahead of print].



### Диагноза при DMD

- Поради характерната клинична картина диагнозата на заболяването не представлява проблем.
- Преди да са налице клинично доловими промени, към заболяването DMD могат да насочат различни изследвания. На първо място - нивата на серумните ензими, характерни за мускулната тъкан:
  - Креатинфокфокиназата (СРК)
  - ASAT, ALAT, алдолаза, а също така и миоглобин
- Електромиографското изследване (ЕМГ) насочва към нарушения в мускулната тъкан и липса на засягане на двигателните нерви.
- При биопсия се констатират промени в мускулните влакна – дифузно.
- Окончателна диагноза се основава на имунохистохимичното изследване - силно намаление до липса на дистрофин.
- Финалната стъпка е генетичното изследване – освен диагноза дава основания за пренатална диагноза.

DMD – мускулна дистрофия на Duchenne; ASAT – аспартатаминотрансфераза; ALAT – аланинотрансфераза

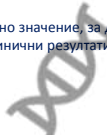
### Кортикостероидна терапия при DMD

- Кортикостероидна терапия може да е от полза, но ползите трябва да бъдат балансирани с грижа за възможните странични ефекти. Употребата на кортикостероиди е важна при DMD и семействата трябва рано да бъдат запознати с нея.
- Кортикостероидите могат да забавят влошаването на мускулната сила и функция. Целта е да се помогне на детето да по-дълго, да се помогне за участието на децата в социалния живот, а по-късно да се намалят проблемите с дишането, сърцето и ортопедичните усложнения - да намалят риска от сколиоза.
- Оптималното време за започване е, когато двигателните функции са във „фазата плато“ – спрели са да се подобряват, но все още не са започнали да се влошават. Това обикновено е на възраст 4 - 6 години. Не се препоръчва да се започват стероиди при деца, които все още придобиват двигателни функции, особено ако са под 2 - годишна възраст.
- Трябва да са приложени пълните ваксинации преди започване на стероидно лечение и да се прецени имунитета към варицела.
- Трябва да се приложи стероидно лечение при момчета/млади мъже, които вече не ходят самостоятелно и въпрос на индивидуална преценка.

1. Brilant D, et al. Lancet Neurol. 2016;17:251-267

### ГЕНЕТИЧНОТО ИЗСЛЕДВАНЕ МОЖЕ ДА ПОТВЪРДИ DMD<sup>1,2</sup>

- Необходима е генетична диагностика за потвърждаване на DMD и за отстраняване на специфичната мутация, причиняваща заболяването<sup>1</sup>
  - Генетичното изследване е единственият метод за определяне на конкретния тип мутация при даден пациент<sup>1,2</sup>
  - Откриването на конкретната мутация, причиняваща DMD, е от значение, тъй като може да е от полза за определяне на възможностите за медикаментозно лечение и за участие в клинични проучвания<sup>2</sup>
  - Изследването на носителите може да понижи предаването на DMD и да подобри резултатите при жените, изложени на риск<sup>1,3-5</sup>
- Своевременното насочване за диагностициране е от съществено значение, за да имат пациентите възможно най-добър шанс за по-добри клинични резултати<sup>6</sup>



1. Binkert D, et al. Lancet Neurol. 2016;17:251-267. 2. Bennett R, et al. J Med Genet. 2013;50(11):661-671. 3. Binkert D, et al. Deviatr Genet. 2017;38(10):1041-1049. 4. Binkert D, et al. J Med Genet. 2013;50(11):661-671. 5. Binkert D, et al. J Med Genet. 2013;50(11):661-671. 6. Binkert D, et al. J Med Genet. 2013;50(11):661-671.

### Други медикаменти и добавки

- Експерти след преглед на научна литература дават следните заключения:
- Използването на oxandrolone, анаболен стероид, не се препоръчва.
  - Безопасността от използването на Botox не е проучена за лечение или профилактика на контрактурите при индивиди с DMD и не се препоръчва.
  - Не е намерена подкрепа за системното използване на креатин. Рандомизирано контролирано проучване на креатин при DMD не показва ясна полза. Ако човек приема креатин и са налице проблеми с бъбреците, необходимо е да се прекъсне приема на тази добавка.
  - Препоръки не могат да бъдат направени за момента за други добавки или лекарства, които понякога се използват за лечение на DMD, включително ко-ензим Q10, карнитин, аминокиселини (глутамин, аргинин), противовъзпалителни / антиоксиданти (рибено масло, витамин E, екстракт от зелен чай, пентоксифилин), и други, включващи билкови и растителни екстракти. Експертите са решили, че няма достатъчно доказателства в публикуваната литература.

\*Kinnert K, Norris G. The P.J. Nicholls Steroid Protocol for Duchenne and Becker muscular dystrophy and related syndromes. Physiother. 2017; 16: 1371. <https://www.physiotherapy.com/steroid-protocol-2017-10-16>

### Какво се случва след насочване на пациента към детски невролог или специалист по невромускулни заболявания?



1. Binkert D, et al. Lancet Neurol. 2016;17:251-267. 2. Bennett R, et al. J Med Genet. 2013;50(11):661-671. 3. Binkert D, et al. Deviatr Genet. 2017;38(10):1041-1049. 4. Binkert D, et al. J Med Genet. 2013;50(11):661-671. 5. Binkert D, et al. J Med Genet. 2013;50(11):661-671. 6. Binkert D, et al. J Med Genet. 2013;50(11):661-671.

Мускулните дистрофии са хетерогенна група генетични заболявания, характеризирани се с прогресивна дегенерация на скелетния и сърдечния мускул. Въпреки интензивното проучване на различни терапевтични възможности, не е разработено окончателно лечение за този клас заболявания. Клетъчните терапии при MD се провеждат експериментално през последните три десетилетия. Няколко типа клетки с различни характеристики и тъкани на произход, включително миогенни стволови и предшественици, стромални клетки и плурипотентни стволови клетки, са изследвани през годините и наскоро навлязоха на клиничната сцена със смесени резултати. В този преглед се обобщават миналите опити и се описва актуалното състояние на клетъчно-базирани терапии при дистрофични пациенти. Представят се настоящите предизвикателства, обобщава се скорията напредък и се правят препоръки за бъдещи изследвания и клинични изпитвания.

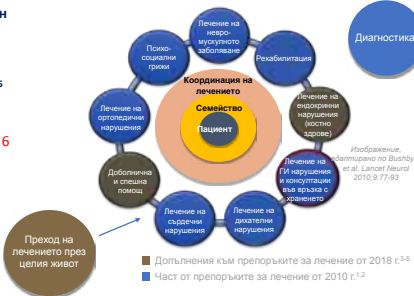


### Stem cell therapy for muscular dystrophies

Stefano Bressi, ... , Antonio Filareto, Thomas A. Rando J Clin Invest. 2020;130(11):5652-5664. <https://doi.org/10.1172/JCI142031>.

### Лечение на пациентите с DMD

Препоръчва се мултидисциплинарен подход за оптимизиране на лечението на пациентите с DMD.<sup>1-5</sup> Препоръчително е пациентът да бъде прегледан на всеки 6 месеца от лекар и на всеки 4 месеца от специалист – физиотерапевт, ако е възможно.



1. Binkert D, et al. Lancet Neurol. 2016;17:251-267. 2. Bennett R, et al. J Med Genet. 2013;50(11):661-671. 3. Binkert D, et al. Deviatr Genet. 2017;38(10):1041-1049. 4. Binkert D, et al. J Med Genet. 2013;50(11):661-671. 5. Binkert D, et al. J Med Genet. 2013;50(11):661-671.

### Translarna (Ataluren)

Translarna е показан за употреба при пациенти, чието заболяване се дължи на наличието на определени дефекти (наречени консенс мутации) в дистрофин и в резултат се синтезира съкъсен протеин дистрофин, нефункциониращ правилно.

Действието на Translarna при тези пациенти се изразява във възможността протеин-синтезиращият апарат в клетките да заобикаля дефекта, което позволява на клетките да произведат функционален протеин дистрофин.

### Видовете мутации определящи DMD или BMD при български пациенти

тип на мутацията в %

тип на мутацията	процент (%)
nonsense	50%
splicing (canonicalsites)	27%
duplication	9%
deletions	9%

1. Mladen CL, et al. Hum Mutat. 2015;36:995-1002. 2. Antonova-Rou A, et al. J Med Genet. 2016;53:7-13. Pichavent C, et al. Ann N Y Acad Sci. 2011;1219:830-840.

### Translarna може да забави загубата на белодробна функция при пациенти с nmDMD в реалната практика

\*Анализът показва, че 32,1% от пациентите на стандартна терапия от кохортата с DMD в CINRG DNHS имат FVC < 50% в сравнение само с 2,2% от пациентите с DMD, приемащи Translarna в допълнение към SoC<sup>1,2</sup>

\*Наблюдава се тенденция към забавяне на загубата на белодробна функция, измерена по FVC < 60% от предвидения, FVC < 50% от предвидения и FVC < 1 L при пациенти с DMD, приемащи Translarna плюс SoC, в сравнение с пациенти с DMD, приемащи само SoC<sup>1,2</sup>

**Проследяването за безопасност при лечение с Translarna трябва да включва:**

- При пациенти приемащи Translarna и кортикостероиди, да се следят на всеки 6 месеца\* систолното и диастолното артериално налягане. Серумният креатинин, BUN и цистатин С да се следят на всеки 6 - 12 месеца\*
- Общият холестерол, LDL, HDL и триглицеридите се следят всяка година\*
- Лечение на пациенти с тежко бъбречно увреждане (eGFR <30 ml/min) или с терминален стадий на бъбречно заболяване не се препоръчва<sup>1</sup>
- Такива пациенти се лекуват с Translarna, само ако очакваната полза превъзхожда потенциалния риск, като се провежда наблюдение за възможна токсичност и понижаване на ефикасността. Обмисля се по-ниска доза Translarna<sup>1</sup>. Не се започва лечение при пациенти с eGFR < 30 ml/min<sup>1</sup>

Този лек е предмет на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. DT - медицинските специалисти се изисква да събавят всяка подпоредна информация докато чрез националната система за съобщаване. Измененията трябва да бъдат съобщавани на FTC на адрес: [www.ftc.gov/oc/ohrt](http://www.ftc.gov/oc/ohrt) / [durham@ftc.gov](mailto:durham@ftc.gov)

1. Translarna, Summary of Product Characteristics

### Translarna (Ataluren)

- Translarna показан за лечение на DMD, причинена от безсмислена (nonsense) мутация в дистрофиновия ген, при пациенти на възраст 2 години и повече, способни да ходят.
- Наличието на безсмислена мутация в дистрофиновия ген трябва да се определи чрез генетично изследване – DBS кит.
- Дозировка Ataluren трябва да се прилага перорално, всеки ден, на 3 приема. Препоръчителните интервали между дозите са 6 часа между сутрешната и обедната доза, 6 часа между обедната и вечерната доза и 12 часа между вечерната доза и първата доза на следващия ден.
- Препоръчителната доза е 10 mg/kg телесно тегло сутрин, 10 mg/kg телесно тегло по обяд и 20 mg/kg телесно тегло вечер (за обща дневна доза 40 mg/kg телесно тегло). Translarna се предлага в сашета от 125 mg, 250 mg или 1 000 mg.
- Начин на приложение - перорално, след смесване, до суспензия в течност или полутвърда храна. Сашетата трябва да се отварят в момента на приготвяне на дозата. **Съдържащо на всяко саше се смесва с най-малко 30 ml течност** (вода, мляко, плодов сок) или 3 супени лъжици полутвърда храна (кисело мляко или ябълково пюре). Количеството на течността или полутвърдата храна трябва да се увеличи въз основа на предпочитанията на пациента.

### Translarna (Ataluren)

- STRIDE Registry спрямо SoC, Translarna + SoC значимо забавя:
  - ✓ Загубата на самостоятелна походка - допълнително 3,5 год.<sup>1</sup>
  - ✓ Загубата на физическа функция, измерена чрез забавено влошаване на резултатите от функционалните тестове (TFT)<sup>1</sup>
  - ✓ Загубата на белодробна функция - забавено влошаване на FVC<sup>1,2</sup>
- Тези междинни резултати показват, че дългосрочното лечение с Translarna се характеризира с добра поносимост при пациентите в реалната практика<sup>1</sup>

### Безопасност и ефективност на Ataluren: сравнение на резултатите от проучването STRIDE Registry и проучването CINRG на естествения ход на мускулната дистрофия тип Дюшен

- Резултатите за **безопасността и ефективността на Ataluren** в реалната практика при пациенти с мускулна дистрофия тип Дюшен, причинена от безсмислена (nonsense) мутация (nmDMD), включени в **проучването STRIDE Ataluren Registry** към 9 юли 2018 г, са публикувани онлайн на 30 януари 2020 г. в *Journal of Comparative Effectiveness Research*<sup>1</sup>
- STRIDE е **многоцентрово проучване** за оценка на дългосрочната безопасност и ефективността на **Translarna** в реалната практика<sup>1</sup>
- В STRIDE Registry са включени пациенти с DMD с различни демографски характеристики<sup>1</sup>.
- Включени са пациенти от март 2015 г., **проследявани най-малко 5 години**.<sup>1</sup> Така ще бъдат получени данни от реалната практика за дългосрочните резултати при пациенти с DMD, приемащи Translarna, през период с много по-голяма продължителност, отколкото предходните 48-седмични плацебо-контролирани клинични изпитвания<sup>1,2</sup>
- Междинните резултати, описани тук, **показват ползите от дългосрочното лечение с Translarna при пациенти с nmDMD в реалната практика**.<sup>1</sup>

STRIDE - Многоцентрово проучване за ефективност и безопасност при неврологично заболяване. DMD - мускулна дистрофия тип Дюшен. STRIDE - Сравнително проучване за ефективност и безопасност. Безсмислена мутация. 1. Mladen CL, et al. JAMA. 2020;323:10-18. 2. Mladen CL, et al. JAMA. 2015;313:10-18.

### Нови генни терапии във фази на разработване

- Вместо да използват пълния ген на дистрофин, учените са създали по-малки, модифицирани гени, които произвеждат съкратена форма на дистрофин, предназначена да функционира като истинския протеин. Понастоящем тестваните генни терапии помагат на пациентите да произвеждат тези протеини, наречени „микро“ или „мини“ дистрофин.
- Учените се надяват, че лечението може да забави или дори да спре прогресирането на болестта.
- Три компании - **Sarepta, Pfizer и Solid Biosciences** - имат подобни генни терапии на Дюшен при тестване при хора.

- Данните от проучването STRIDE Registry показва, че **Translarna + SoC осигурява 3,5 години допълнително поддържане на самостоятелна походка в сравнение със само SoC** при пациенти с DMD<sup>1</sup>
- Средната възраст при загуба на самостоятелна походка е 14,5 години при пациентите в проучването STRIDE Registry и 11,0 години в проучването CINRG DNHS<sup>1</sup>
- От 181-те пациенти 3-ма (1,7%) в проучването STRIDE Registry са загубили способността си за ходене преди да навършат 10 години в сравнение с 41 пациенти (22,7%) в проучването CINRG DNHS<sup>1</sup>
- Translarna + SoC **понижава риска от загуба на самостоятелна походка със 72% (HR, 95% CI: 0,283, 0,190-0,422)** спрямо самостоятелно приложение на SoC при пациенти с DMD<sup>1</sup>
- Translarna забавя възрастта на влошаване на физическата функция при пациенти с nmDMD в реалната практика**
- В сравнение с пациентите само на SoC в проучването CINRG DNHS пациентите, лекувани с Translarna + SoC в проучването STRIDE Registry, са били по-възрастни, когато при тях се е влошило времето за изправяне от легнало положение съответно до  $\geq 5$  секунди и до  $\geq 10$  секунди<sup>1</sup>
- В сравнение с пациентите в проучването CINRG DNHS пациентите, лекувани с Translarna + SoC в проучването STRIDE Registry, са били по-възрастни, когато при тях се е влошило времето за изкачване на четири стъпала съответно до  $\geq 5$  секунди и до  $\geq 10$  секунди<sup>1</sup>

### Генната терапия на Sarepta

Sarepta доставя функционална версия на ген на дистрофин.

Препарат rAAVrh74.MHCK7 използва вирусен носител - адено-асоцииран вирус за доставяне на по-къса версия на гена, наречен микродистрофин.

След положителни резултати при животински модел, клиничното изпитване Фаза 1/2 (NCT03375164) стартира в Детската болница Nationwide, подкрепена от Sarepta. Включени са 12 момчета с DMD. Периодът на наблюдение ще е 3 год.

**Три месеца след лечението тримата пациенти са показали 76.2% експресия на дистрофинов белтък**, което потвърждава успешната доставка на лекарството до мускулите.

Почти всички мускулни влакна при четирите момчета, които са лекувани, са положителни за микродистрофиновия протеин (96,2%) и имат силна експресия, с 160% по-висока стойност на протеина.

Участниците показват **подобрения във всичките четири функционални параметри**, оценени в проучването - "НССА" (оценка на 17 точки, която се използва за измерване на функционалните моторни способности при деца с МДД), време за изправяне, тест за изкачване на четири стъпала и 100-метров тест.



### Техниката CRISPR-Cas9

Тази генетична техника за редактиране (наричана още „генетичен скалпел“ или „генетична ножица“ поради своята точността) е предмет на три проучвания, публикувани на 31 декември 2015 г.

Трите екипа изследователи (от университетите Дюк, Харвард / MIT и Тексас) са използвали тази техника за лечение на миопатии на Дюшен в мишки.

Молекулярните ножици премахват генетичния дефект, пречатстващ производството на дистрофин.

Въпреки че резултатите са частични и са направени само на животински модели, те предлагат надежда за пациенти, засегнати от това заболяване.

Опитите протичат на етапи – първоначално въвеждат вируса непосредствено в мускулите на краката на мишки, страдащи от увреждане в един от екзоните в гена дистрофин.

След като се убеждават, че генната терапия е сработила, биолозите въвеждат вируса в кръвообращението на животното.

Все още има много време до клиничните изпитания с доброволци, но биолозите са убедени, че генната терапия в крайна сметка ще победи мускулната дистрофия.

### В заключение

В настоящият момент основополагащо изследване за поставяне на диагнозата и определяне възможностите за лечение е генетичното.

Лечението на пациентите с DMD е комплексно и налага обединени усилия на мултидисциплинарен екип.

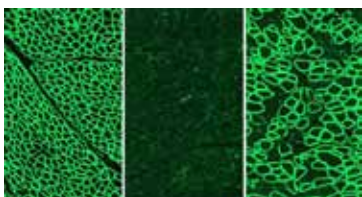
Нова епоха в третирането на заболяването отваря медикаментът **Translarna (Ataluren)** - първото лечение, адресирано към основната генетична причина за DMD.

Translarna е показан за лечение на DMD, причинена от безсмислена (nonsense) мутация в дистрофиновия ген, при пациенти, на възраст 2 год. и повече, способни да ходят. Клиничните проучвания, показват добър профил на ефикасност и безопасност.

В ход са и други проучвания за генна терапия на DMD, които дават надежди за успех в лечението на това тежко инвалидизиращо заболяване.



### Техниката CRISPR-Cas9



Мускулната дистрофия възниква, когато мутацията на гена за мускулния протеин дистрофин (зелено, вляво в мускула на здраво кученце) спира производството на протеина (център). Коригирането на мутацията с CRISPR кара новородените кученца да произведат протеина отново (вдясно).



### Какво следва?

Sarepta очаква резултати от плацебо-контролирано, Фаза 2 проучване в началото на следващата година, което може да бъде решаващ тест за потенциала на лечението. **Както Sarepta, така и Pfizer се надпреварват да започнат съответните си фаза 3 проучвания**, които биха били първите тестове на късен етап от генната терапия на Дюшен.

Sarepta има за цел да кандидатства за одобрение въз основа на данните от Фаза 2 и междинен поглед към проучването Фаза 3, което тя има за цел да получи до първото тримесечие на 2021 г.

През ноември 2020 г. Sarepta заяви, че първо ще проведе малко, отворено проучване, за да валидира своя продукт с търговски клас - очаква се да започне в края на 2020 г. - преди провеждането на по-голямото проучване на Фаза 3. Първият участник е включен в проучване за генна терапия на фаза 3 на Pfizer за DMD – заявление от **8 януари 2021 г.**

**Pfizer обяви, че първият участник е дозирен в клинично изпитване CIFFREO фаза 3.** Проучването CIFFREO тества ефикасността и безопасността на потенциалното лекарство за генна терапия PF-06939926 за лечение на DMD.

Това е първата програма за генна терапия на DMD фаза 3, която започва да дозира селектираните участници.

Първият участник е получил дозата в Барселона, Испания през декември 2020 г. CIFFREO има за цел да включи **99 момчета на възраст 4-7 год. в местата за изпитване в 15 страни.**



TƏŞƏKKÜR EDİRƏM GRAZAS  
 ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ PAKKA PÉR DANKE  
 JU FALENDEROJ TEŞEKKÜR EDERİM  
 THANK YOU OBRIGADO  
 اارثش **БЛАГОДАΡЯ**  
 ভাসোকে ধন্যবাদ CẢM ON BAN  
 TAK XВАЛА GACM ON BAN  
 ESKERRIK ASKO ДЗЯКУЙ GRACIAS  
 GRAZIE KÖSZÖNÖM DANK U ΛΙΤΑ

### Генно-базирана терапия

Възстановяването на способността на гена да произвежда използваеми протеини като лечение на MD е активна област на изследване, но много от тези терапии все още се разработват.

Някои методи се фокусират върху коригиране на функцията на специфичен ген, докато други разчитат на подход, обхващащ целия геном. Методи, базирани на гени, като лекарството **Eteplirsen**, използват процес, наречен „прескачане на екзон“, за да произведе използваем дистрофинов протеин чрез „прескачане“ на частта от гена, която причинява проблеми. При прескачане на екзон се произвежда повече функционален протеин, който може да се използва, въпреки че е с по-къса верига.

**FDA одобри Eteplirsen за лечение на DMD през 2016 г.<sup>8</sup> Golodirsen през 2019,<sup>9</sup> и Viltolarsen през 2020 г.<sup>10</sup>** Тези лечения изискват седмична интравенозна инжекция и не лекуват DMD. Продължават проучванията и за трите лекарства, за да се докаже клинична полза извън увеличеното производство на дистрофин.

Тъй като генът, който причинява DMD, е много голям, по-малко от една четвърт от хората с DMD могат да реагират на тези лечения.

Продължават проучванията и върху други лекарства, които увеличават производството на дистрофин в плода и коригираат други проблеми с инструкциите и производството на протеини.



### Nusinersen (SPINRAZA)

R.S. Finkel и съавтори **2017г.** публикуват резултати от рандомизирано, двойно-слепо, плацебо контролирано, фаза 3 проучване за ефикасност и безопасност на Нусинерсен при кърмачетата със СМА.

Участват **31 центъра - общо 122 пациента** са подложени на рандомизация (81 в групата на Нусинерсен и 41 в контролната група). Първият е включен на авг. 2014 г., а последният ноем. 2016 г.

Значително по-висок е процент на децата с Нусинерсен, отколкото в контролната група, с **повишена оценка по скалата CHOP INTEND (71% срещу 3%, P <0,001).**

Увеличение с поне 1 точка от изходното ниво в оценката CHOP INTEND се наблюдава при 73% от децата в групата на Нусинерсен спрямо 3% в контролната група.

**По-малко са починалите** в групата на Нусинерсен, отколкото в контролната група, до края на проучването (**16% срещу 39%**).

От кърмачетата в групата с нусинерсен 23%, а в контролната група 32% са получили постоянна асистирани вентилация.



### Клинично проучване CHERISH Дизайн

**Фаза III**, рандомизирано, мултицентрово, двойно слепо, плацебо контролирано проучване за оценяване на клиничната ефикасност и безопасност на SPINRAZA®, прилагана интратекално на пациенти със **СМА с късно начало** (съответстваща на тип II/тип III).  
 Повечето пациенти (88%) имат 3 копия на SMN2 гена и са с най-голяма вероятност да развият СМА тип II или III  
 Пациенти с начало на симптомите >6 месеца, на възраст 2–12 години,<sup>2</sup> без друга медицинска обремененост  
 Режим на лечение: 3 натоварващи дози се поставят болуно чрез лумбална пункция  
 Поддържаща доза на всеки 6 месеца за период от 15 месеца  
**Първична крайна точка:** промяна по HFMSE на 15 месец  
**Предварително дефиниран междинен анализ за ефикасност:** оценка се прави се когато всички пациенти приключат на месец 6 и ≥39 пациенти с оценяване на месец 15<sup>2</sup>



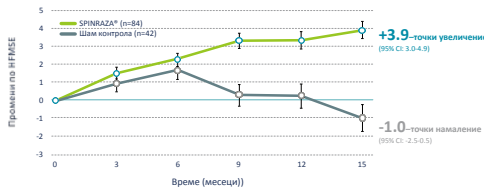
### Evaluation of Children with SMA Type 1 Under Treatment with Nusinersen within the Expanded Access Program in Germany

Principal Investigators: Thomas Lauer, David Scherling, Sabine Bahr, Sibille Vogt, Ulrike Schaub, Heide Kallin, Ulrike Schwanz, Andrea Blau, Kerstin Glau, Ingrid Schwaninger, Ines Theussler, Claudia Wolf, Martina Thangert and Ingrid Knaflitz  
 Department of Neuroepidemiology and Health Economics, Medical Center – University of Fribourg, Faculty of Medicine, University of Fribourg, Germany  
 Department of Neuroepidemiology, Children's Hospital of Fribourg, Fribourg, Switzerland  
 Department of Neuroepidemiology, University Children's Hospital Münster, Münster, Germany  
 Department of Child Neurology, University Hospital Göttingen, Göttingen, Germany  
 Department of Pediatrics, Neuroepidemiology, University Medical Center, Würzburg, Würzburg, Germany  
 Department of Neuroepidemiology, Children's Hospital of Berlin, Berlin, Germany  
 Department of Pediatric Neuroepidemiology, DGH Children's Hospital, Berlin, Germany

- Наблюдавани са **61** пациенти с **SMA I** тип (средна възраст 21 месеца при започване на лечението)
- средна възраст на начало на симптомите - 2.78 ± 1.72 месеца
- средна възраст на поставяне на диагнозата - 5.84 ± 3.56 месеца
- 6 месеца след началото на лечението – повишаване с 4 точки на CHOP INTEND score при 77 % от пациентите.

### Пациентите на SPINRAZA® демонстрират значително и устойчиво подобрене на двигателните функции

Промени от изходните стойности по HFMSE<sup>1</sup>



- При заключителния анализ пациентите на SPINRAZA® показват с 3.9 точки повишение по HFMSE спрямо понижние от 1.0 точка при не лекуваните пациенти (p=0.0000001)
- Подобриенето в двигателните функции се наблюдава от 6-я и продължава до 15-я месец, trial in treated patients<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Измерена промяна по най-високите изходни стойности до времето на последно оценяване по HFMSE. Резултатите по HFMSE са от 0 до 66 точки, като по-високите резултати показват по-добра двигателна функция; клинична ефикасност се счита при най-малко с 3 точки подобрене  
<sup>2</sup>SPINRAZA® Summary of Product Characteristics, Mercuri F, et al. N Engl J Med. 2018;378:625-35.

### Risdiplam

Risdiplam показва бързо и устойчиво увеличение на нивата на SMN протеина при различни възрастови групи и типове СМА<sup>1-3</sup>  
 Firefish включва пациенти от целия свят



1. Baranello G et al. 2019. Presented at the Cure SMA Annual Conference, 28 June–1 July 2019, Anaheim, CA, USA; 2. Mercuri F et al. 2019. Presented at WMS, 1–5 October 2019, Copenhagen, Denmark; 3. Chiriboga CA et al. 2019. Presented at WMS, 1–5 October 2019, Copenhagen, Denmark.

### CHERISH Безопасност

Не се установяват нови нежелани реакции  
 Сумарната честота на нежеланите реакции, асоциирани с интратекалното приложение на SPINRAZA®, е подобна на честотата, докладваната в литературата

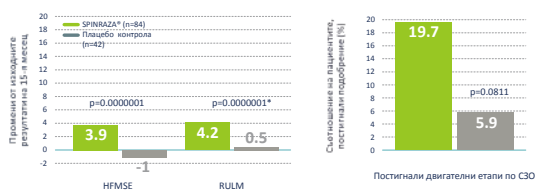
Нежелани реакции*, n (%)	SPINRAZA® (n=84)	Шам контрола (n=42)
Всичко нежелано събитие	78 (93)	42 (100)
Всичка умерена и тежка нежелана реакция	39 (46)	23 (55)
Всичка тежка нежелана реакция	4 (5)	3 (7)
Всичка сериозна нежелана реакция	14 (17)	12 (29)
Всичко нежелано събитие, водещо до прекъсване на лечението	0	0
Всичко нежелано събитие, водещо до отпадане от проучването	0	0
Нежелани събития с най-голяма честота <sup>1</sup>		
Пирексия	36 (43)	15 (36)
Инфекция на ГДП <sup>2</sup>	25 (30)	15 (35)
Главоболне	24 (29)	3 (7)
Гадене	24 (29)	5 (12)
Болка в гърба	21 (25)	0
Кашлица <sup>3</sup>	21 (25)	9 (21)
Назофарингит <sup>4</sup>	20 (24)	15 (36)
Сериозни нежелани събития с най-голяма честота <sup>1</sup>		
Пневмония <sup>5</sup>	2 (2)	6 (14)
Грип <sup>6</sup>	0	2 (5)
Респираторен дистрес <sup>7</sup>	2 (2)	2 (5)
Фенолом <sup>8</sup>	0	2 (5)
Декардация	0	2 (5)

### Обобщени изводи от проучванията с Risdiplam

- Кърмачетата лекувани с Risdiplam продължават да се подобряват във възможността си да седят без подкрепа за 24 месеца
- Общата оценка на CHOP-intend скалата продължава да се подобрява през 24-<sup>та</sup> месеца от лечението с Risdiplam
- Лечението с Risdiplam води до продължаващо подобрене в двигателното развитие между месец 12 и 24 (оценено чрез показателите на HINE-2 скалата)
- Преживяемостта е била значително подобрена при кърмачетата лекувани с Risdiplam сравнено с естествения ход на болестта
- Всички четири деца достигнали до постоянна белодробна вентилация\* са продължили да показват подобрене в CHOP-intend скор на 24-<sup>ти</sup> месец
- По време на лечението с Risdiplam, възможността за преглъщане и хранене е била запазена при повечето от кърмачетата преживели до месец 24
- Хоспитализациите на пациент за година продължават да намаляват и по време на втората година от лечението с Risdiplam, сравнено с естествения ход на СМА
- Като цяло показателите за двигателното развитие се подобряват на месец 24 спрямо месец 12
- Не е имало никакви свързани с лечението нежелани лекарствени реакции, водещи до излизане от проучването или прекъсване на лечението\*
- Нежеланите и сериозните нежелани събития са отразени на основното заболяване\*

### SPINRAZA® подобрява двигателните функции при СМА с късно начало

Крайни точки при CHERISH



Значителни подобрения по HFMSE и RULM на 15-я месец

\*SPINRAZA® Summary of Product Characteristics, Mercuri F, et al. N Engl J Med. 2018;378:625-35.

### Zolgensma



- Необходимостта от наблюдение отблизо на чернодробната функция, броят на тромбоцитите и тропонин-1 след приложение и нуждата от кортикостероидно лечение трябва да се вземат предвид при определяне на времето на лечение с онасемноген абепарвовек.
- В случай на остри или хронични неконтролирани активни инфекции лечението трябва временно да се отложи, докато инфекцията не отшуми или не бъде контролирана.
- Само за еднократна интравенозна инфузия. Пациентите ще получат номинална доза 1,1 x 1014vg/kg онасемноген абепарвовек. Общият обем се определя от телесното тегло на пациента.

### Zolgensma

- Образуването на анти-AAV9 антитела може да се осъществи след естествена експозиция.
- Има няколко проучвания за разпространението на AAV9 антитела в общата популация, които показват ниски честоти на предходна експозиция на AAV9 в педиатричната популация.
- Пациентите трябва да се изследват за наличие на AAV9 антитела преди инфузия на онасемноген абепарвовек.
- Може да се направи повторно изследване, ако се съобщава, че титрите на AAV9 антитела са над 1:50.
- Все още не е известно дали, или при какви условия онасемноген абепарвовек може да се прилага безопасно и ефективно в присъствието на анти-AAV9 антитела над 1:50

### Кортикостероидна терапия при DMD

- Препоръчителната начална доза на преднизон е 0.75 мг/кг/дневно, а на дефлазакорт е 0.9 мг/кг/дневно, давани сутринта.
- Понякога се наблюдават краткотрайни нежелани ефекти върху поведението (хиперактивност, промени в настроението) за няколко часа след приема. При тези деца, прилагането на лекарството следобед може да намали някои от тези проблеми.
- За индивиди, които ходят, дозата обикновено се повишава с изравняването на детето докато, достигне приблизително 40 кг. тегло. Максималната доза преднизон обикновено се задържа на приблизително 30 мг/дневно, а на дефлазакорт – на 36 мг/дневно.
- Подрастващите, които не ходят и които са били на продължителна стероидна терапия, дозата на преднизон за кг. тегло се понижава 0.3 до 0.6 мг/кг/дневно.
- Начало с ежедневен прием на стероид се предпочита от експертите пред алтерниращите схеми. Данните от продължаващи и бъдещи проучвания могат да модифицират тази препоръка.

1. Barkwood DJ, et al. Lancet Neurol. 2016;17:201-207.

### Zolgensma - проучвания

#### AVXS-101-CL-303 Фаза 3 проучване при пациенти с тип 1 SMA

AVXS-101-CL-303 (Проучване 303) е фаза 3, отворено, с едно рамо, с една доза проучване на интравенозно приложение на онасемноген абепарвовек при терапевтичната доза (1,1 × 1014 vg/kg).

Включени са двадесет и двама пациенти със СМА тип 1 и 2 копия на SMN2. Възрастта на пациентите в момента на приложение варира от 0,5 до 5,9 месеца. От 22-мата включени пациенти, трима пациенти са прекъснали проучването, от които двама пациенти са имали едно събитие (смърт или постоянна вентилация), водещо до 90,9 % (95 % CI: 79,7 %, 100,0 %) преживяемост без събитие (живи без постоянна вентилация) на 14 месечна възраст.

### COVID-19 in children with neuromuscular disorders

Daniel Natera-de Benito<sup>1</sup> · Sergio Aguilera-Albesa<sup>2</sup> · Laura Costa-Comellas<sup>3</sup> · Mar García-Romero<sup>4</sup> · María Concepción Miranda-Herrero<sup>5</sup> · Júlia Rúbies Olives<sup>6</sup> · Óscar García-Campos<sup>7</sup> · Elena Martínez del Val<sup>8</sup> · María Josefa Martínez García<sup>9</sup> · Inmaculada Medina Martínez<sup>10</sup> · Ramón Cancho-Candela<sup>11</sup> · Miguel A. Fernández-García<sup>12</sup> · Samuel Ignacio Pascual-Pascual<sup>4</sup> · David Gómez-Andrés<sup>3</sup> · Andrés Nascimento<sup>1,13</sup> · **Neuromuscular Working Group of Spanish Pediatric Neurology Society**  
Received: 22 November 2020 / Revised: 3 December 2020 / Accepted: 4 December 2020 © Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021

#### Заключения:

Ходът на COVID-19 при деца с нервно-мускулни нарушения може да не е толкова тежък, колкото се очаква.

Защитната роля на младата възраст изглежда надвишава рисковите фактори, които са често срещани при нервно-мускулни пациенти, като например намален дихателен капацитет или слаба кашлица.

Необходими са допълнителни проучвания, за да се знае дали тази констатация може да бъде обобщена за деца с други хронични заболявания.

### Zolgensma - проучвания

AVXS-101-CL-302 е текущо фаза 3 многоцентрово, отворено, с едно рамо, с една доза проучване на AVXS-101 (генна заместителна терапия) при пациенти със СМА тип 1 с 1 или 2 копия на гена SMN2, което е сходно с проучването AVXS-101-CL-303. Средната възраст на пациентите в проучването към момента на заключване на данните на 31 декември 2019 г. е 10,62 месеца (диапазон от 1,8 до 15,4 месеца).

Наблюдавани са подобрения в двигателната функция, измерени съгласно теста за невромускулни нарушения при бебета на Детската болница във Филаделфия (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, CHOP-INTEND). Двадесет и един пациенти (95,5 %) са постигнали резултат ≥ 40 в CHOP-INTEND, 14 (64 %) са постигнали резултат ≥ 50 в CHOP-INTEND, а 5 пациенти (23 %) са постигнали резултат ≥ 60 в CHOP-INTEND. Пациентите с нелекувана СМА тип 1 почти никога не постигат резултат ≥ 40 в CHOP-INTEND.

Received: 16 January 2021 Accepted: 16 January 2021 DOI: 10.1002/mus.27179  
AANEM PRACTICE TOPIC

Answer questions and earn CME: [https:// education.aanem.org/ URLJRT9](https://education.aanem.org/URLJRT9).

#### Doctor—Should I get the COVID-19 vaccine? Infection and immunization in individuals with neuromuscular disorders

Sasha A. Živković MD, PhD<sup>1</sup> · Pushpa Narayanawami MD<sup>3</sup> Gregory Gruener MD, MBA, MHP2<sup>2</sup> - the AANEM Quality and Patient Safety Committee

<sup>1</sup>Department of Neurology, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania, <sup>2</sup>Department of Neurology, Stitch School of Medicine, Loyola University, Chicago, Illinois <sup>3</sup>Department of Neurology, Harvard Medical School/Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts |

#### Резюме:

Клиничният ход на NMD може да бъде повлиян от инфекции, както при имунокомпетентни индивиди, така и при тези с намалена имунокомпетентност поради имносупресивни или имномодулиращи терапии. Инфекциите и имунизациите също могат да предизвикат NMD.

Съществува потенциал за намалена ефикасност на имунизациите при пациенти с намалена имунокомпетентност. Неотдавнашната програма за ваксинация срещу коронавирусна болест-2019 (COVID-19) повдига няколко въпроса относно безопасността и ефикасността на тази ваксина при индивиди с NMD. В статията се разглежда ролята на предотвратимите с ваксини инфекции при NMD и безопасността и ефикасността на имунизацията при индивиди с NMD, с акцент върху ваксинацията срещу COVID-19.

#### Заключения:

Ваксинация срещу COVID-19 при лица с НМД  
Въпреки че пациентите с NMD не са включени като високо рискови за COVID-19 и понастоящем не се вземат предвид при планираното разпределение на ваксинации срещу COVID-19 в ранна фаза, ACIP и CDC препоръчват - да се очаква разширяването на показанията когато достатъчно големи количества ваксина станат достъпни.

### Zolgensma - проучвания

Резултатите от проучване 303, се подкрепят от проучване AVXS-101-CL-101 (Фаза 1 при SMA Тип 1, проучване 101), в което онасемноген абепарвовек е прилаган като една интравенозна инфузия при 12 пациенти от 2,6 kg до 8,5 kg (възраст от 0,9 до 7,9 месеца).

На 14-месечна възраст всички лекувани пациенти са без събития; т.е. преживели без постоянна вентилация, в сравнение с 25 % в кохортата с естествен ход на заболяването. В края на проучването (24 месеца след дозата) всички лекувани пациенти са били без събития, в сравнение с по-малко от 8 % при естествения ход на заболяването.

Таблица:	Видео	Брой деца	Медиана на	95 %
Медиана на времето до документирано с видео постигане на двигателна ключова точка в проучване 303	документирана ключова точка	постигнали ключова точка n/N (%)	възрастта до постигане на ключовата точка (месеци)	Доверителен интервал
	Задържа главата	17/20 (85)	6,8	(4,77, 7,17)
	Преобръща се от гръб настрани	13/22 (59)	11,5	(7,77, 14,53)
	Седене без подкрепа за 30 сек. (Bayley)	14/22 (64)	12,5	(10,17, 15,20)
	Седене без подкрепа поне 10 сек. (СЗО)	14/22(64)	13,9	(11,00,16,17)

## ОТКРИВАНЕ

- ▶ **Редките болести през 2022 г.**  
**Р. Стефанов**
  
- ▶ **Генетичен скрининг за редки заболявания при новородени – европейски проект Screen4Care**  
**А. Ферлини**
  
- ▶ **Проблеми и решения за хората с редки оболести**  
**В. Томов**

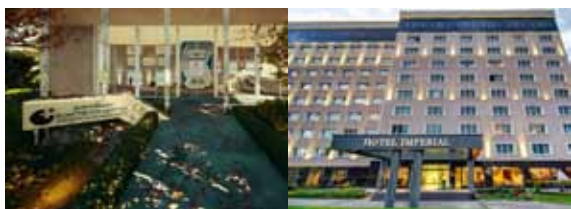


## РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ ПРЕЗ 2022 Г.

Румен Стефанов

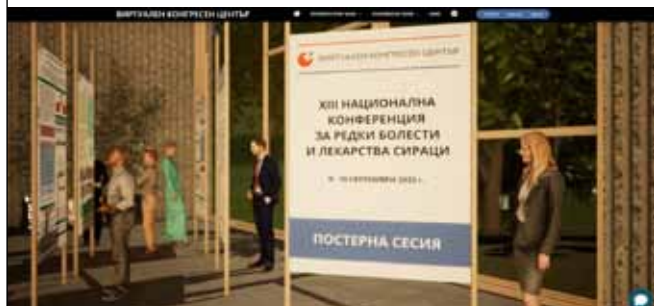


На живо в Пловдив и  
достъп за постери и записани лекции във  
Виртуален Конгресен Център



- 32 лектори в:
  - 1 пленарна сесия
  - 7 научни сесии
  - 9 спонсорирани сесии
- 45 научни лекции
- 34 научни постера
- За първи път  
**Академия “Редки болести”**

### ЕЛЕКТРОННА ПОСТЕРНА СЕСИЯ С ОНЛАЙН ДИСКУСИИ



### ВИРТУАЛНИ НАУЧНИ СЕСИИ



#### • 218 регистрирани участници

- 82 медицински специалисти;
- 52 пациентски представители;
- 54 студенти по медицина;
- 30 представители от здравни власти, медии и индустрия.



### Комисия по редки заболявания

- **Нови експертни центрове по редки заболявания**
  - УМБАЛНП „Св. Наум“ – експертен център за ранни малкомоозъчни атаксии
- **Списък на редките заболявания в България**
  - 46 препоръки за добавяне на заболявания към Списъка на редките заболявания (сред които и периневрални кисти на Тарлов с неврологична симптоматика), приети от Комисията по редки заболявания

### Комисия по редки заболявания

- Изпратено писмо до Министерство на здравеопазването с **предложения за 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.

### Комисия по редки заболявания


- **Оптимизиране процеса** на допълване и изменение на Списъка на редките заболявания, установени в Република България:
  - Комисията предлага списъкът да се утвърждава, изменя и допълва със заповед на министъра на здравеопазването в **двумесечен срок** след приемане на становище от страна на Комисията.
- **Оперативност** на реализирането и актуализирането на съдържанието на списъка;
- **Бързина и срочност** в предоставянето на необходимите условия за по-добро медицинско обслужване и грижи за пациентите с редки заболявания.

### Нови проекти през изминалата година

- Промени в социално-икономическата тежест на **булозната епидермолиза** в Европа (европейски проект BUR-EB)



### Комисия по редки заболявания



<https://ncpha.government.bg/index/115-komisil.html>

### Нови проекти през изминалата година




SHORTENING THE PATH TO RARE DISEASE DIAGNOSIS BY USING NEWBORN GENETIC SCREENING AND DIGITAL TECHNOLOGIES

This project has received funding from the Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking (IU) under grant agreement No. 101034427. The IU receives support from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme and EFPIA.

### Нови проучвания през изминалата година

- Социално-икономическа тежест на **миастения гравис** в България



### The Screen4Care Consortium



### Социално-икономическа тежест на миастения гравис в България

- Средногодишни разходи за MG в България са 4 047 евро на пациент.
- Социалните услуги и разходите за професионални болногледачи почти липсват, като по-голямата част от пациентите съобщават, че разчитат на неофициални болногледачи.
- Това явление вероятно се дължи на липсата на достъп до подходящи социални услуги.

### SCREEN 4CARE

Международният консорциум има за цел да се справи с огромното препятствие за пациенти с редки болести – **продължителното и трудно достигане до точна диагноза** - чрез иновативен изследователски подход, основан на два основни стълба:

- генетичен скрининг на новородени
- инструменти, базирани на изкуствен интелект (ИИ)

Изградяване на дигитална инфраструктура за насърчаване на комуникацията между лекари, пациенти, роднини и болногледачи

This project has received funding from the Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking (IU) under grant agreement No. 101034427. The IU receives support from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme and EFPIA.

**WP1 - Understanding the business and regulatory framework for rare disease screening in Europe**  
Leaders: UBERN, Pfizer

**1 Legal Readiness**

- Data protection
- Impact Assessment
- Code of ethics
- Guidelines for device/in-vitro device regulation (CE)
- Business models
- Reimbursement environment

**2 Data Readiness**

- Ongoing RD initiatives in Europe
- Available data
- Accessibility and data readiness

**3 Stakeholder engagement**

- Patient and expert involvement
- Strategic recommendations

**WP2 – Federated Machine Learning**

**WP3/4 – NBS & EHR screening**

**WP5 – Meta Symptom Checker and related apps**

**Регламент на ЕС  
за оценка на здравни технологии**

IX<sup>th</sup> International HTA Symposium  
**IMPACT OF EU HTA REGULATION  
ON RARE DISEASES AND ORPHAN DRUGS**

Location: Novotel Sofia (Sofia, Bulgaria)  
Date: 7 October 2022 (Friday)  
Mode: Hybrid event (in-person and online)  
Registration: Personal invitation only

**SCREEN 4CARE**

Shortening the path to rare disease diagnosis by using newborn genetic screening and digital technologies



**Aldona Zygmunt**  
Pfizer



**Multi-Stakeholder Engagement Board**



**Rumen Stefanov, MD PhD**  
BAPES



This project has received funding from the Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking (IMI) under grant agreement No. 101014411. The IMI receives support from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme and EFPIA.

**Благодаря за вниманието!**

[stefanov@raredis.org](mailto:stefanov@raredis.org)

**Нови проучвания  
през изминалата година**

- Масов неонатален скрининг в България – нагласи и перспективи за разширяване (съвместно проучване със студенти по медицина от МУ – Пловдив)**

Одобрени за разширяване на панела за масов неонатален скрининг



Одобрени за включване в панела за масов неонатален скрининг

Медицински център	60,000
Томска болница	75,000
Специална детска клиника	80,000
Медицински център	85,000
Университетски медицински център	90,000
Генерално-детска клиника	95,000
Висш медицински център	100,000
Университетски център	105,000
Территориален център	110,000
Медицински център	115,000

**Виртуален конгресен център през  
изминалата година**

**ПРОСТРАНСТВОТО НА ДЕТЕТО. ПЪЛЪТ ДО ДЕТСКАТА ГРАДИНА ДО УЧИЛИЩЕ**

20.09.2022

**ДИНАМИЧНО УЧЕНИКА**

10.09.2022

**ВОЛЕТ НА БАЛОНЪТ**

09.09.2022

**ПРАКТИЧЕСКИ НАСОКИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА НЕОСЪВЪСЪЛЪЩА С СЪВМОНДАТОРИИ КЛИНИЧЕН ОПАТ В БЪЛГАРИЯ**

09.09.2022

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

09.09.2022

**АУТИЗЪМ - ДИАГНОЗА ИЛИ ИЛИНЪР НА СУБЕКТА**

09.09.2022



# ГЕНЕТИЧЕН СКРИНИНГ ЗА РЕДКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ ПРИ НОВОРОДЕНИ – ЕВРОПЕЙСКИ ПРОЕКТ SCREEN4CARE

## Алесангра Ферлини

### S4C Key Milestones

Milestone name	WPIs	Leaders	KEY PERFORMANCE INDICATORS
Landscape Analysis and strategic recommendations	1,2	UBERN SDU PFIZER	<ul style="list-style-type: none"> <li>Systematic analysis of ongoing initiatives and available data sources</li> <li>Strategic recommendations on regulatory, data protection, ethics, &amp; reimbursement</li> </ul>
NBS running for all recruited babies	3	UKB SANOFI	<ul style="list-style-type: none"> <li>All ethical applications in place</li> <li>NGS (TREAT and ACT) panels designed</li> <li>All enrolled infants NGS panel run completed and report delivered</li> </ul>
AI algorithm ready to start screening EHR	4	UMG PFIZER	<ul style="list-style-type: none"> <li>New or existing algorithm trained on EHRs</li> <li>Imaging biomarkers for deep phenotyping NMDs implemented and ready to be used</li> <li>ML algorithm and referral for genetic testing or further testing validated</li> <li>Recommendations for public health authorities agreed and finalized</li> </ul>
Symptom checker fully developed, ready to be piloted	5	UCD PFIZER	<ul style="list-style-type: none"> <li>User-friendly meta-platform developed</li> <li>Co-design a new set of learning modules for specific rare diseases</li> <li>Co-design an interface/S4C App that meets the needs of different user types</li> <li>Meta-Symptom Checker S4C APP finalized</li> </ul>

We are a fully integrated Public Private TEAM, aligned towards common goals and shared deliverables

### The voice of the Patient is embedded at the heart of S4C

TRANSVERSAL

PATIENT ADVISORY BOARD: Provide strategic recommendations, guide and advise across Screen4Care activities

- Analysis and co-creating environment (WP1)**
  - Landscape analysis & access to resources/databases
  - Contribute to development of Code of Ethics for data sharing & access
  - Contribute to analysis of HTA env. for ML-based technologies
- Genetic NBS (WP3)**
  - Contribute to stakeholder preference assessment
  - Definition & selection of Actionable RDS
  - Contribute to recommendations & input into other needs/consultations
- Meta Symptom Checker and Patient-facing S4C platform/app (WPS)**
  - Patient preferences, patient journey
  - Co-design the patient facing Meta-Symptom Checker for prioritized RDS
  - Co-design the S4C platform/app
  - Pilot testing
  - Targeted campaign/outreach

SPECIFIC & INTEGRATED

### SCREEN4CARE (S4C)

Shortening the path to Rare Disease diagnosis by newborn genetic screening and digital technologies

- Alessandra Ferlini, MD, PhD, S4C Scientific Coordinator**  
Associate Professor in Medical Genetics, Head of the Medical Genetics Unit, University of Ferrara (UNIFE, Italy)
- Nicolas Garnier, PhD, S4C Project Lead (on behalf of EFPIA)**  
Director of Patient Advocacy, Pfizer Rare Disease Global Product Development, Pfizer Ltd (UK)

Proposal Number 101034427  
Topic IM2-2020-23-05

### S4C: From Vision to Reality

SCREEN4CARE APPROACH	WP1	WP2	WP3 & 4	WPS	WPI6
<b>OBJECTIVES</b>	Digital data readiness	Machine Learning	Genetic NBS	Meta-Symptom Checker	AI Data augmentation
<b>INTERMEDIATE TOOLS</b>	Machine Learning	Machine Learning	Machine Learning	Machine Learning	Machine Learning
<b>EXPECTED DELIVERABLES</b>	Machine Learning	Machine Learning	Machine Learning	Machine Learning	Machine Learning

### S4C VISION is to improve the lives of RD patients by 3 pillar aims:

- Federate the complex RD diagnosis / NBS EU ecosystem**
- Champion a sustainable genetic NBS framework for RD**
- Improve accuracy & speed of patient diagnosis using innovative digital tools**

To achieve this vision, we will execute six interconnected work packages that embed and involve, all relevant stakeholders, including but not limited to: researchers, clinicians, patients, data science experts, pharmaceutical companies, Patient Organization, academia, SMEs, Public Health Decision Makers, Regulators, health technology assessment experts

### WP1 - Understanding the business and regulatory framework for rare disease screening in Europe

Leaders: UBERN, Pfizer

- Legal Readiness**
  - Data protection Impact Assessment
  - Code of ethics
  - Guidelines for device/in-vitro device regulation (CE)
  - Business models
  - Reimbursement environment
- Data Readiness**
  - Ongoing RD initiatives in Europe
  - Available data
  - Accessibility and data readiness
- Stakeholder engagement**
  - Patient and expert involvement
  - Strategic recommendations

WP2 – Federated Machine Learning      WP3/4 – NBS & EHR screening      WPS – Meta Symptom Checker and related apps



### WP2 - Federated Metadata Repository and Machine Learning for Rare Diseases

Leaders: SDU, PFIZER

**1 Federated Metadata Repository & ML**

- Unified interface to RD data sources
- Ensures data becomes findable and useable
- Federated Algorithms allow training without transmitting data

**2 Standardized Common Data Model**

- Ensures interoperability and translation
- Based on established Standards to minimize translation effort
- Strong support through the CONCORD-MII network

**3 Co-Creation and Adoptability**

- Patient and expert involvement through co-creators
- Establishment of the ideal information flow
- Identification of adaptability risks

WP4 – EHR algorithms

WP5 – Meta Symptom Checker and related apps

### WP6 - Project Management and dissemination

Leaders: UNIFE, PFIZER

All WPs

**1 Project Management**

- Internal communication
- Provide infrastructure
- Data and ethics management
- Risk and contingency planning
- Reporting, meetings and financials

**2 Dissemination & Communication**

- External communication
- Stakeholder management
- Project branding
- Publications
- Activity Plan

**3 Exploitation**

- Capture results and knowledge
- IP management
- Define exploitation strategies
- Foster innovation

### WP3 – Innovative RDs gene-panels and WGS approach for genetic NBS

Leaders: UKB, SANOFI

Explore genetic testing methodologies to improve diagnostic yield in newborns and early symptomatic infants

**1 Stakeholder preference assessment on genetic NBS**

**2 Select treatable and actionable diseases for NBS**

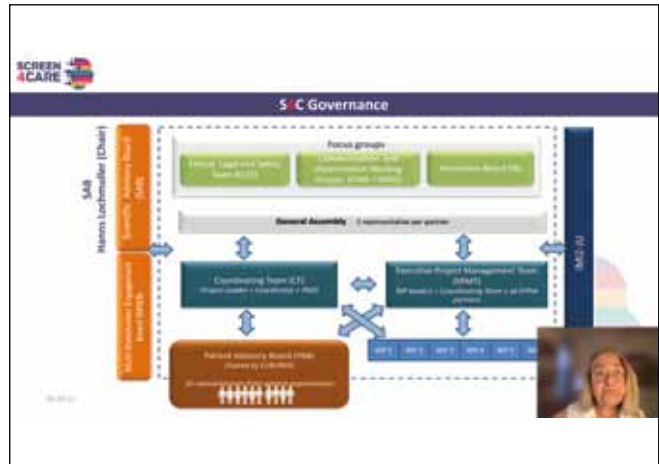
**3 Pilot genetic NBS in 18,000 infants with follow-up**

**4 Explore WGS for early symptomatic followed up infants**

**5 Evaluate impact of NBS on exposed families**

**6 Evaluate cost-effectiveness of genetic NBS for RDs**

Provide recommendations for genetic NBS of RDs



### WP4 – Develop and repurpose pre-existing ML-algorithm to detect patients at risk having RD within EHRs

Leaders: UMG, PFIZER

WP1 – Framework readiness

WP2 – Federated Machine Learning/Ensuring interoperability

**1 Algorithms**

- Feasibility evaluations to ensure the data quality and plausibility of the utilization processes
- Repurpose algorithm
- Development and evaluation of different federated ML methods
- Evidenced- and feature-based approach

**2 Pilot EHR/Effect on pilot participants**

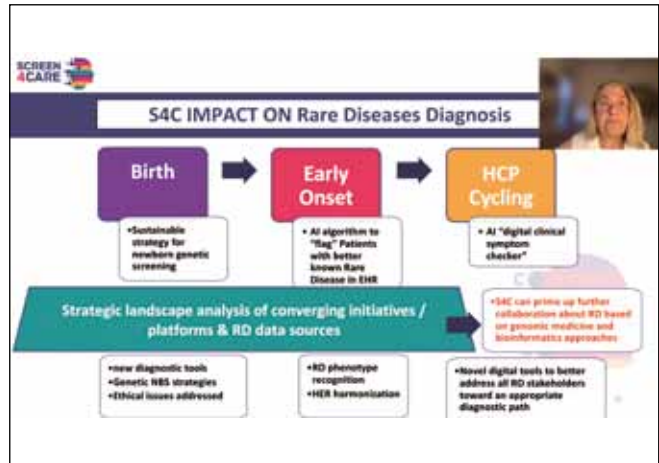
- 2 principles for EHR-based diagnosis: (i) defined disease selection (red flag RD), (ii) syndrome/ phenotype-based diagnosis group (proximal muscle weakness)
- Diagnostic follow-up
- Ethical assessment and preferences on pilot
- HTA model

**3 Deep phenotyping**

- MSOT-imaging trial
- Ex vivo muscle imaging by multiphoton microscopy and X-ray phase-contrast tomography

WP2

WP5 – Meta Symptom Checker and related apps



### WPS-Transfer of Technologies, Outreach and Public Discourse

UCD, PFIZER

WP1 – Framework readiness

WP2 – Federated Machine Learning/Ensuring interoperability

**1 Algorithm development**

- CodeZebra development further expanding the deliverables of WP4
- Algorithm testing with regard to Symptom checkers
- Refinement of Needs for Meta Symptom checker

**2 Meta Symptom Checker**

- Patient and Physician facing Meta-Symptom Checker for prioritised RDs (find optimization based on WP4 outputs)
- Building on results of Horizon scan of existing symptom checkers
- Open source Meta checker development linking to Epiqa partner checkers in use

**3 Patient-facing virtual clinics and apps**

- Flexible open source tools development to address the needs of patients, families and clinicians
- Deep expertise from Eurodis informing the patient journeys
- Prototype of patient-facing and physician-facing S4C Platform designed with EURORDIS and physicians in the consortium

WPS Dissemination

WPS – Meta Symptom Checker and related apps

### Follow #screen4care

<https://www.screen4care.eu/>

<https://twitter.com/screen4care>

<https://www.linkedin.com/company/screen4care/>

For questions:

- Nicolas.Garnier@pfizer.com
- Sa@unife.it
- screen4care@unife.it

# ПРОБЛЕМИ И РЕШЕНИЯ ЗА ХОРАТА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

## Владимир Томов

### НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

#### ЕКСПЕРТНИ ЦЕНТРОВЕ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ В ЕВРОПЕЙСКИ РЕФЕРЕНТНИ МРЕЖИ

**20 РЕГИСТРИРАНИ ЕКСПЕРТНИ ЦЕНТРА**  
**ПЕТ РЕФЕРЕНТНИ МРЕЖИ ПОКРИТИ ОТ БЪЛГАРСКИ ЕКСПЕРТНИ ЦЕНТРОВЕ**

ДВЕ ОТ МРЕЖИТЕ СА ПОКРИТИ ОТ ЕДНА КЛИНИКА ПО НЕРВНИ БОЛЕСТИ КЪМ АЛЕКСАНДРОВСКА БОЛНИЦА СЪСРЕДОТОЧЕНИ В ДВЕ НАСЕЛЕНИ МЕСТА – СОФИЯ И ВАРНА

ПОТЕНЦИАЛНИ ВЪЗМОЖНОСТИ – ПЛЕВЕН, ПЛОВДИВ, СТАРА ЗАГОРА, БУРГАС, РУСЕ, СЛИВЕН

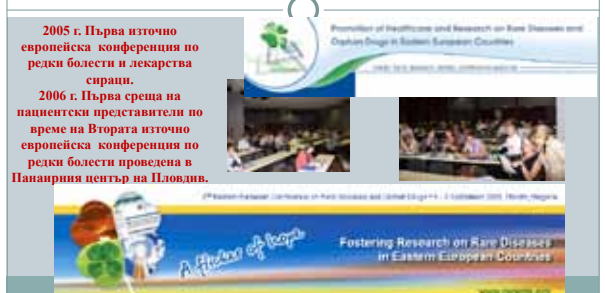
ПРОБЛЕМИ – ЛИПСА НА АДМИНИСТРАТИВНО ФИНАНСОВО КАПАЦИТЕТ, НЯМА СИНХРОН МЕЖДУ СПЕЦИАЛНОСТИ И ЕВРОПЕЙСКИ РЕФЕРЕНТНИ МРЕЖИ, НЯМА АДМИНИСТРАТИВНА ВЪЗМОЖНОСТ ЗА РЕГИСТРИРАНЕ НА АСОЦИИРАНИ ЧЛЕНОВЕ.

РЕШЕНИЕ – АКТУАЛИЗИРАНЕ НА НАРЕДБА 16 С ЦЕЛ УПЕСНЯВАНЕ НА ПРОЦЕСА, НАЦИОНАЛНА ПРОГРАМА ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ ЗА АДМИНИСТРАТИВНО ФИНАНСОВО ОБЕЗПЕЧАВАНЕ НА ЦЕНТРОВЕТЕ

### НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

#### ОБЕДИНЯВАНЕ УСИЛИЯТА ПО ОТНОШЕНИЕ НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ

2005 г. Първа източно европейска конференция по редки болести и лекарства сираци.  
 2006 г. Първа среща на пациентски представители по време на Втората източно европейска конференция по редки болести проведена в Панатиния център на Пловдив.



### НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

#### LEKARSTVA SIRACI

OT 2001г. НАД 40 ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ СА ОСИГУРЕНИ ОТ БЪЛГАРСКАТА ЗДРАВНА СИСТЕМА

ЗА ПАЦИЕНТИ ПОД ОСЕМНАДЕСЕТ ГОДИНИ, НОВА ТЕРАПИЯ Е ВЪЗМОЖНО ДА ЗАПОЧНЕ СЛЕД ДВА МЕСЕЦА

ПРИ НОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ ЗАПОЧНАТО НА ЛЕЧЕНИЕ СЕ ПРОТОЧВА ПОВЕЧЕ ОТ ДВЕ ГОДИНИ  
 СЕДЕМ ЗАБОЛЯВАНЕ С ЛЕЧЕНИЕ ОЧАКВАЩО РЕГИСТРАЦИЯ

НОВАТА ПОЛИТИКА НА КОМПАНИИТЕ, НЕ ДАВА ВЪЗМОЖНОСТ ЗА ДЕТАЙЛНО АНАЛИЗИРАНЕ И РЕШАВАНЕ НА ПРОБЛЕМИТЕ С РЕГИСТРАЦИИТЕ

ЛОША СТАТИСТИЧЕСКА ОЦЕНКА ОТНОСНО РЕИМБУРСАЦИЯТА НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ В РБ

### НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

#### КОМИСИЯ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

18 ФЕВРУАРИ 2015г. – ПЪРВО ЗАСЕДАНИЕ НА КОМИСИЯТА ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

ПОВЕЧЕ ОТ 100 РЕДКИ БОЛЕСТИ РЕГИСТРИРАНИ В СПИСЪКЪ КЪМ МЗ  
 ПОВЕЧЕ ОТ 70 ЗАБОЛЯВАНИЯ ОЧАКВАТ РЕГИСТРАЦИЯ СЛЕД ПОЛОЖИТЕЛНО СТАНОВИЩЕ НА КОМИСИЯТА

ПОВОД – ЛИПСА НА РЕКЛАМЕНТИРАН СРОК ЗА ВЕРИФИЦИРАНЕ РЕШЕНИЯТА НА КОМИСИЯТА  
 ПРИЧИНА – СВЪРЗАВАНЕ НА СПИСЪКА С РЕГИСТРАЦИЯТА НА ЗАБОЛЯВАНИЯ И ЛЕЧЕБНИ СРЕДСТВА КЪМ НЗОК

РЕШЕНИЕ - АКТУАЛИЗАЦИЯ НА НАРЕДБА 16



### НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

#### КЛИНИЧНИТЕ ПЪТЕКИ

ЛИПСА НА КЛИНИЧНИ ПЪТЕКИ ПРИ ЗАБОЛЯВАНИЯ, КОИТО СЕ ОБСЛУЖВАТ В ЛЕЧЕБНИ ЗАВЕДЕНИЯ

НЕДОФИНАНСИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ПЪТЕКИ

ИЗСЛЕДВАНИЯ, КОИТО ТРЯБВА ДА БЪДАТ ЗАПЛАЩАНИ ДОПЪЛНИТЕЛНО

УСЛОВИЯ СВЪЗАНИ С НИВО НА КОМПЕТЕНТНОСТ, НЕ ДАВАТ ВЪЗМОЖНОСТ ЗА ОБСЛУЖВАНЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ ПО МЕСТОЖИВЕЕНЕ

КЛИНИЧНИ ПРОЦЕДУРИ С ДОБРА ФИНАНСОВА ОСНОВА БИХА ОБЛЕКЧИЛИ ДО ГОЛЯМА СТЕПЕН И ПАЦИЕНТИТЕ И МЕДИЦИНСКИТЕ СПЕЦИАЛИСТИ

### НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

#### РЕГИСТЪР НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ

27.11.2015 Списък на редките заболявания към Наредба 38. КОМПЛЕКСНО ПРЕХЪРЛЕН

30.03.2016 Допълване на списъка - анемии, хемофилии, порфирии, белодробна фиброза, хемохроматоза.

04.04.2017 – Туберозна склероза

10.01.2019 – Спинална мускулна атрофия

27.02.2020 – Тромбастения, Пропионова ацидемия, Дистония, Хътигитън

Положителното становище на Комисия по редки болести определи допълнително над 70 заболявания като редки  
 Пет от тях имат доказано своята ефективност лечение  
 ВРЪЗКАТА НА НАРЕДБА № 7 НА НЗОК С РЕГИСТЪРА КОМПРОМЕТИРА РАБОТАТА НА КОМИСИЯТА ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ



### НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

#### ПОМОЩ ЗА УКРАИНСКИТЕ БЕЖАНЦИ

МЕСЕЦ МАРТ СЕ СВЪРЗАХМЕ С ОРГАНИЗАЦИЯТА ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ В УКРАИНА ПРЕДЛОЖИХМЕ ПОМОЩ И СЪДЕЙСТВИЕ

СЕМЕЙСТВО НА ПАЦИЕНТ С МУКОВИСЦИДОЗА ЗАГУБВА ПУЛМОЗИН

ПАЦИЕНТ С ПРАДЕРВИЛИ СИНДРОМ ПОЛУЧИ ВЪЗМОЖНОСТ ЗА ПРЕГЛЕД И КОНСУЛТАЦИЯ В БУРГАС

ПРОВЕЖДАМЕ КОСУЛТАЦИИ ОТНОСНО ПРАВАТА НА УКРАИНСКИТЕ ПАЦИЕНТИ

ПРЕДСТАВИТЕЛИ НА ОТДЕЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ В НАХРБ ПОМАГАТ НА СХОДНИ ОРГАНИЗАЦИИ В УКРАИНА



## НАУЧНА СЕСИЯ 1

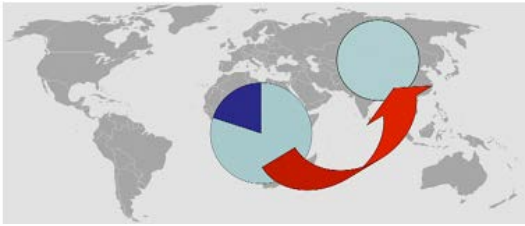
- ▶ Палеогеномен профил на редки болести в гревни популации  
Д. Тончева
- ▶ Генетични нарушения при инфертилитет  
С. Хаджидекова
- ▶ Генна терапия при хемофилия  
В. Горанова
- ▶ Усложнения при пациенти с вродена аниридия  
А. Попова-Ташкова



## ПАЛЕОГЕНОМЕН ПРОФИЛ НА РЕДКИ БОЛЕСТИ В ДРЕВНИ ПОПУЛАЦИИ

**Драга Тончева**

### Генетичните варианти в различни популации по света



100,000 – 50,000 г.

### Сравнителни геномни анализи



### Геноми на европейци и африканци




38,877,749 variable positions  
Differences at 100%: 0  
Differences at 95%: 12

### Еволюция на генома

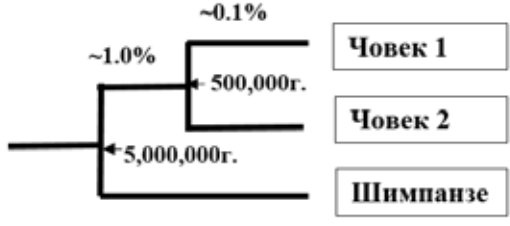


### Неандерталски геном - Svante Pääbo




~55% of Neandertal genome  
(<http://genome.ucsc.edu/Neandertali>)

### Какво може да научим от геномите на съвременни и изчезнали древни хора?

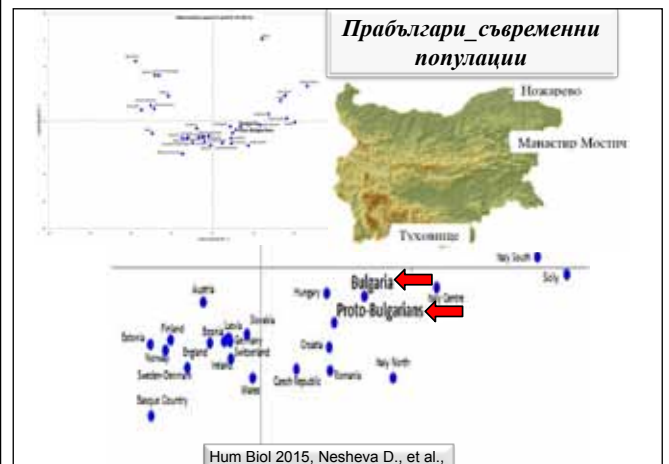


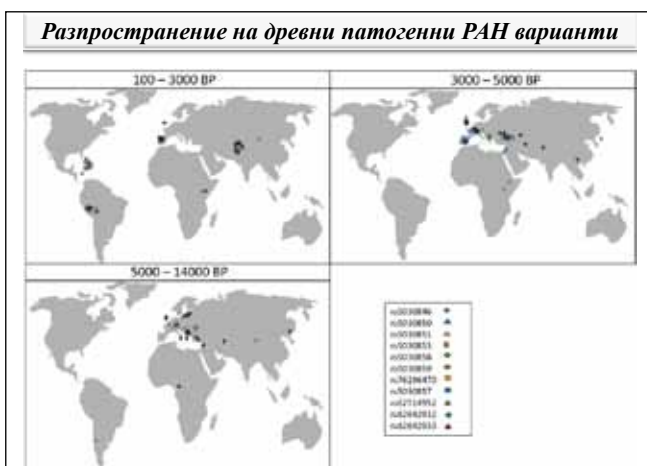
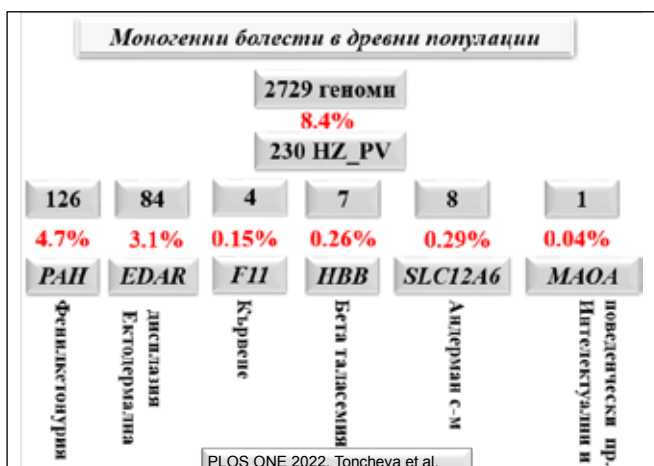
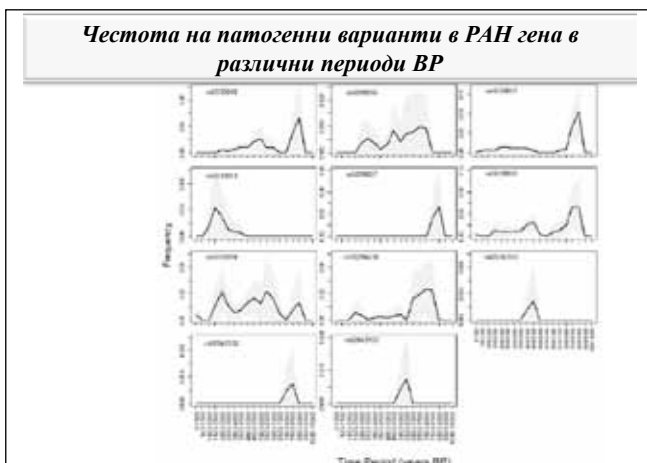
3 милиарда букви      3 милиона различия между 2-ма индивиди

### Геноми на неандерталци и съвременни хора



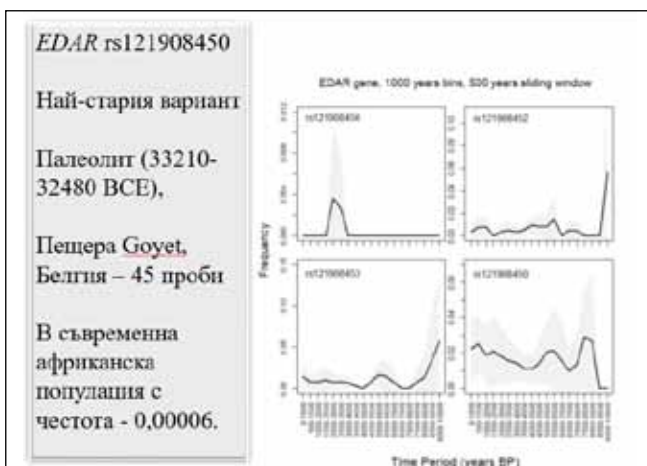
Неандерталци\_африканци      Неандерталци\_европейци  
Неандерталци\_китайци



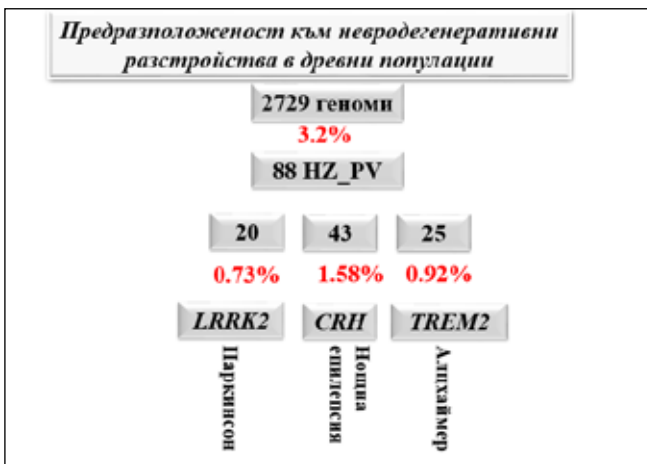
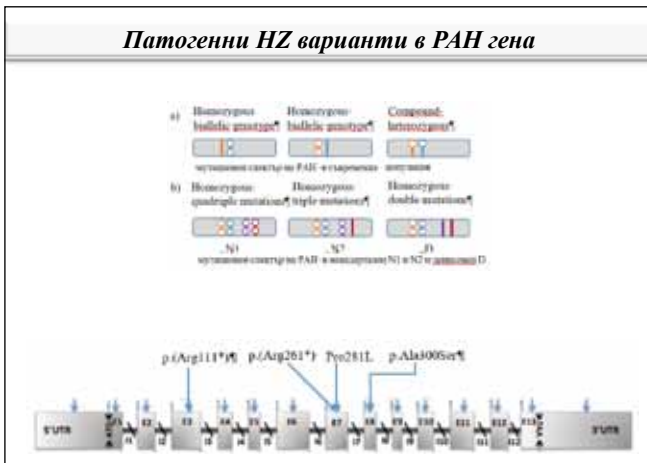
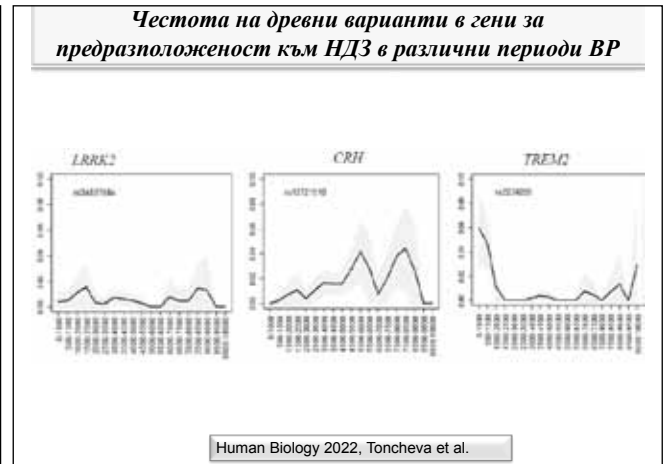


### Най-разпространени са RAN rs5030859, Турция и rs5030851, Русия. Най-стари са rs76296470, Швейцария (11820-11610 BCE) и rs 5030846, Украйна (9000-7500 BCE)

dbSNP	Ген	Алел	Възраст	Място	Брой
rs5030846	RAN	G/A	9000-7500 BCE	Vandevka, Ukraine	18
rs5030850	RAN	G/A	13420-04450 calBCE	Cogincho, Los Vilos, Los Rieles, Chile	11
rs5030851	RAN	G/A	8773-1816 BCE	Karlin, Yudhary Olmi Otroy, Bosnia	24
rs5030853	RAN	C/A	1806-1700 BCE	Hazon, Israel	4
rs5030858	RAN	G/A	8500-4200 BCE	Norjaya Anatolia, Marmara, Turkey	29
rs5030859	RAN	C/T	8381-6080 calBCE	Hajduka Vodenica, Serbia	21
rs76296470	RAN	G/A	11820-11610 calBCE	Grotte de Bockon, Switzerland	15
rs5030857	RAN	G/A	2574-2460 calBCE	Omoa Highlands, Mota Cave, Ethiopia	1
rs2414052	RAN	C/A	2106-1900 BCE	Lodossice, Czech Republic	1
rs2642532	RAN	C/T	1841-1635 calBCE	Zvejnieki, Latvia	1
rs2642533	RAN	A/C	1082-709 calBCE	Pekhal, Turkmenistan	1





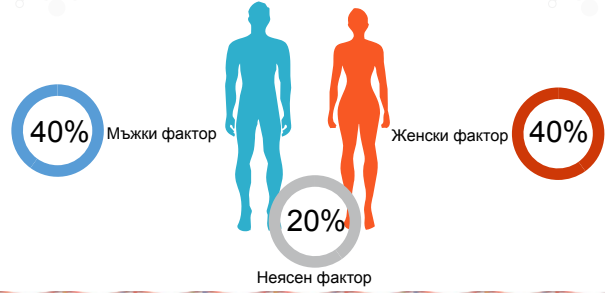




# ГЕНЕТИЧНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ ИНФЕРТИЛИТЕТ

Савина Хаджигекова

## Причини за инфертилитета



## Терминология

➤ **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**

## Негенетични причини за инфертилитет

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

## Честота на инфертилитета

150 000 двойки в България  
10-15% от индивидите в репродуктивна възраст

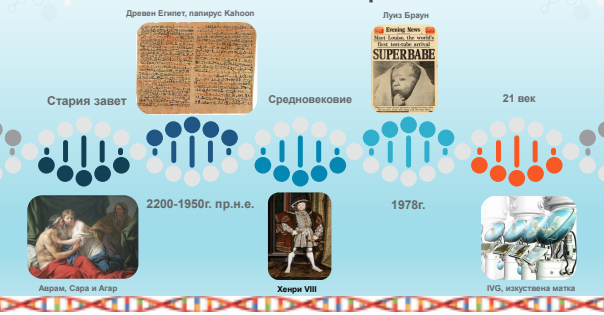


- 15-20 % от двойките желаещи бременност
- 1 от 7 двойки при 30-34 годишните
- 1 от 5 двойки при 35-39 годишните
- 1 от 4 двойки при 40-44 годишните

## Генетични причини за инфертилитет



## Малко история



## Болести на половото развитие (DSDs)

Абнормно развитие на половите органи и атипични гениталии най-често при нормален, но несъответстващ на фенотипа кариотип.

- ➔ гени mutations
- ➔ хромозомни mutations
- ➔ тератогенни фактори

- A. Ембрионалната гонлада се развива от уrogenиталния гребен между 6 и 7 гестационна седмица, когато са налични два комплекта от хромозоми – митохондри и волфинговата структура.
- SRY-SOMY-FGF3 - тестис
  - WNT4/RSPO1 - яйчник
- B. Дефицит на стероиди, хормони и техните критични ензими водят до DSD
- 5-алфа редуктаза дефицит
  - Дефицит на ароматаза
- C. Мутации в гени, участващи в регулацията на хипоталамо-хипофизарната ос
- хипогонадотропен хипогонадизъм
  - преждевременен пубертет от централен тип



### DSDs класификация, съгласно Консенсус, Чикаго

DSDs, дължащи се на геноми	46,XY DSDs	46,XX DSDs
<b>47,XXY (синдром на Клайнфелтър и варианти)</b> <b>45,X/46,XY (химерна гонада дисгенезия, овотестис)</b> <b>46,XX/46,XY (химеризъм, овотестис)</b>	<b>Болести на гонадата (тестикуларното развитие)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Пълна гонадна дисгенезия (Swyer синдром)</li> <li>Частична гонадна дисгенезия</li> <li>Гонадна регресия</li> </ul>	<b>Болести на гонадата (яйчниковото развитие)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Овотестикуларна DSD</li> <li>Тестикуларна DSD (SRY+, dup SOX9)</li> <li>Гонадна дисгенезия</li> </ul>
	<b>Болести на андрогенния синтез или действие</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Дефект в биосинтезата на андрогени (17-хидроксистероид дехидрогеназен дефицит; 5-<math>\alpha</math> редуктазен дефицит)</li> <li>Дефект в действието на андрогените (CAIS, PAIS)</li> <li>Дефект в рецептора на LH (хипоплазия на ладжовите клетки)</li> <li>Дефект в AMX и рецептора на AMX</li> <li>Други (тежка хипоплазия, клоака)</li> </ul>	<b>Пренатален клинчъл на андрогените</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>21- или 11-хидроксиллазен дефицит</li> <li>Ароматазен дефицит, POR (cytochrome P450 oxidoreductase)</li> <li>Хормонално активен тумор при бременната (лутома)</li> <li>Екзогенно хормонално въздействие</li> <li>Други (MURCS, клоака)</li> </ul>

### Моногенни болести и мъжки инфертилитет

**CFTR ген**

- При 60-90% от мъжете с вродена двустранна агенезия на vas deferens се откриват мутации в CFTR gena.

**KAL1 ген – синдром на Калман**

- вроден, мажорен хипогонадотропен хипогонадизъм, асоцииран с anosmia
- X-свързан, автозомно-рецесивен или автозомно-доминантно унаследяване

**AR ген (андроген рецепторен ген) - синдром на андрогенна нечувствителност**

- locus – Xp11-12
- 2-3% от мъжете с азооспермия или тежка олигозооспермия имат точкова мутация в AR gena
- вариантен фенотип – от нормално функциониращи женски индивиди до двустранни гонадни или инфертилни мъже.

**5- $\alpha$ -редуктаза 2 ген (SRD5A2)**

- Дефицит на 5- $\alpha$ -редуктаза-2 – мъжки псевдоермафродитизъм обикновено с псевдовагинална перинеоскротална хипоплазия.
- Възрастни индивиди могат бъдат с азооспермия или тежка олигозооспермия, понякога свързани с крипторхизъм и хипоспадия.

**Синдром на Картагенер/първична цилиарна дискинезия.**

- хронични респираторни инфекции, situs inversus и инфертилитет
- 1 на 16 000 индивиди
- дефект на цилиарните структури на клетките в дихателните пътища, репродуктивните органи и други тъкани
- Мутации в най-малко 3 различни гена са отговорни за заболяването - CILD39, CILD40, DNAH1, DNAH2, DNAH5, DNAH11, DNAH5, DNAH11, DNAH2, NME8, RSPH4A, RSPH9

### Мъжки инфертилитет

Недостатъчно образуване, освобождаване и дисфункция на сперматозоиди

**Азооспермия и олигозооспермия**

- Y микроделеции – делеция на AZF
- Хромозомни мутации – синдром на Клайнфелтър
- CFTR мутации, SLC39A3 делеции – агенезия на vas deferens
- Insulin-like factor 3 (INSL3) – крипторхизъм
- G-protein-coupled receptor LGR8/GREAT – крипторхизъм

**Астенозоспермия** (Множествени морфологични аномалии на сперматилните флагели и първична цилиарна дискинезия)

- DNAH1, DNAH2, DNAH17
- CFAP фамилия - CFAP43, CFAP44, CFAP69, CFAP65, CFAP70 и CFAP251.
- TTC - TTC29 – астенотератозоспермия

**Ацефалични сперматозоиди**



Акрозоми дефекти, глобозоспермия и тератозоспермия



### Генетични причини за женски инфертилитет

- Хромозомни дефекти
- Хромозомни аберации, ограничени в овоцитите
- Моногенни дефекти

### Микроделеции в Yq11 – AZF и мъжки инфертилитет

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

### Хромозомни мутации и женски инфертилитет

При близо 5% от инфертилните жени са откриват хромозомни аберации

- 25%-50% при първична аменорея
- 10%-15% при вторична аменорея
- 5%-15% при обременена акушерска анамнеза



### Хромозомни мутации и мъжки инфертилитет

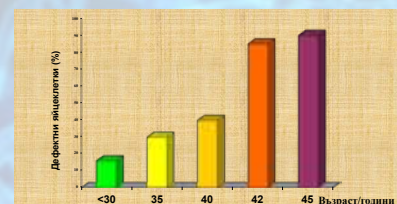
**Хромозомни аберации (пълни или мозаични форми)**

Хромозомни аберации (пълни или мозаични форми)	Хромозомни аберации (ограничени в сперматозоидите)
<b>Гонозоми</b> 47,XXY (синдром на Клайнфелтър); 47,XYY и други YY-анусуплоидии; 46,XX- и 45,X-мъж; структурни аберации на Y хромозома (делеции, ринговс, изохромозома, инверсии, транслокации); Y-автозоми транслокации	Транслокации (Робертсонови, реципрочни); инверсии; маркерни хромозоми; клинични синдроми (T21 – синдром на Даун, частични дупликации или делеции)

**Хромозомни аберации, ограничени в сперматозоидите**

- 10% и 15% от сперматозоидите и при фертилните мъже имат хромозомни аберации, най-често структурни (около 90%);
- Сперматилните аномалии се увеличават при тежки тестикулити, в резултат на митотични и мейотични грешки;
- Класически ефект след химио- и лъчетерапия – до 6 месеца след приключване на лечението.

### Хромозомни аберации, ограничени в яйцеклетките



Възраст/годишна	Честота на дефектните яйцеклетки (%)
<30	~10
35	~15
40	~25
42	~40
45	~50



## Моногенни мутации и женски инфертилитет

### WES анализи



(A) Арест на зреенето на яйцеклетките  
Cdc25b, Pde3a, PATL2, Mei1, Cks2, Mlh1, Lfrg, TUBB8, TRIP13, Smc1b, Mos, PANX1

(B) Неуспешна фертилизация - мутации в гени, свързани със zona pellucida  
ZP1, ZP2 и ZP3, Izumo, Izumo1, Itga6, Cd9


(C) Ранен ембрионален арест – неуспешно формиране на SCMC (субкортикален майчин комплекс)  
RAD16, NLRP2, TLE6, NLRP5

(D) Преждевременна яйчникова недостатъчност (POI)  
MCM8-MCM9, MEIOB, MSH4, MSH5, DMC1, STAG3

## Генетични тестове при инфертилитет

При жената	При мъжа
Кариотипиране	Кариотипиране
Пълен хромозомен анализ на абортивен материал	ДНК анализ за У микроделции
<b>FMR1</b> мутации	<b>CFTR</b> анализ при CAVD
<b>KAL1</b> мутации	<b>KAL1</b> мутации
	<b>AR</b> мутации
	<b>5-алфа-редуктаза 2 ген (SRD5A2)</b>
<b>NGS панел женски инфертилитет</b>	<b>NGS панел мъжки инфертилитет</b>

## Моногенни мутации – FMR1 ген



- 1 от 250 жени има премутация.
- 15-25% от жените с премутация са с преждевременна яйчникова недостатъчност.
- Премутацията е свързана със слаб отговор при овариална стимулация при ин vitro оплождане.

## Лечение на инфертилитета

**Медикаментозно**

- Кломифен
- Тамоксифен
- Метформин
- Гонадотропини
- Гонадотропин-освобождаващ хормон и агонисти на допамина

**Хирургично**

- Фалопиеви тръби
- Ендометриоза
- ПКЯ
- Фиброиди
- Варицеле
- Хирургична екстракция на сперматозоиди
- Трансплантация на матка
- Изкуствена матка

**Асистирана репродукция**

- Иксиминация
- Ин vitro оплождане
- Донорски гамети
- IVG

## Генетични причини за спонтанните аборти

Хромозомни мутации (случайни и наследствени)


- Ранни спонтанни аборти до 8 г.с. – 50%-70%
- Късни спонтанни аборти между 8 г.с. и 20 г.с. – 5%

**CNVs**

**Моногенни мутации**

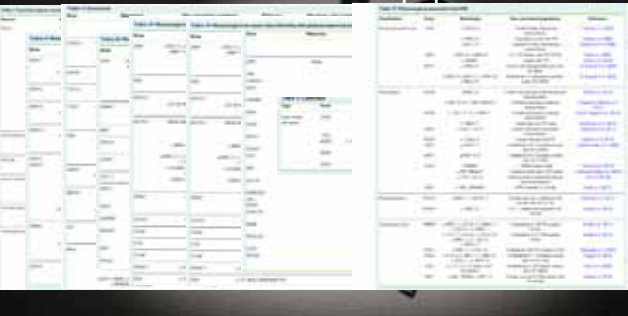
- Генни мутации, водещи до мускуло-скелетни дефекти при плода (танатофорна дисплазия, остеогенезис имперфекта II тип);
- Генни дефекти, свързани с регулацията на имунната система, отговорни за липсата на имплантация и загуба на бременността без да има видими аномалии в ембриона.
- Бродени тромбофилии – НЕ!**

## Разказът на прислужницата – една дистопия от 1985 г.



2017 г., американски телевизионен сериал, създаден от Брус Милър

## Геномният пъзел на инфертилитета



## БЛАГОДАРЯ!



Circulus vitiosus ... non progredi est regredi.

# ГЕННА ТЕРАПИЯ ПРИ ХЕМОФИЛИЯ

Веселина Горанова

## Концепцията работи!

- Над 3 десетилетия клинични изпитвания
- Системно приложение на рекомбинантни адено-асоциирани вирусни (rAAV) вектори за добавяне на ген за FVIII и FIX.
- Очаква се първите AAV вектори да получат регулаторно одобрение до края на 2022г.

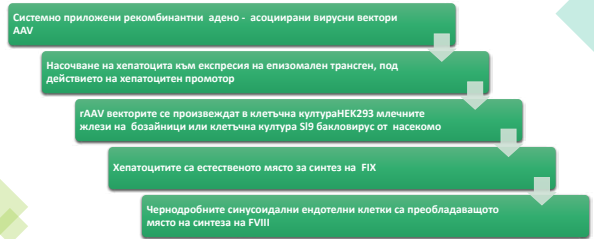


## Кратки исторически данни

- Технологиите на рекомбинантни вирусен вектор се е появила малко след клонирането на F8 през 1990 г...
- Създават прекалинични изследвания за използването на ретровируси, аденовируси, адено-асоциирани вирусни и лентивируси методи за трансфер на гени за гена терапия при HA
- Първата AAV-медирана гена терапия е изпитана при муковисцидоза при хора през 1998 г.
- Първото успешно проучване за гена терапия при Хемофилия (HV) е проведено през 2011 г.
- През 2022 г. са в ход няколко фаза 3 FVIII и FIX клинични изпитвания на гена терапия при Хемофилия и има вероятност да бъдат лицензирани през следващите няколко години.



## Още за AAV...

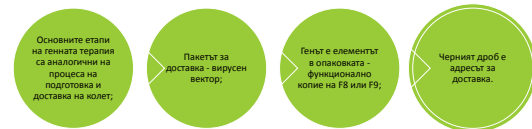


## През погледа на пациента...

62-годишен мъж с тежка хемофилия А (HA)	Анамнеза за инхибитори, елиминирани чрез ИТ
На профилактика с Emicizumab	3 таргетни стави
Хепатит С с чернодробна цироза с ХИВ, добре контролиран с антиретровирусна Тт	Интересува се от включване в клинично изпитване на HA гена терапия / или за приложение на лицензирана гена терапия



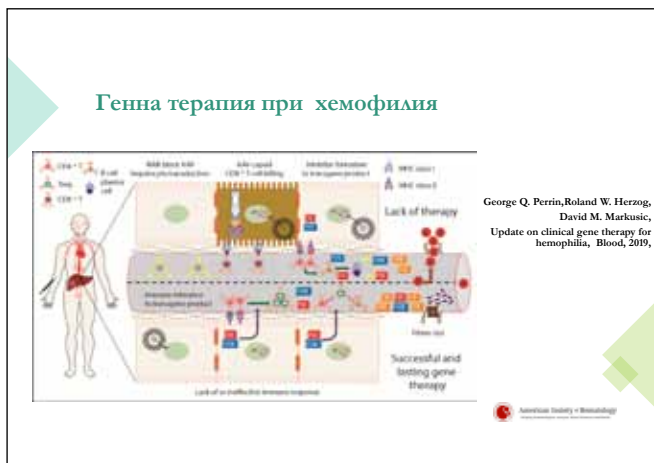
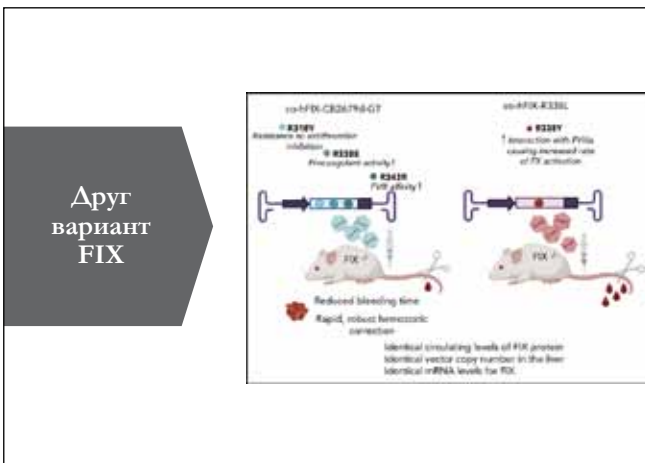
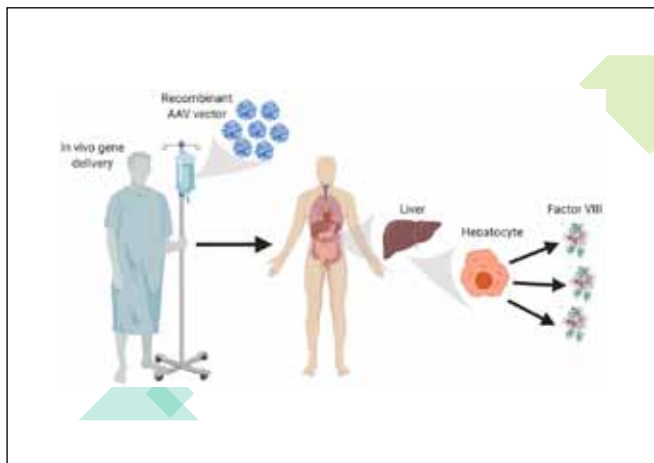
## Гена терапия - основни понятия



## AAV векторите са получени от дивия тип AAV - семейство парвовируси

Дивият тип AAV е непатоген, слабо имуногенен и с дефицит на репликация, изисква помощен вирус.	AAV векторите геноми: <ul style="list-style-type: none"> <li>• не се интегрират в генома на постолирменния</li> <li>• доставянето на ген в делящите се клетки - забуба на трансген</li> </ul>	AAV серотиповете се групират въз основа на хомологията на вирусния капсид.	Вирусният капсид управлява: <ul style="list-style-type: none"> <li>• тъканния тропизъм</li> <li>• вирусната репликация и трансфера на капсиди</li> </ul>
Проектирани AAV капсиди, генерирани от произволна и източна реконструкция на капсиден ген са създадени за	подобряване на човешкия хепатоцитен тропизъм	резистентност към неутрализиращи антитела	избягват елиминирането на трансдуцираните хепатоцити от цитотоксични T-ly

<p>От какво се състои опаковката на колетата?</p> <p><b>Вирусен вектор</b> – проектиран да транспортира функционалния ген до крайната дестинация – чернодробните клетки.</p>	<p>Какво е съдържанието на колетата?</p> <p><b>„Фабрично“</b> – опаковката е напълнена с функционално копие на гена, както и с материалите, необходими за „включването“ на гена, за да се синтезира фактор в тялото.</p>	<p>Как се извършва доставката?</p> <p><b>Колетът</b> е шампиран с адрес „черен дроб“  <b>Доставя</b> се чрез венозна инжекция, за да достигне до черния дроб през циркулацията  <b>Черният дроб</b> го разпознава и го приема в клетките си за разопаковане</p>	<p>Какво се случва с опаковката след доставката?</p> <p><b>Съдържанието</b> на колетата остава в чернодробните клетки, докато опаковката се рециклира  <b>Понякога</b> имунната система разпознава опаковката като „неестествена“ и прекъсва доставката на последващите колетки</p>
--	--	---	---



### AAV вектори индуцират имунна толерантност към FVIII и FIX?

- Индукция на фактор-специфични регулаторни Т клетки (Treg)
- AAV и лентивирусен (LV) вектор, инкорпориран в хепатоцитите, елиминира съществуващи инхибитори.
- Векторен трансфер LV-F931 и AAV-F926 в хепатоцитите може да доведе до елиминирање на инхибитори при мишки с ХВ
- Няма данни от клинични проучвания при хора за V-Ly или T-Ly имумен отговор към произведени протеини FVIII или FIX
- Очакват се допълнителни насочени анализи при хората

### Относно векторите

Повечето HA AAV вектори съдържат FVIII с отстранен или модифициран В-домейн

1. FVIII - SQ трансген, който запазва първата си прокоагулантина функция
  - Точната аминокиселинна последователност е използвана за създаването на рекомбинантен FVIII (напр. Xyntha / Kefacto ®, Pfizer) без опасността за повишен риск от образуване на инхибитори
2. FVIII - V3, с отстранен В – домейн, който се състои от SQ линкер с 6 допълнителни N-свързани гликозилирани остатъци за подобряване на експресията.

Повечето вектори, включени в проучванията за НВ използват мутацията FIX - Padua (FIX - R338L), която има около 8 пъти по-голяма специфична активност в сравнение с дивния тип FIX

Индукция на имунен толеранс към трансгенния продукт FVIII или FIX (T-regs)

Неутрализиращи антитела (NAb) или цитотоксични T - Ly CD8+ към трансгенния продукт или векторния капсид

### FIX –Padua R338L

Data support that FIX-R338L requires factor VIIIa (FVIIIa) cofactor function for enzymatic activity to generate factor Xa (FXa) from FIX and is similarly activated for factor Xla (FIXa) and inactivated by antithrombin (AT).

### Относно Nabs

- NABs, реагират крътосано с множество серотипове и възпрепятстват генния трансфер с AAV вектори.
- Хората са естествено инфектирани с див тип AAV по време на детството
- При предходно приложение на AAV вектор, универсална персистираща, мултисеротипна крътосано реактивна продукция на AAV NAb
- Имунна супресия с ГКС за запазване на трансгенната експресия.
- Развитието на Nab вероятно позволява само 1 системна инфузия на rAAV вектор



### Хепатотоксичност

- Повишаване на трансминазите
- Имунен отговор към гAAV капсули CD8+ T-клетките разпознават капсулни пептиди на повърхността на трансдуцирани хепатоцити, задействайки клетъчен имунитет
- Загуба на нива на факторна активност
- Води до елиминиране на трансдуцираните клетки
- Имуномодулиращи терапии за поддръжане на трансгенна експресия
  - глюкокортикоиди
  - други имуномодулиращи агенти



гAAV за други моногенни разстройства преобладават, че чернодробната токсичност е дозо-зависима при гAAV вектор >1x10<sup>14</sup> vg/kg.

### Хепатотоксичност – AAV при други моногенни болести

- **Zolgensma (Novartis)** при SMA в доза 1,1 x 10<sup>14</sup> vg/kg
  - 2 деца, 6 до 8 седмици след инфузия на Zolgensma с остра чернодробна недостатъчност, която е отзвучала с ГКС. Чернодробна биопсия показва CD8+T-ly инфилтрация (имуно-медиран процес, гAAV капсула - имунен отговор).
- **гAAV8** вектор за X-свързана митохондна миопатия
  - 3 / 17 момчета в доза 3,5x10<sup>14</sup> vg/kg развият чернодробна недостатъчност приблизително 6 седмици след приложението на вектора

гAAV доза >1x10<sup>14</sup> vg/kg са >1,6- до 500 пъти по-високи от дозите на гAAV използвани при хемофилия.

- Остри векторни инфузионни реакции
- 300-кратен диапазон на дозата на гAAV вектор (2x10<sup>11</sup> до 6x10<sup>13</sup> vg/kg) в клиничните проучвания
- Малък брой болни в 3 проучвания с AAV вектор с доза 2x10<sup>12</sup> до 6x10<sup>13</sup> vg/kg - :
  - Анафилаксия
  - Миалгия
  - Повишена температура
  - Хипотония
- Възможно обяснение с имунна реакция на базата на вродения имунен отговор към гAAV
- Без корелация с клиничните резултати
- Невротоксичност - увреда на ганглиите на задните коренчета
- Мета-анализ (n=33 вектора, n=256), при опитни животни след хетерогенни начини на приложение (интравексален, в интестинална магна)
- Дозозависими и по-често при директно приложение в ЦНС

### Риск от генотоксичност, канцерогенеза и хепатоцелуларен карцином (HCC)

Данните от директното секвениране при животни и хора показват възможност за интегриране на AAV и неспиратност в зони с висока транскрипционна активност

Проучване при мишки показва, че рискът от HCC корелира директно с гAAV векторната доза, степента на клетъчно делене (пролиферативна активност) наличието на хепатоцит-специфични уславящи и наличието на промоторни елементи ( пролиферативна ром флуо биогенеза)

При кучета с HA, проследявани в продължение на 10 години след приложение на гAAV вектор, има доказателства за клонална пролиферация в месатата на интеграция на AAV



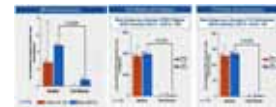
### HCC - данни от клиничните проучвания

- При пациентите с хемофилия има повишен риск от HCC (ятрогенен хепатит В и/или HCV)
- 15-г проследяване на първите участници в проучвания със системен гAAV вектор (HВ). Няма данни за дългосрочна хепатоксичност, но докладът е ограничен поради малкия размер на кохортата и отсъствието на откриваема трансгенна експресия или данни от директно секвениране
- 1 участник в клинично изпитване за HВ с дългосрочен HCV развива HCC приблизително 1 година след инфузията с вектор.
- Данните за секвениране на тумори показват очаквани произволни, нискокостности AAV интеграции без доказателства за клоналност, което предполага, че гAAV векторното приложение не е допринесло до развитието на HCC.
- Засега няма клинични доказателства за че системното приложение на гAAV вектор е рисков фактор за развитието на HCC.

	Roctavian (BioMarin)	SPK-8011 (Spark/Roche)	Giroctocogene fitelparvovect (Sangamo/Pfizer)	BAV-2599023 (Bayer)
Phase Product Name(s)	AAV8-Factor VIII (BioMarin, BMR-278)	AAV8-Factor VIII (Spark, SPK-8011)	AAV8-Factor VIII (Sangamo, SPK-8011)	AAV8-Factor VIII (Bayer, BAV-2599023)
Factor Type	Factor VIII	Factor VIII	Factor VIII	Factor VIII
AAV vector	AAV8	UDF (AAV-8) 200P	AAV8-200P	AAV8-200P
Manufacturing cell line	Recombinant lymphoblastoid cell line (293T)	Recombinant HEK293T	Recombinant HEK293T	Recombinant HEK293T
Current clinical stage	Phase 3 <sup>1</sup>	Phase 3 <sup>1</sup>	Phase 3 <sup>1</sup>	Phase 1/2 <sup>2</sup>
Largest Active data timepoint (dose, study)	5 year <sup>3</sup> (high-dose-Pk 1/2)	1 year <sup>3</sup> (low-dose-Pk 1/2)	1 year <sup>3</sup> (low-dose-Pk 1/2)	2 year <sup>3</sup> (low-dose-Pk 1/2)
Tissue treated in clinical studies	Prehepatic and/or high-dose (in humans)	Prehepatic and/or high-dose (in humans)	Prehepatic and/or high-dose (in humans)	Prehepatic and/or high-dose (in humans)
Study phase of source	Phase 3 <sup>1</sup>	Phase 1/2 <sup>3</sup>	Phase 1/2 <sup>3</sup>	Phase 1/2
Patients, n	234	33	134 (high-dose cohort) <sup>3</sup>	43 (high-dose cohort) <sup>3</sup>
Working dose (vg/kg)	6x10 <sup>12</sup> vg/kg	2x10 <sup>12</sup> vg/kg	2x10 <sup>12</sup> vg/kg	2 x 10 <sup>12</sup> vg/kg <sup>3</sup>
Post-treatment FVIII activity, % (follow-up duration)	Mean: 42.2 (median: 22.5) (18-48 mo)	Median: 12.7 (18-48 mo)	Mean: 15.4 (median: 14.8) (18-48 mo)	15 (18-48 months) <sup>3</sup>
Post-treatment ABR (Follow-up)	83.8% ABR reduction (n=112, 1 yr)	91.2% reduction in ABR (median 2.8 [3.4] years)	mean ABR <sup>3</sup> (1 year)	1 traumatic bleed only <sup>3</sup> (3-36 months)
FVIII usage post-treatment (Follow-up duration)	86.8% reduction in FVIII usage (n=112, 1 year)	91% reduction in FVIII usage (n=33, 1 year)	mean ABR <sup>3</sup> (1 year)	39 (3-36 months) <sup>3</sup>
Rate of ALT elevations, % (n)	86 (115/134)	38.9 (7/18)	80 (4/5 in high-dose cohort)	62.5 <sup>3</sup> (5/8)

### Roctavian – основни клинични данни: GENE8-1, фаза 3 клинично проучване

- Roctavian е най – напредналата клинично генна терапия за лечение на Hem A , 149 пациенти, в 270-201 и GENE8-1
- фаза 3 проучване GENE8-1, FVIII достига физиологични нива (41,9%)\*, на 1г, което води до 83,8% намаление на ABR
- Нивата на FVIII намаляват с времето, което поставя под въпрос трайността на ефекта от лечението
- Намаляването на нивата на FVIII е при 17 пациенти с ≥2 години проследяване (средно 24,4; медиана 14,7)



### Roctavian - регулаторна перспектива

BioMarin е фокусиран върху разработването на иновативни генни или най-добри в класа терапии за лечение на реди заболявания, като хемофилия. R&D са фокусирани върху генните терапии и Roctavian се счита за ключово доказателство на развитието на компанията, единственият актив, фокусиран върху Hem A.

През 2020 г. FDA не одобрява Roctavian и изисква 2-годишни данни за ефективност и безопасност от първото Ph 3 проучване. Заключителна крайна точка е 2-годишния ABR. Ново представяне на данни се очаква през Q2 2022 г. с одобрение през Q4 2023.

Производителните мощности на BioMarin в Калифорния и Ирландия се очаква да подобрят капацитета и първоначално търсене с възможност за производство на до 10 000 дози годишно



**The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE**  
 Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A  
 M. C. Mann, J. Malinova, K. J. Pao, A. Carrasco, A. D. Lavezzi, M. Luffo, E. Szymanski, S. H. Qian, J. G. Wang, A. Perruzzi, S. M. Ryan, S. Madan, M. J. Liu, G. F. Ponce, S. O'Mahony, R. Kaczmarek, J. Tomblin, A. Lavezzi, B. Zissman, M. Hoshino, K. Yama, W. F. Wong, and S. Kim, for the GENIE-1 Trial Group

Valoctocogene roxaparvovec получава статут на революционна терапия от FDA.  
 Влиза в процедура по одобрение за приложение.

### Критерии за включване/ изключващи критерии

≥1г с умерена или тежка хемофилия	Фаза 3 на редки профилактика с FVIII да ≥150 ЕД	Фаза 1/2 (или редки профилактика с FVIII или „при необходимост“)	Несили или отрядени титри на AAV Vectors
Без настъпване или мислен инхибитор (с или на SPK-8011, фаза 1/2)	Без активна хронична инфекция: ВИЧ, HBV, HCV	Без когнитивна чернодробна дисфункция, чернодробна fibrosis или подостра чернодробно заболяване	Без алкохолни заболявания
Стандарна хирургична процедура, включващо профилактика FVIII 12 месеца от датата на скрининг	Противопоказани за ГКС		

### Giroctocogene Fitelparvovec (Pfizer/Sangamo)

Alta, фаза 1/2 Giroctocogene fitelparvovec доза 3x10 <sup>13</sup> vg/kg е безопасна и ефективна	Средна активност на FVIII >50% за всички 5 пациенти на седми 52.1	Само 1 епизод на кървене, на 2-та година от проследяването
Проучването AFFINE, Ph 3 е преустановено доброволно поради наблюдавани нива на FVIII >150%.	Процес на промяна на протокола. Няма съобщени тромботични събития и няма пациенти, получаващи перорални антикоагуланти	FDA и EMA дават статут „лекарство - сирак“ на giroctocogene fitelparvovec през м. октомври 2020 г.

### Каква е степента на постигнатия отговор? Според ABR

Roctavian, фаза 3 - 83,8% намаление на ABR след 1-годишно проследяване	Roctavian, фаза 1/2 - 95% намаление на ABR след 5 години проследяване	SPK8011, фаза 1/2 - 91% намаление на ABR при >2 години проследяване
Giroctocogene fitelparvovec - средната ABR за 1 година е 0. Съобщено е 1 траматично кървене BAY-2509923 проучване след 3-16 месеца проследяване	Очакват се допълнителни данни за ефикасността на тези генни терапии	

### SPK-8011 (Roche/Spark)

Биоинженерен химерен кансид - одобрен чернодробен тронизъм и понижен риск от NABs

- 2 случая на загуба на експресия на FVIII
- 15 пациенти поддържат експресия на FVIII в рамките на лека форма хемофилия
- Данните от 11-те пациенти, проследявани за >2 години, не показват значително намаляване на средното ниво FVIII (седмични 26-52, 12,6% срещу 11,8% при >52 седмици)
- 2 /7- пациенти с x3 - повишено ниво на ALT. Необходимост от ГКС профилактично
- Няма съобщения за развитие на инхибитори
- По-ниската работна доза в сравнение с Roctavian може да предполога по-голяма ефикасност
- Потенциал за ускорено одобрение в САЩ

### Колко често се наблюдава загуба на експресия на FVIII?

2 пациенти в SPK-8011, фаза 1/2 напълно губят експресията на FVIII в резултат на имунен отговор, неповлияващ се от ГКС

### BAY-2599023 (Bayer § Ultragenyx Pharmaceuticals)

- BAY-2599023 първоначално е разработен от Dimension Therapeutics като DTX201
- Ваулет разглежда генната и клетъчната терапия като ключов патентен и иновативен продукт и има кандидати в различни етапи от клиничното развитие, включително болестта на Паркинсон и болестта на Помпе
- Клинично проучване, фаза 1/2 при 8 пациенти в 3 кохорти
  - 2 пациенти - с ниски дози (0,5x10<sup>13</sup> gc/kg) и междинни (1x10<sup>13</sup> gc/kg)
  - 4 пациенти - с високи дози (2x10<sup>13</sup> gc/kg)
- Активност на FVIII >5% за пациенти с доза 2x10<sup>13</sup> gc/kg
- Повишаване на чернодробните ензими - при доза 2x10<sup>13</sup> gc/kg; (ГКС)
- Ваулет набира на пациенти за група с доза 4x10<sup>13</sup> gc/kg
- Няма данни за активно проучване, фаза 3

### Хепатотоксичност

- Roctavian, фаза 3: 86% (115/134)
- Giroctocogene, фаза 1/2: 80% (4/5 при доза 3x10<sup>13</sup> vg/kg)
- SPK-8011 фаза 1/2: 39% (7/18)
- BAY-2509923 фаза 1/2: 100% (4/4 при 2x10<sup>13</sup> vg/kg)
- Резултатите от Roctavian, фаза 3 показват, че повишението на ALT не повлиява ефективността

### Генна терапия при хемофилия В

- През по-голямата част от последното десетилетие напредъкът с генната терапия с FVIII изостава от този, постигнат с FIX.
- Дължи се на ограничените, присъщи на структурата на FVIII, и проблемите при постигането на терапевтични нива на трансгенния протеин.
- Не са идентифицирани варианти за усилване на функцията на FVIII, които да засилят трансгенната му експресия, въпреки че съвсем скорошното откритие на регулаторен вариант на FVIII води от 3- до 4-кратно повишение на плазмените му нива.

### Нови възможности

Безопасното постигане на устойчива, стабилна и предвидима експресия на FVIII или FIX дори при наличие на имунен отговор, е нереализирана цел на генната терапия на хемофилията.

- Добавяне или редактиране на гени с помощта на липидни наночастици
- Доставка на ТРНК, кодираща Cas9 и gRNA
- Лентивирусни вектори
- ex vivo трансдукция на хематопоетични стволови клетки
- Индуцирани плурипотентни стволови клетки

### University College, London (UCL) и Детска изследователска болница St. Jude

Вектор scAAV2/8-LP1-hFIXco

Първият пациент е лекуван през 2009 г.

най-дълго проследяване на безопасността и стабилността на експресията на FIX протеин от AAV вектор в черния дроб.

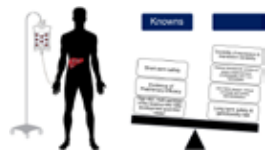
При няколко пациенти ранен спад в нивата на FIX, свързани с преходен трансаминит

Капсид Т-клетъчен отговор, който се стабилизира след лечение с ГКС

Последно докладвани нива на FIX в кохортата с високи дози (2 - 3 x 10<sup>12</sup> vg/kg) при 6 пациенти от 2,89% до 7,2%.

### Заключение

- Реални актуални въпроси се нуждаят от отговор
- За да измерят възможния потенциал на генната терапия
- За да се промени парадигмата при лечението на пациентите с хемофилия
- Новото лечение ще зависи от сложна комбинация от опции за налягане, удовлетвореност на пациентите от текущите терапии и продължаващата несигурност около дългосрочни резултати от генната терапия
- Нито една от изброените причини не може да бъде пречка за регулаторно одобрение на генната терапия при хемофилия



### SPARK THERAPEUTICS

AAV8 капсид с няколко АК замествания за хиперактивна експресия на FIX-Padua.

Естествено срещащ се мутантен FIX (R338L) с 8-кратно увеличение на специфичната активност.

10 пациенти

доза от 3x 10<sup>11</sup> vg/kg

средна FIX активност 33,7% ( 14% - 81%).

2 участници - асимптоматичен преходен трансаминит ( повлиян от ГКС)

1 участник - умерена загуба на FIX активност.

8/10 - стабилна FIX активност

няма данни за AAV капсид Т-клетъчен отговор.

Набират се пациенти за изпитване фаза 3.

### UniQure

Хемофилия В с AAV5 вектор, използващ същата експресия на F9 като UCL и St. Jude

10 пациента

5 са получили ниска доза

5 са лекувани с 4 пъти по-висока доза.

Средни нива на FIX в кохортата с ниски дози са 4,4% (1,3% - 6,8%).

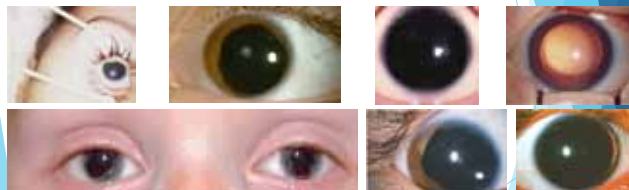
Средният FIX в кохортата с по-високи дози е 6,9% (3,1% - 12,7%).

# УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ВРОДЕНА АНИРИДИЯ

Анна Попова – Ташкова

## ТЕРМИНЪТ ВРОДЕНА АНИРИДИЯ ОЗНАЧАВА ТОТАЛНА ИЛИ ЧАСТИЧНА ЛИПСА НА ИРИС ПРИ НОВОРОДЕНОТО ДЕТЕ, ВИДИМА БЕЗ СПЕЦИАЛНА ОПТИКА.

КОД: ICD-10: Q13.1; OMIM: 106210; 617141; 617142; ORPHANET: 250923; GARD: 5816;



ОБОБЩЕНА ЧЕСТОТА ЗА СВЕТА:  
1 – 9 на 100 000 новородени

ЧЕСТОТА (при новородени): НОРВЕГИЯ -1: 76 000;  
ШВЕЦИЯ – 1: 70 000; ДАНИЯ – 1: 40 000; ИСПАНИЯ - 0.42: 100 000

## ВРОДЕНАТА АНИРИДИЯ: АСПЕКТИ

- ▶ ВРОДЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ЗРИТЕЛНАТА СИСТЕМА
- ▶ НАСЛЕДСТВЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ЗРИТЕЛНАТА СИСТЕМА (1049, към 2018г.)
- ▶ НИСКО ЗРЕНИЕ ИЛИ СЛЕПОТА ОТ ДЕТСКА ВЪЗРАСТ
- ▶ ЗАБОЛЯВАНЕ, ПРИ КОЕТО СЛЕПОТАТА Е ПРЕДТВРАТИМА
- ▶ ВРОДЕНО И ДОКАЗАНО НА МОЛЕКУЛЯРНО НИВО НАСЛЕДСТВЕНО МОНОГЕННО ОЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ – МОДЕЛ ЗА ИЗУЧАВАНЕ НА КГП ПРИ ЧОВЕКА
- ▶ РЕДКИ БОЛЕСТИ НА ЗРИТЕЛНАТА СИСТЕМА (1/ 64,000- 1/ 96,000 новородени за година)

## РЕДКИ БОЛЕСТИ ПРИ ЧОВЕКА

2-ро Издание, 2017 г.

XI Европейска Конференция по редки болести /ECRD<sup>1</sup> / - 27 юли – 01 юни 2022, Париж

## ВРОДЕНА АНИРИДИЯ И СПЕКЪР НА СЪПЪТСТВАЩИТЕ Я ПЪРВИЧНИ ПАТОЛОГИЧНИ ОЧНИ ПРОЯВИ:

ЗАСЕГНАТИ ОЧНИ СТРУКТУРИ: РОГОВИЦА, ЛИМБ, ИРИС, ЛЕЩА, КАМЕРЕН ЪГЪЛ, РЕТИНА, ЗРИТЕЛЕН НЕРВ, ОЧЕДВИГАТЕЛЕН АПАРАТ

- ▶ **НОВОРОДЕНО. ЛИПСА ЗА ЗЕНИЦА** (тотална или частична липса на ирис), фотофобия, нистагъм, хипоплазия на ириса, микрокорнея, микрофталм, мегалококорнея, корневя плана, централни роговични опакитати, централни точковидни катаракти, заден лентиконус, кератопатия, повишено вътрешно налягане (ВОН) > 13 mmHg.
- ▶ до 1г.: проблеми със зрението, повишено ВОН, птоза на клепачите, рефрактивни грешки (миопия, хиперметропия > 3д., астигматизъм > 1.0 д., анизометропия, сферофакция, колобома на лещите, сублуксация на лещите, хипоплазия на макулите, хипоплазия на зрителния нерв, вторична глаукома.
- ▶ 1-3 г.: увредено зрение (зрителна острота 0.04 – 0.1 без или с оптимална обичайна корекция), хипоплазия на макулите; флукутации на ВОН > над 16 mm Hg (при нормална гониоскопична картина или промени в иридокорнеалния ъгъл); страбизъм; увеличена централна роговична дебелина (CCT) > 600-650 милимикрона; «сухо око»;
- ▶ > 3 г. - 13 г.: флукутации на ВОН > над 16 mm Hg
- ▶ > 13 - 70г.: флукутации на ВОН > над 16 mm Hg, глаукома (6 – 70%)

## ЕВРОПЕЙСКИ КОНФЕРЕНЦИИ ПО АНИРИДИЯ:

- ▶ I. 2012 (Норвегия)
- ▶ II. 2014 (Италия)
- ▶ III. 2016 (Германия)
- ▶ IV. 2018 (Париж)
- ▶ V. 2020 Online
- ▶ VI. 2022 (Испания)



## ВРОДЕНА АНИРИДИЯ И СПЕКЪР НА СЪПЪТСТВАЩИТЕ Я СИСТЕМНИ ПРОЯВИ:

- ▶ НЕРВНА СИСТЕМА
- ▶ ЕНДОКРИННА СИСТЕМА
- ▶ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛНА СИСТЕМА
- ▶ ПИКОЧО-ПОЛОВА СИСТЕМА
- ▶ СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА

OMIM: общ брой на наследствените заболявания при човека 26 334 (21.03.2022)

## Семинари, конференции по аниридия у нас:



1. 11 август 2013, Силистра, семинар
2. 1 юни 2014, Бургас, конференция
3. 28 юни 2014, София, конференция
4. 5 юли 2014, Варна, семинар
5. 19 юли 2014, Плевен, конференция
6. 26 юли 2014, Пловдив, конференция

## КЛИНИЧНИ ФОРМИ НА ВРОДЕНАТА АНИРИДИЯ

- ▶ Изолирана очна форма
- ▶ Аниридия при системни увреждания



Couser NL, 1st Edition, 22.09.2018

30-та Европейска конференция за редки болести и наследствени заболявания, 28-31 септември 2022 г., Пловдив

### ПРИЧИНИ ЗА ВРОДЕНА АНИРИДИЯ (AN)

**МУТАЦИИ В РАЗЛИЧНИ ГЕНИ**  
I. ИЗОЛИРАНА ФОРМА:

ЧУЖДЕСТРАННИ АВТОРИ:

- ▶ **PAХ6** (1993 – 2022 г. AN1; AN2; )
- ▶ CYP11В1 (1998 – 2021);
- ▶ FOXC1 (2008 – 2021);
- ▶ PITX2 (2009 – 2021);
- ▶ FOXD3 (2012 – 2021);
- ▶ TRIMM44 (2015, AN3);
- ▶ ELP4 (2016);

У НАС:

- **PAХ6** (2013 – 2020 г.);
- **V SX1** (2014 г.);

II. СЪС СИСТЕМНИ УВРЕЖДЕНИЯ:

- ▶ **PAХ6**: WT1 (1978 – Wilms' tumor); BDNF (1995 – 2022); BRCA2; GPC3;
- ▶ FOXC1: (2016 – 2021), Gillespie syndrome)

OMIM: общ брой на наследствените заболявания при човека 26 334 (21.03.2022)

30-та Европейска конференция за редки болести и наследствени заболявания, 28-31 септември 2022 г., Пловдив

### МЕРОПРИЯ ЗА ИЗБЯГВАНЕ НА ВРЕДНОТО СВЕТИЛНОТО ВЪЗДЕЙСТВИЕ ВЪРХУ ОЧИТЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ВРОДЕНА АНИРИДИЯ

- ▶ ОСВЕТЛЕНИЕТО ДА Е ИНДИРЕКТНО
- ▶ ДА СЕ ИЗБЯГВАТ ОТБЛЯСЪЦИТЕ
- ▶ ПОЛЗВАНЕ НА ОЧИЛА СЪС СПЕКТРАЛНИ ФИЛТРИ
- ▶ НА ОТКРИТО ДА СЕ ПОЛЗВА ШАПКА С ШИРОКА ПЕРИФЕРИЯ
- ▶ ДА СЕ ИЗБЯГВА ГЛЕДАНЕТО НА ВИДЕО ЕКРАНИ, ДИРЕКТНО ВЗИРАНЕ В ИЗТОЧНИКА НА СВЕТИЛНА, ИЗЛАГАНЕТО НА ЯРКО ОТРАЖЕНИЕ

30-та Европейска конференция за редки болести и наследствени заболявания, 28-31 септември 2022 г., Пловдив

### ВРОДЕНА АНИРИДИЯ И PAХ6 ГЕН

**МУТАЦИИ:**

- nonsense (38,9%)
- frameshift – deletion or insertion (25,3%)
- splicing (13,2%)
- missense (11,7%)
- run-on (4,7%) и др.

30-та Европейска конференция за редки болести и наследствени заболявания, 28-31 септември 2022 г., Пловдив

### ВРОДЕНА АНИРИДИЯ: СЪСТОЯНИЕ НА ЗРИТЕЛНИТЕ ФУНКЦИИ

Обикновено до **86%** от пациентите с аниридия имат зрителна острота от **0,02 (20/100)** или по-ниска в по-доброто око.

**ПРИЧИНИ ЗА НИСКОТО ЗРЕНИЕ:**

- ▶ ФОВЕАЛНА ХИПОПЛАЗИЯ
- ▶ ХИПОПЛАЗИЯ НА ГЛАВАТА НА ЗРИТЕЛНИЯ НЕРВ

**СЪВРЕМЕНИ ПРОУЧВАНИЯ:** в **61%** от случаите членовете на някои семейства с фамилна аниридия може да имат зрителна острота от **0,6-0,7 (20/30)**.

30-та Европейска конференция за редки болести и наследствени заболявания, 28-31 септември 2022 г., Пловдив

### Молекулярно генетични изследвания при български пациенти с несиндромна аниридия

Мая Ангелюска, Веселин Куневски, Радомир Български, Любомир Балабанков, Анна Пандов, Снежана Ангелюска, Александър Саков и Дрина Топчкова

Това е първото проучване в България, което прилага генетични анализи като SNP масив в целия геном и секвениране на Sanger върху пациенти с аниридия.

4th European conference on aniridia, Paris 2018

David A. Cowell JK. Mutations in the PAH6 gene in patients with hereditary aniridia. Hum Mol Genet 1993; 2(12): 2093-2097  
Lima HT, Azeiteiro JM, Kim H. PAH6 aniridia syndrome: clinical, genetics and therapeutics. Curr Opin Ophthalmol. 2017 Sep;28 (5):436-447.

30-та Европейска конференция за редки болести и наследствени заболявания, 28-31 септември 2022 г., Пловдив

### ВРОДЕНА АНИРИДИЯ: ХИПОПЛАЗИЯ НА МАКУЛАТА

- ▶ Терминът хипоплазия на макулата (Hypoplasia maculae) означава макула с недоразвити функции
- ▶ Причината е стоп в анатомичното, респективно във функционалното развитие на макулната зона. При огледа на очното дъно не се очертава макула и анатомичните ѝ подразделения, липсва централният (фовеоларен) рефлекс.
- ▶ Централните зрителни функции двустранно са ниски. Тази патология често се констатира в по-късна възраст на детето, а понякога при възрастни.
- ▶ Хипоплазия на макулата се среща самостоятелно, изолирано или при индивиди с различни генетично или възпалително обусловени очни заболявания: високостепенна хиперметропия, микрофтальм, висока степен на анизометропия, очен или тотален албинизъм, аниридия, ахроматопсия и др.
- ▶ Липса на фовеоларен рефлекс, но нормални зрителни функции, може да се констатира и при очно здрави индивиди
- ▶ За диагнозата, диференциалната диагноза и прогнозата за зрителните функции целен съвременен обективен метод е оптичната кохерентна томография (ОСТ).
- ▶ За диагнозата: В **79-86%** с офталмоскоп и в **92%** чрез ОСТ.

ОСТ степени на фовеална хипоплазия

30-та Европейска конференция за редки болести и наследствени заболявания, 28-31 септември 2022 г., Пловдив

### АНИРИДИЯ И ФОТОФОБИЯ (ДРАЗНЕНИЕ ОТ СВЕТИЛНА)

**СХЕМА НА ЕЛЕКТРОМАГНИТНИЯ СВЕТИЛЕН СПЕКТЪР**

УЛТРАВИОЛЕТИВИ ЛЪЧИ    ИНФРАЧЕРВЕНИ ЛЪЧИ

**ВИДИМА ЗА ЧОВЕШКОТО ОКО СВЕТИЛНА**

**НАПРЕЧЕН СРЕЗ НА ОЧНА ЯБЪЛКА**

**СИНДРОМ „СУХО ОКО“ 56-86%**

- Тътък прекорнеален съзен филм
- Стеноза на мейбомиевите жлези - 77.8%

30-та Европейска конференция за редки болести и наследствени заболявания, 28-31 септември 2022 г., Пловдив

### ВРОДЕНА АНИРИДИЯ: ХИПОПЛАЗИЯ НА ГЛАВАТА НА ЗРИТЕЛНИЯ НЕРВ

- ▶ **ОФТАЛМОСКОПИЧНИ ПРОМЕНИ: 11-29%**
- ▶ **ДРУГИ ОФТАЛМОСКОПИЧНИ НАХОДКИ:**
- ▶ Отлепване на ретината (единични случаи)
- ▶ Пигментни отложения, съдови промени (единични случаи)

### ВРОДЕНА АНИРИДИЯ: ДОПЪЛНИТЕЛНИ ПРИЧИНИ ЗА УВРЕЖДАНЕ НА ЗРЕНИЕТО

- ▶ АСОЦИИРАНА АНИРИДИЯ КЕРАТОПАТИЯ
- ▶ ГЛАУКОМА
- ▶ КАТАРАКТА

### ЛЕЧЕНИЕ НА АНИРИДИЙНАТА ГЛАУКОМА

#### КОНСЕРВАТИВНО

- ▶ ХИПОТОНИЧНИ МЕДИКАМЕНТИ
- ▶ ПРОСТАГЛАНДИНОВИ АНАЛОЗИ
- ▶ БЕТА-БЛОКЕРИ
- ▶ КАРБОАНХИДРАЗНИ ИНХИБИТОРИ
- ▶ ПИЛОКАРТИНОВИ КАПКИ

#### ОПЕРАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ

- ГОНИОТОМИЯ
- ПРОФИЛАКТИЧНО
- ЛЕЧЕБНО
- ТРАБЕКУЛОТОМИЯ
- ТРАБЕКУЛЕКТОМИЯ
- ТРАБЕКУЛОТОМИЯ С ТРАБЕКУЛЕКТОМИЯ
- ДРЕНАЖНИ СРЕДСТВА: КЛАПИ
  - ✓ Baerveldt
  - ✓ Molteno
  - ✓ Ahmed
- ЦИКЛОДЕСТРУКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ
- ЦИКЛОДИАТЕРМИЯ
- ЦИКЛОКРИОЛЕЧЕНИЕ

### ВРОДЕНА АНИРИДИЯ И ПРЕДНА ОЧНА ПОВЪРХНОСТ

Централни роговични опашкати - 13%

**АНИРИДИЯ АСОЦИИРАНА КЕРАТОПАТИЯ (ААК): 78-96%**

Goetz, K et al. Congenital Aniridia. March 10, 2015; Aniridia Conference 2012-2021, Leidsend, EC. Congenital aniridia. 2021.

### Важно за аниридийната глаукома

- ▶ Аниридийната глаукома е вторична закритоъгълна с предноиздърпващ механизъм, без наличие на зеничен блок (1974 – 2022).
- ▶ Трябва да се търси насочено, защото клиничната ѝ изява е индивидуална, независимо от възрастта на пациента.
- ▶ Причината е за допълнително увреждане на първично ниските зрителни функции.
- ▶ Лечението на аниридийната глаукома – консервативно, хирургично, комбинирано е симптоматично и трябва да се прецизира индивидуално.
- ▶ Аниридийната глаукома е генетично детерминирана. Причина за възникването ѝ са различни мутации в различни гени [PAX6 - 1995 Halder et al.; FOXC1; PITX2; CYP11B1; ELP4; FOXD3; TRIMM44; WT1; BDNF].
- ▶ У нас са констатирани мутации в два гена - PAX6 и VSX1 (Д. Тончева и кол., 2013-2020г.).

### ЛЕЧЕНИЕ НА АНИРИДИЙНАТА АСОЦИИРАНА КЕРАТОПАТИЯ

- ▶ ИЗКУСТВЕНИ СЪЛЗИ
- ▶ ЛУБРИКАНТИ
- ▶ ТАРЗОРАФИЯ
- ▶ АМИОТИЧНА МЕМБРАНА
- ▶ ЛАМЕЛАРНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ НА РОГОВИЦА
- ▶ ПРОНИКВАЩА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ НА РОГОВИЦА
- ▶ ЛИМБАЛЕН АМИОТИЧЕН АЛОГРАФТ
- ▶ РОГОВИЧНО-ЛИМБАЛЕН АЛОГРАФТ
- ▶ КЕРАТОПРОТЕЗИРАНЕ

### ВРОДЕНА АНИРИДИЯ И ПРОМЕНИ В ЛЕЩАТА

В ПРОЗРАЧНОСТТА; В ПОЗИЦИЈАТА; В МОРФОЛОГИЯТА; В ПРЕЧУПВАНЕТО

КАТАРАКТА: 50-85% от пациентите; 44% са вродени

СУБЛУКАЦИЯ: 2 – 56%

### ВРОДЕНА АНИРИДИЯ И ГЛАУКОМА

**ВАЖНО:** 1. Към момента на раждането **ВОН** при индивиди с аниридия обикновено е нормално (<10 mm Hg), но то може да бъде и повишено във всеки етап от живота на пациента!!

2. **Централната роговична дебелина** е увеличена (> 600 милимикрона).

При деца под 13 годишна възраст стойности на **ВОН** над 16 mm Hg крият риск за различни вторични усложнения, респективно за допълнително увреждане на зрителните функции.

(CGS, Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition, 07.12.2021)

- ▶ Терминът „Аниридийна глаукома“ е въведен от Grant & Walton през 1974 г. Аниридийната глаукома е обект на непрестанно насочено проучване и надграждане до днес, включително у нас.
- ▶ Аниридийната глаукома има свои специфични особености, както в клиничен така и в етиологичен аспект. Честотата ѝ е **46-76%**
- ▶ Лечението на аниридийната глаукома – консервативно, хирургично, комбинирано е симптоматично и се прецизира индивидуално
- ▶ Вторичното увреждане на очната ябълка при индивиди с вродена аниридия – след травма (контузионна, след оперативна намеса, слънчева светлина), възпалително заболяване на организма, продължава да е една от най-честите причини за повишаване на ВОН и допълнително увреждане на зрението, до слепота, независимо от възрастта на пациента. (Aniridia Conference 2011- 2021).

### WAGR СИНДРОМ (WAGR SYNDROME)

Wilms tumor; Aniridia; Genito-urinal problems; Retardation mentale

ЧЕСТОТА: **1: 10 000**  
при деца от **3г. до 5г. - 5%**

#### КЛИНИЧНА НАХОДКА

ОЧНИ ПРОМЕНИ

- ВРОДЕНА АНИРИДИЯ

#### СИСТЕМНИ ПРОМЕНИ

- Wilms tumor (NEPHROBLASTOMA)
- ГЕНИТО-УРИНАРНИ ПРОМЕНИ
- НЕОСТАВАНЕ В ПСИХОМОТОРНОТО РАЗВИТИЕ

#### КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНИ ФОРМИ

- ▶ ТУМОР НА ВИЛМС ТИП I - МУТАЦИИ В ГЕН WT1, картиран на хромозома 11 (11p13)
- ▶ ТУМОР НА ВИЛМС АД - МУТАЦИИ В ГЕН BRCA2, картиран на хромозома 11 (11p13.1)
- ▶ ТУМОР НА ВИЛМС, СПОРАДИЧЕН - МУТАЦИИ В ГЕН GPC3, картиран на хромозома X (Xq26.2)



**ВАЖНО: ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА СПОРАДИЧНИТЕ (ИЗОЛИРАНИТЕ) ПАЦИЕНТИ С ВРОДЕНА АНИРИДИЯ**

Спорадичните случаи на вродена аниридия трябва да се изследват редовно за **тумор на Вилмс (Wilms tumor)**.  
Предложеният протокол за ултразвуков скрининг на бъбреците включва:

- ▶ Деца до 5 годишна възраст: на всеки 3 месеца
- ▶ Деца от 5 до 10 годишна възраст: през 6 месеца
- ▶ Деца от 10 до 16 годишна възраст: веднъж годишно

**ПАЦИЕНТИТЕ С ВРОДЕНА АНИРИДИЯ СЕ НУЖДАТ ОТ АКТИВНО РЕГУЛЯРНО ПРОСЛЕДЯВАНЕ ОТ ОФТАЛМОЛОГ ПРЕЗ ЦЕЛИЯ СИ ЖИВОТ.**

**СИНДРОМ НА ГИЛЕСПИ (Gillespie syndrome)**

ЧЕСТОТА: **2%**

КЛИНИЧНИ ПРОЯВИ:

- ОЧНИ:**
- ▶ вродена аниридия
- СИСТЕМНИ:**
- ▶ вродена хипотония
  - ▶ прогресивна церебеларна хипоплазия
  - ▶ атаксия
  - ▶ изоставане в психомоторното развитие

**НЕОБХОДИМИ УЧАСТНИЦИ ЗА КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ НА ПАЦИЕНТИТЕ С ВРОДЕНА АНИРИДИЯ**

**ЕКИПНИ УСИЛИЯ**

- ▶ Междупрофесионално медицинско сътрудничество:
- ▶ Неонатолози
- ▶ Лични лекари
- ▶ Офталмолози
- ▶ Детски лекари
- ▶ Медицински генетици
- ▶ Родители/Пациенти
- ▶ Пациентски организации
- ▶ Рехабилитационни центрове
- ▶ Законодателни органи

**СИНДРОМ НА ГИЛЕСПИ: ПРИЧИНИ ЗА ВЪЗНИКВАНЕ**



МУТАЦИИ В ГЕН **ITPR1** (хр.3, p26.1) (INOSITOL 1,4,5-TRIPHOSPHATE RECEPTOR, TYPE)

**ПО ИНИЦИАТИВА НА АСОЦИАЦИЯ АНИРИДИЯ БЪЛГАРИЯ С ОФИЦИАЛЕН ПАРТНЬОР АСОЦИАЦИЯ АНИРИДИЯ НОРВЕГИЯ**



**«НАРЪЧНИК ЗА ДОБРИ ПРАКТИКИ» СПОДЕЛЕН ОПИТ ОТ АСОЦИАЦИЯ АНИРИДИЯ НОРВЕГИЯ**

АВТОРИ: Хилде Хансен и Сольви Орстеник, Аниридия Норвегия.  
Предведен на български език, отпечатан и разпространен у нас (2014 г.).  
**ЦЕЛ: ИНФОРМАЦИЯТА ДА Е В ПОМОЩ НА ВСЯКО СЕМЕЙСТВО, ДОКОСНАТО ОТ ВРОДЕНА АНИРИДИЯ** ([www.aniridiabg.eu](http://www.aniridiabg.eu))

**ВРОДЕНА АНИРИДИЯ: КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНИ ФОРМИ**

**I. Симптомокомплекс**

„Аниридия синдром“ (**АД; АР**):

- ▶ **ОЧНИ:** **НОВОРОДЕНО** до 1г.: тотална или частична липса на ирис; Повишено ВОН, фотофобия, нистагъм, рефрактивни грешки;
- ▶ **1-3 г.:** микрокорнеи, микрофтالمي, увредено зрение (0,04 – 0,1 без или с оптимална обичайна корекция), хипоплазия на макулите; флукутации на вътреочното налягане (ВОН) > над 16 mm Hg (при нормална гониоскопична картина); и др. очни промени; ССТ > 600-650 милимикрона;
- ▶ > 3 г.- 70г.: ВОН; глаукома (**6 – 70%**)

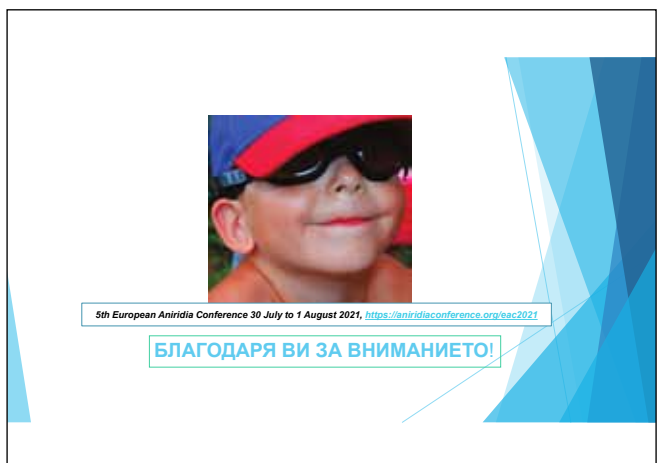
**II. Симптомокомплекс**

«Аниридия плюс синдром»:

- ОЧНИ:** **НОВОРОДЕНО** до 1г.: тотална или частична липса на ирис;
- ▶ ВОН, фотофобия, нистагъм, рефрактивни грешки;
  - ▶ **1-3 г.:** микрокорнеи, микрофтالمي, увредено зрение (0,04 – 0,1 без или с оптимална обичайна корекция), хипоплазия на макулите; флукутации на вътреочното налягане (ВОН) > над 16 mm Hg (при нормална гониоскопична картина); и др. очни промени; ССТ > 600-650 милимикрона;
  - ▶ > 3 г.- 70г.: ВОН; глаукома
- И**
- СИСТЕМНИ:** Най-често **КЪМ 5 г. и > - WAGR (or WAGRO) syndrome, or Wilms tumor, Gillespie syndrome** и др.

**«САМИ СМЕ РЕДКИ. ЗАЕДНО СМЕ СИЛНИ».**

(National Organization for Rare Disorders (NORD), 1983), 2021)  
Ползвава литература: 30 заглавия



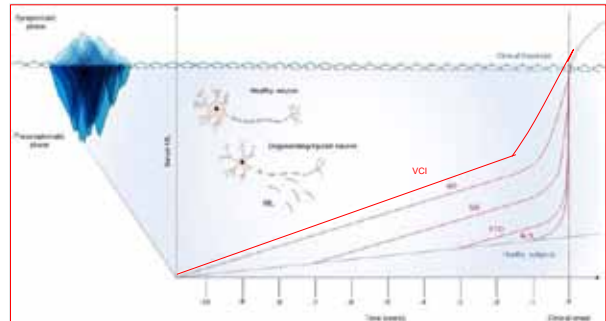
## НАУЧНА СЕСИЯ 2

- ▶ **Редки невродегенеративни заболявания**  
Л. Трайков
  
- ▶ **Оптикомиелит – възможности за лечение в България**  
В. Гергелчева

# РЕДКИ НЕВРОДЕГЕНЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Лъчезар Трайков

Изследванията подчертават възможни разлики в естествената история на неврологичните заболявания с променлива продължителност на пресимптомната фаза.



Front Neurosci. 2021; 15: 672954

## Дегенеративни заболявания: характеристики

- Хетерогенни заболявания
- Липса на етиология
- Хронично протичане
- Свързани с определени анатомични системи
- Двустранно засягане
- Патология: прогресивна невронна атрофия и глиална реакция
- Необратимост на лезиите



Ранна диагноза: от огнищната симптоматика, през биологичните маркери до рисковите фактори



Надеждни биомаркери, които се използват в експертните центрове

“Биомаркери, които се измерват in vivo и идентифицират специфични характеристики на патологичните промени, свързани с болестта” Jack et al. 2010

## Дегенеративни заболявания : класификация

- Дегенеративни заболявания:
  - Корови
    - Болест на Алцхаймер
    - Фронтотемпорална деменция
    - Болест с дифузни телца на Леви
  - Подкоркови
    - Болест на Паркинсон
    - Мулти системна атрофия
    - Прогресивна супрануклеарна парализа
    - Кортико-базална дегенерация



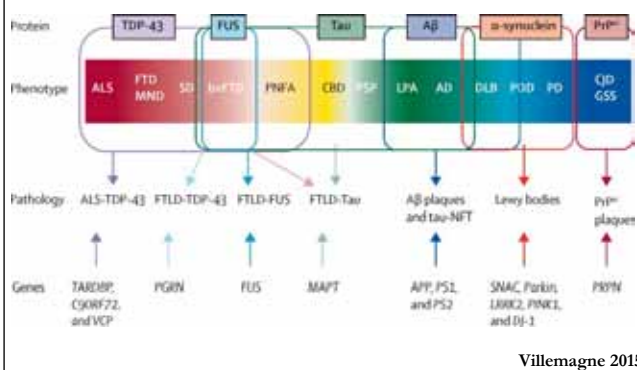
## Фронтотемпорална деменция

- Поведенчески вариант
- Прогресивна нефлуентна афазия
- Семантична деменция

Болестността на ФТД се изчислява на 0.01–2.5 на 1000 души.



## Clinical, genetic, and pathological spectrum of misfolded proteins in neurodegenerative disease



Villemagne 2015

## Behavioral variant FTD (bvFTD) (Frontotemporal dementia, FTD)

Невроизобразяващо изследване:  
 ➢ Десния фронтален или десен темпорален лоб



Whitwell J, et al. Neuroimaging signatures of FTD genetics: C9orf72, tau, progranulin and sporadics. Brain. 2012;135:794-806.



### bvFTD: clinical diagnostic criteria

**Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia**

Katya Rascovsky,<sup>1</sup> John R. Hodges,<sup>2</sup> David Knopman,<sup>3</sup> Mario F. Mendez,<sup>4,5</sup> Joel H. Kramer,<sup>6</sup> John Neuhaus,<sup>7</sup> John C. van Swieten,<sup>8</sup> Harro Seelaar,<sup>9</sup> Elise G. P. Dopper,<sup>10</sup> Chiadi U. Oryike,<sup>11</sup> Argye E. Hillis,<sup>12</sup> Keith A. Josephs,<sup>13</sup> Bradley F. Boeve,<sup>14</sup> Andrew Kertesz,<sup>15</sup> William W. Seeley,<sup>16</sup> Katherine P. Rankin,<sup>17</sup> Julene K. Johnson,<sup>18</sup> Maria-Luisa Gorno-Tempini,<sup>19</sup> Howard Rosen,<sup>20</sup> Caroline E. Prisleau-Latham,<sup>21</sup> Albert Lee,<sup>22</sup> Christopher M. Kipps,<sup>23,24</sup> Patricia Lillo,<sup>25</sup> Olivier Piguet,<sup>26</sup> Jonathan D. Rohrer,<sup>27</sup> Martin N. Rossor,<sup>28</sup> Jason D. Warren,<sup>29</sup> Nick C. Fox,<sup>15</sup> Douglas Galasko,<sup>16,17</sup> David P. Salmon,<sup>16</sup> Sandra E. Black,<sup>18</sup> Marseel Mesulam,<sup>19</sup> Sandra Weintraub,<sup>19</sup> Brad C. Dickerson,<sup>20</sup> Janine Diehl-Schmid,<sup>21</sup> Florence Pasquier,<sup>22</sup> Vincent Deramecourt,<sup>22</sup> Florence Lebert,<sup>22</sup> Yolande Fijnenburg,<sup>23</sup> Tiffany W. Chow,<sup>24,28</sup> Facundo Manes,<sup>26</sup> Jordan Grafman,<sup>27</sup> Stefano F. Cappa,<sup>28,29</sup> Morris Freedman,<sup>24,30</sup> Murray Grossman<sup>1,31</sup> and Bruce L. Miller<sup>32</sup>

### Семантична деменция

Клинично описание	Възможни симптоми	Налична патология на мозъка
Нарушения във възможността за разбиране на думи и разпознаване на обекти	<ul style="list-style-type: none"> <li>Затруднения в наименованието на предмети или разбирането на значението на наименованията на предмети</li> <li>Могат да имат затруднение в разпознаването на познати предмети и лица</li> <li>Флуентността на речта е обикновено съхранена</li> </ul>	Най-често TDP43 патология

Olney Ntet al. Frontotemporal Dementia. *Neural Clin.* 2017;35(2):339-74.

### Диагностични критерии за пФТД

Възможна пФТД - поне 3 от следните критерии	Вероятна пФТД	Дефинитивна пФТД
<ul style="list-style-type: none"> <li>а. Дезинхибция</li> <li>б. Апатия</li> <li>в. Липса на симпатия/емпатия</li> <li>г. Стереотипно/ритуалистично поведение</li> <li>д. Промяна в диетичния режим</li> <li>е. Челен дисекзекутивен поведенчески профил</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>а. Изпълнява критериите за възможна пФТД</li> <li>б. Налични функционални нарушения/спад</li> <li>в. Фронтална и/или темпорална атрофия на невроизобразяване (МРТ или ПЕТ)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>а. Установена ФТД патология на аутопсия</li> <li>б. Установена генетична мутация</li> </ul> <p>Recent Advances in Frontotemporal dementia, Clinical Review article, 2016, E. Devenney, J. Hoges</p>

### Диагностични критерии за семантична деменция

И двата критерия трябва да са налични	Допълнително 3 от критериите трябва да присъстват
<ul style="list-style-type: none"> <li>Нарушено наименование на предмети/картини особено за по-непознати предмети</li> <li>Нарушено разбиране на единични думи</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Бедно предметно и/или човешко познаване, особено за по-редки и рядко срещани предмети</li> <li>Повърхностна дислексия</li> <li>Съхранено повторение на отделни думи</li> <li>Съхранена моторна реч, тоналност и дължина на фразата</li> <li>+ Невроизобразяваща находка - предоминантно преден темпорален лоб</li> </ul>

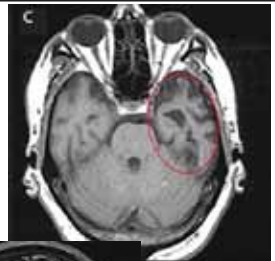
Recent Advances in Frontotemporal dementia, Clinical Review article, 2016, E. Devenney, J. Hoges

- ✓ C9ORF72 - атрофия във фронталните лобове; полка атрофия в предните темпорални, теменни и тилни лобове, малкия мозък и таламуса
- ✓ MART - антеромедиалната темпорална атрофия
- ✓ GRN - асиметрична атрофия на темпоралния, инсуларен и париетален дял
- ✓ FDG-PET) и SPECT - хипометаболизъм или хипоперфузия в двустранните фронтални дялове или десния темпорален лоб; диагностична точност от 80% за SPECT и 90 % за FDG-PET от БА

Whitwell J, et al. Neuroimaging signatures of frontotemporal dementia genetics: C9ORF72, tau, progranulin and sporadics. *Brain.* 2012;135(3):794-806.

### Невроизобразяващи изследвания

- Асиметрична атрофия на доминиращия преден темпорален полюс
- С течение на времето контралатералният темпорален лоб също е засегнат



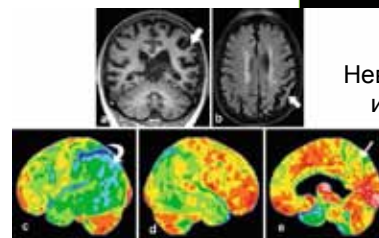
Rohrer J, Rosen HJ. Neuroimaging in fronto temporal dementia. *Int Rev Psychiatry.* 2013;25:221-29.

### Semantic variant PPA (Semantic Dementia)



Then, there are two language variants, the Primary progressive aphasia (PPAs). Anterior temporal lobe atrophy— here in yellow - mostly left more than right, causes SD or semantic variant of non-fluent progressive aphasia. Patients gradually loose their semantic memory.

### Non-fluent variant PPA (Progressive nonfluent aphasia)



Невроизобразяващи изследвания:

Hoch MJ, et al. (2018) Logopenic Primary Progressive Aphasia. In: PET/MR Imaging.

### Логопенична ППА

Клинично описание	Възможни симптоми	Налична патология на мозъка
Нарушения във възможността за намиране на думи при говорене	<ul style="list-style-type: none"> <li>Речта може да е забавена поради затруднения в намирането на правилната дума</li> <li>Възможно разбиране на значението на думите</li> </ul>	Най-често асоциирана с БА патология

Olney NT, Spina S, Miller BL. Frontotemporal Dementia. *Neurof Clin*. 2017;38(2):339-374. doi:10.1016/j.neucl.2017.01.003

### Клинични критерии за ПСП

- **Всеки един от следните симптоми:**  
начало след 40 г., прогресивно развитие, вертикална погледна пареза, брадикинезия, постурална нестабилност с падания.
- **Поне три от следните симптоми:**  
лош или липсващ отговор от L-dopa, дисартрия, дисфагия, ригидност, минимален или липса на тремор, ранни когнитивни нарушения.
- **Без наличие на:**  
начални и прогресирани церебеларни белези, безпричинна полиневропатия, халюцинации.

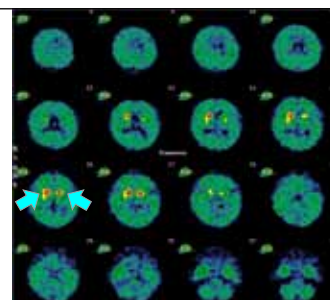
Agarwal S, Gilbert R. Progressive Supranuclear Palsy. [Updated 2020 Jul 26]. In: StatPearls Publishing;

### Диагностични критерии за логопенична ППА

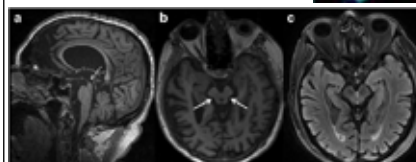
И двата критерия трябва да са налични	Допълнително 3 от критериите трябва да присъстват
<ul style="list-style-type: none"> <li>Нарушено извличане на отделни думи в спонтанната реч и при конформационно наименоване</li> <li>Нарушено повторение на изречения и фрази</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Фонологични грешки в спонтанната реч и наименоването</li> <li>Съхранена моторна реч</li> <li>Нарушено разбиране на отделни думи</li> <li>Съхранено разпознаване на предмети</li> <li>+ Невроизобразяваща патология – предоминантно ляво задно перисилвиално или париетално</li> </ul>

Recent Advances in Frontotemporal dementia. Clinical Review article. 2016. Emma Devenney, John R. Hogg

Нарушения в равновесието + поява на очедвигателни симптоми



Невроизобразяване (МРТ): симетрична атрофия на горния малкомозъчен педункул и средния мозък



*Hôpital Pitié-Salpêtrière*

Agarwal S, Gilbert R. Progressive Supranuclear Palsy. [Updated 2020 Jul 26]. In: StatPearls Publishing;

NINDS-SPSP. Litvan I., et al 1996

### Прогресивна супрануклеарна парализа (ПСП): патоанатомични белези

- **Основно**
- Неврофибрилерни дегенерации (tau +)
- Глиални струпвания (tau +)
- **Придружаващо**
- Невронна загуба в резултат на: астроцитна глиоза, грануловакуоларна дегенерация в globus pallidus, nucleus subthalamicus, subst. nigra zona compacta и някои зони участващи в очния контрол (colliculus superior, pretectum).

### Мулти Системна Атрофия (МСА): патоанатомични белези

- **Основно**  
Характерни олигодендроглиални аргирофилни включвания.
- **Придружаващо**  
Невронна загуба и глиоза в най-малко две от следните мозъчни структури:  
striatum, substantia nigra, locus coeruleus, средните малкомозъчни крачета, клетките на Purkinje, интермедиолатералната колона на медулата.

### Клинични критерии за ПСП

Болестността на ПСП се изчислява на 6.4 на 100 000 души.

Лицева проява "Poker face"



Ретроколикс (екстензия на врата)



Вертикална погледна пареза



### Клинични критерии за МСА

- МСА засяга еднакво и двата пола. МСА се счита за рядко заболяване и засяга 3-4 човека на всеки 100 000
- **Възможна МСА**
- нарушения в един раздел
- + два симптома от други различни раздели
- **Вероятна МСА**
- раздел автономна недостатъчност/уринарна дисфункция
- + паркинсонизъм с лош L-dopa отговор или
- + малкомозъчна дисфункция
- **Сигурна МСА**
- патологично потвърждаване при вероятна МСА.

Клинични симптоми и критерии, използвани при диагнозата на МСА	
Автономна и уринарна дисфункция	1) Ортостатична хипотония; 2) Уринарна недостатъчност или непълно изпразване на мехура.
Паркинсонизъм	1) Брадикинезия; 2) Ригидност; 3) Постурална нестабилност; 4) Тремор
Малкомозъчна дисфункция	1) Атаксия на походката; 2) Атаксична дизартрия; 3) Атаксия на крайниците; 4) Постоянен нистагъм
Дисфункция на кортикосп. тракт	Екстензорен плантарен отговор с хиперрефлексия

### Кортико-базална дегенерация

Ж 63 г, челен Сд  
+ дистония на дясна ръка  
+ падания


→ КБД начална, унилатерално засягане

Hôpital Pitié-Salpêtrière



### Мулти системна атрофия

Ж 67 г,  
малкомозъчен Сд  
+ паркинсонов Сд дора-чувствителен  
МРТ: малкомозъчна атрофия



Hôpital Henri Mondor

### Характерни клинични симптоми при КБД

**Екстрапирамидни симптоми**  
Акинезия, ригидност, дистония на един крайник, атетоза, постурална нестабилност, падания, оролингвални дискинезии.

**Корови симптоми**  
Коров сетивен дефицит, синдром на чуждия крайник, апраксия, деменция, челни симптоми, дисфазия.

**Други симптоми**  
Хиперрефлексия, очевдигателни нарушения, миоклонус, дисфагия.

Пациенти диагностицирани с КБД, често са в съчетание с ПФТД и НФ-ППА.

Parnera JB, et al. Corticobasal syndrome: A diagnostic conundrum. *Dement Neuropsychol.* 2016;10:267-75.

### Кортико-базална дегенерация: патоанатомични белези

- Основно  
Балонирани ахроматични неврони
- Придружаващо
  - Невронални и глиални (tau +) промени (както ПСП)
  - Повърхностна спонгиоза в атрофични кортикални зони, астроглиоза «астроцитни плаки».

Дегенеративните промени са разположени корово (фронтно-париетално), в базалните ганглии (globus pallidus) и в мозъчния ствол (substantia nigra).

**Болестността се изчислява на 5-7 на 100 000 души.**

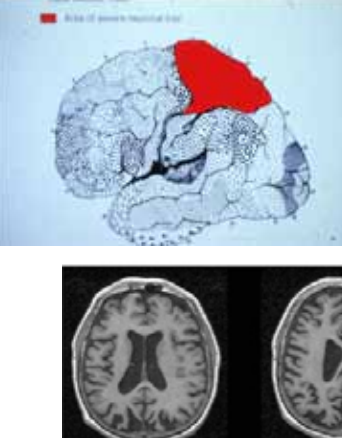
### NFL за ДД на болестта на Паркинсон от атипични паркинсонови синдроми

Различните субединици на неврофиламенти след аксонално увреждане се освобождават в интерстициалното пространство в ЦНС и повишаването на тяхната концентрация в кръвта и CSF се счита за чувствителен маркер за аксонална дегенерация на бялото вещество, процес, който не е типичен за БП.

За разлика от това, при атипични паркинсонови разстройства, като PSP, MSA, CBD се наблюдава забележително участие на миелиновидни аксони.

Доказано е, че концентрацията на nFl в кръвта и CSF е висока при пациенти с атипични паркинсонови синдроми, в сравнение с тези с БП, с отлична точност при разграничаването на БПот PSP (чувствителност 93 %, специфичност 95%), MSA (чувствителност 89%, специфичност 93%) и CBD (чувствителност 100%, специфичност 93%).

### Невроизобразяващи изследвания



Chahine L et al. Corticobasal syndrome: Five new things. *Neural Clin Pract.* 2014;4:304-12.

### Clinical trials of neuroprotection in PSP

Author et al. (Year)	Year	Location	SPC	SPC	SPC	SPC	SPC	SPC	SPC	SPC	SPC	SPC
Storbeck et al. (2014)	2014	USA	SPC	SPC	SPC	SPC	SPC	SPC	SPC	SPC	SPC	SPC
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...







## ОПТИКОМИЕЛИТ – ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ В БЪЛГАРИЯ

Велина Гергелчева

- Оптикомиелитът е хронично аутоимунно заболяване с преимущественото засягане на зрителния нерв и на гръбначния мозък. Заболеваемостта се изчислява на 0.053 до 0.40 на 100,000, а болестността на 0.52 до 4.4.

### Етиопатогенеза

- Експерименталните модели на аквапорин 4 серопозитивния оптикомиелит сочат че се касае по за астроцитопатия (увредата на астроцитите превалира пред увредата на миелина и невроните, за разлика от множествената склероза)
- Тези протеини се експресират основно в гръбначния мозък и зрителния нерв и то в тези части, които се допират до микрокапилярните ендотелни клетки, формиращи кръвно-мозъчната бариера и връзката между мозъка и ликвора.
- Аквапорин 4 се експресира още в епендимните клетки на мозъчните стомахчета, в разнообразни астроцит-подобни подпомагащи клетки в различни органи.

Soerensen SF et al, An Experimental Model of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder-Optic Neuritis: Insights Into Disease Mechanisms. Front Neurol. 2021 Jul 23;12:703249

### Патогенетични механизми за развитие на aquaporin 4- IgG асоциираните промени в ЦНС

- Комплемент- зависима цитотоксичност – водещ механизъм.
- Антитяло зависима клетъчно-медирана цитотоксичност.
- Глутаматна ексцитотоксичност
- Антитяло асоциирана интернализация и деградация на аквапорин 4
- Антитяло-асоциирано влошаване на аквапорин – 4 медириания воден транспорт
  - вирусни инфекции – предизвикват активиране на Т-клетки и секретиране на цитокини, които улесняват развитието на оптикомиелит (до 35% от всички случаи с активиране на оптикомиелит се асоциират с вирусни инфекции)
- Hor JY, et al. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. Front Neurol. 2020 Jun 26;11:501.

- Дели се на три основни форми:
  - с AQP4 антитела;
  - с MOG антитела
  - и серонегативен.
- Консенсусните диагностични критерии включват клинични, образни, лабораторни критерии и изключване на алтернативни диагнози.

### Клинични критерии за оптикомиелит:

- А. Диагностични критерии за оптикомиелит с aquaporin 4 – IgG:
  1. Поне една ключова клинична характеристика
  2. Позитивни аквапорин 4 антитела
  3. Изключване на алтернативна диагноза.
- Wingerchuk DM, et al. International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 2015 Jul 14;85(2):177-89

### В. Диагностични критерии за оптикомиелит без aquaporin 4 – IgG или с неизвестен aquaporin-4-IgG статус.

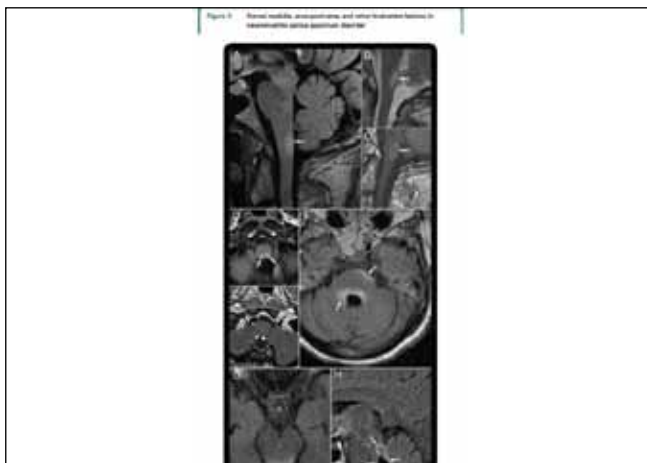
- 1. Поне 2 ключови клинични характеристики, в резултат на една или повече клинични атаки, които отговарят на всяка от следните изисквания
  - поне една ключова характеристика, която трябва да бъде оптичен неврит, остър миелит с характеристиката на лонгитудинален обширен трансверзален миелит(Longitudinally extensive transverse myelitis - LETM) или синдром на area postrema
    - наличие на дисеминация в пространството (2 или повече клинични характеристики)
    - изпълняват допълнителни изисквания от ядрено-магнитния резонанс
- 2. Негативен тест за aquaporin 4 антитела или липса на изследване.
- 3. Изключване на алтернативна диагноза.

### Ключови клинични характеристики

- (1) Оптичен неврит;
- (2) Остър миелит;
- (3) Синдром на area postrema – епизод на иначе необяснима поява на хълцане, гадене или повръщане;
- (4) Остър синдром на мозъчния ствол;
- (5) Симптоматична нарколепсия или остър диенцефален синдром с наличие на типични за оптикомиелита диенцефални лезии на МРТ
- (6) Симптоматичен коров синдром с типични за оптикомиелит мозъчни лезии на МРТ

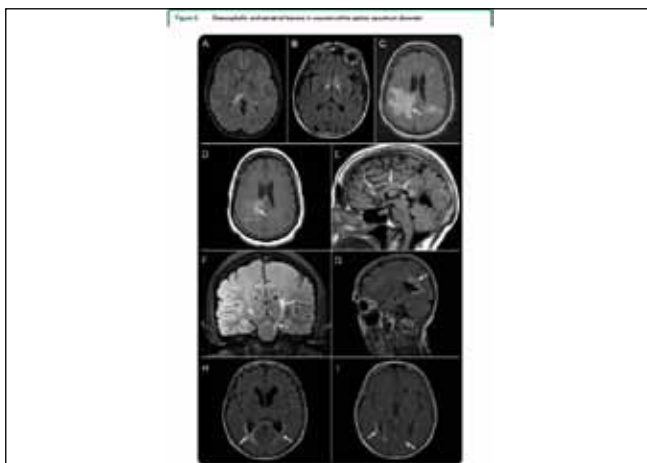
### Препоръчителна лаборатория

- ПКК с ДКК, биохимия, vitamin B12, антитела (ANA/ENA, anti-ds-DNA antibodies, lupus anticoagulant, antiphospholipid antibodies, ANCA, etc.), Treponema pallidum hemagglutination assay, паранеопластични антитела
- Ликвор – общо изследване, albumin CSF/serum ratio, IgG, IgA, and IgM CSF/ serum ratios, OCB, морбили, рубеола, варицела



Допълнителните изисквания от МРТ за оптикомиелит без наличие на aquaporin-4-IgG или при неясен антителен статус на пациента

- 1. За остър оптичен неврит – изискват се ЯМР на глава, който показва (а) нормално изследване или неспецифични лезии на бяло мозъчно вещество ИЛИ (б) ЯМР на оптичен нерв с наличие на T2 хиперинтензна лезия или T1 гадолиний усилваща се лезия, която обхваща над ½ от дължината на нерва или включва chiasma opticum;

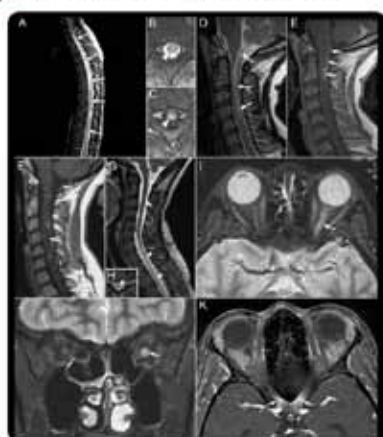


Допълнителните изисквания от МРТ за оптикомиелит без наличие на aquaporin-4-IgG или при неясен антителен статус на пациента

- 2. За остър миелит – изисква се наличие на интрамедуларна МРТ лезия, която обхваща 3 или повече сегмента (LETM) ИЛИ наличие на 3 сегмента на фокална атрофия на гръбначния мозък с анамnestични данни, които съответстват на остър миелит;
- 3. За синдром на area postrema – изисква се наличие на лезии в дорзална медула/area postrema
- 4. За остър стволосиндром – изисква се наличие на асоциирани периепендимни стволоси лезии

Различия в клиничната картина между anti-aquaporin 4- IgG и anti-MOG- IgG асоцииран оптикомиелит (Chang и сътр., 2020)

	Aquaporin 4 IgG	MOG-IgG
Процент от кохортата с оптикомиелит	73-90%	6-20%
Сензитивност на антителата	73%	24-69%
Специфичност	91%	99%
Средна възраст за начало на заболяването	По-късна 40-42 год.	По-ранна 32-36 год. Основна причина за заболяване при деца
Полово разпределение	Премнуществено женски пол (75%)	Премнуществено мъжки пол (55%)
Етнически групи	Азиатци, африканци; Западна Индия	Кавказци
Монофазичен ход	Рядко	чест
Привъстен ход	Често	рядко
Фенотип на първична изява в %		
Билатерален оптичен неврит	38%	75%
Трансверзален миелит	49%	20%
Едновременно оптичен неврит и миелит	12%	40%
Инвалидизация (измерена с EDSS) в късни стадии	изразена	По правило нисък EDSS

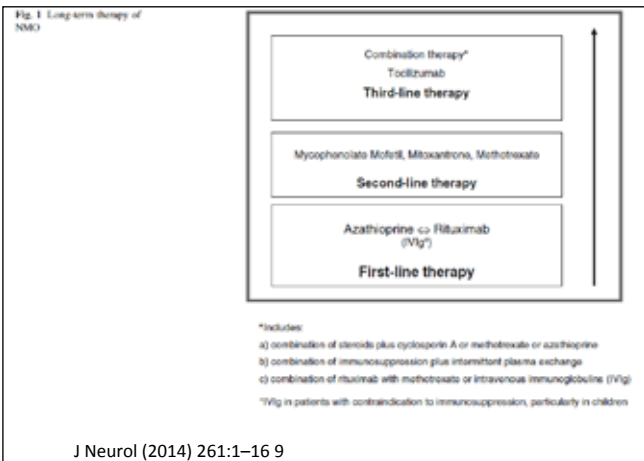


- Лечението при пристъп се провежда с пулс кортикостероиди, инхибитор на протонната помпа и профилактика с нискомолекулен хепарин. Опашка п.о.
- Плазмафереза (5-7 цикъла).
- Започнати възможно най-рано.
- При анти-MOG формата се допуска и лечение с интравенозни имуноглобулини.

Trebst C et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). J Neurol (2014) 261:1-16

## Профилактика

- азатиоприн,
- ритуксимаб, при висока активност – на първа линия
- микофенолат мофетил
- тоцилизумаб, и др.
- От 2023 г. се очаква регистрирането в България на сатрализумаб.



- МРТ установи характерни лезии при всички
- 11/16 бяха с AQP4 повишен титър антитела
- Ликвор – клетки до 50, белтък до 1258 г/л

- Миелит – 20 пристъпа, цервикален и торакален дял
- Оптичен неврит – 9 пристъпа
- Area postrema syndrome – 3 пристъпа
- Паранеопластичен синдром – 3 пациентки
- 3 пациентки с предходна диагноза МС

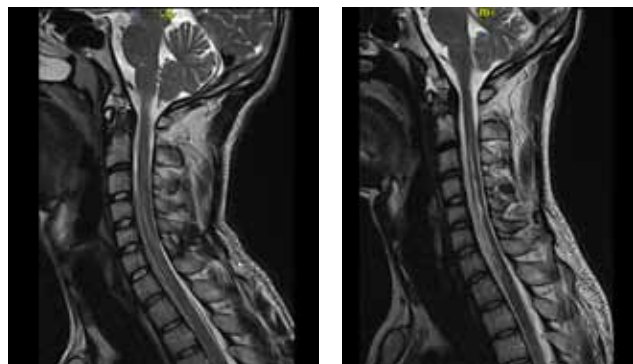
- Представяме опита на третичен клиничен център и заболяемост от оптикомиелит за периода от 2015 г. до юли 2022 г. Четирима от пациентите бяха консултирани или лекувани в други три центъра. Лекувани са общо 16 пациента (13 ж, 3 м) с 1 до 5 пристъпа.

Пациент / пол	Престой	Възраст начало/ посл. пристъп	Брой и вид пристъпи (M, ON, APS)	Антитела (AQP4, MOG, SN)	МРТ	Ликвор, ОСВ	Лечение пристъп	Профилактика	Друго
1/ж	08/22	41 г.	1M	AQP4 отр.	М торакално	Le 14x10 <sup>6</sup> /л, увел. Гама гл.	MP	За меланом а	Паранео – меланом с М.б.др., Nivolumab
2/м	06/22	21 г.	1M	AQP4 отр.	М цервикот орак.	ОСВ	MP, PE	AZA	
3/ж	05/21, 06/22	29 г. / 30 г.	1APS, 2 M	SN	AP, М цервик.	Le 15x10 <sup>6</sup> /л, ОСВ	MP, PE	RTX	
4/ж	01/22, 06/22	20 г.	1ON, 1APS	AQP4	AP, Мedulla, Мцервик	Le 14x10 <sup>6</sup> /л, увел. Гама гл.	MP, PE	AZA	
5/ж	01/22	75 г.	1M	AQP4	М торакал.	Le 15x10 <sup>6</sup> /л, белтък 814 mg/dl	MP		Паранео – щит. жл.
6/ж	11/21	24 г. / 39 г.	2M, 1ON	AQP4	М цервик.		MP	AZA	2014 г. - SLE
7/ж	10/21	57 г.	1M	AQP4	М торакал.	Le - 60x10 <sup>6</sup> /л, белтък - 625	MP	TCZ	RA, ETA
8/ж	05/21	47 г./62 г.	ON/2M	AQP4	М цервикот орак	ОСВ	MP, PE	AZA	Avonex

- Осем от пациентите са диагностицирани с първи пристъп след 2020 г.
- За 8 от пациентите се касаеше за пореден пристъп.
- Само двама от пациентите пролежаха с еднократни пристъпи преди 2020 г.

Пациент	Престой	Възраст начало/ посл. пристъп	Брой и вид пристъпи (M, ON, AP)	Антитела (AQP4, MOG, SN)	МРТ	Ликвор, ОСВ	Лечение пристъп	Профилактика	Друго
9/ж	06/21	56 г.	1M	AQP4	М цервикот орак.	Le 60x10 <sup>6</sup> /л, белтък 600	MP	AZA	3 м, COVID
10/ж	01/21, 07/22	42 г./44 г.	2M	AQP4	М цервикот орак.	Le 19x10 <sup>6</sup> /л, белтък 1183	MP, PE	AZA, RTX	
11/ж	10/21	45 г./48 г.	7M	AQP4	М цервикот орак.	NP	MP	AZA	5 м.
12/ж	06/17, 19, 20, 21	47 г./51 г.	3M, 2ON	AQP4	М торакал.	Le - 11x10 <sup>6</sup> /л, белтък - 422, ОСВ	4MP, 3PE	AZA, RTX, TCZ	COVID, ON
13/ж	10/20	61 г.	M, ON, APS	AQP4	М цервик.	Le - 11x10 <sup>6</sup> /л	MP		20 - Са gl.м. м., паранео
14/м	09/20	30 г./ 37 г.	M		М цервик.	Le - 13x10 <sup>6</sup> /л, белтък - 1258	MP		
15/ж	11/19	25 г. / 43 г.	2 ON	AQP4	Селарна област		MP, PE		Макро хипофиза
16/м	08/16	68 г.	1M, 1ON		М торакал.		MP		

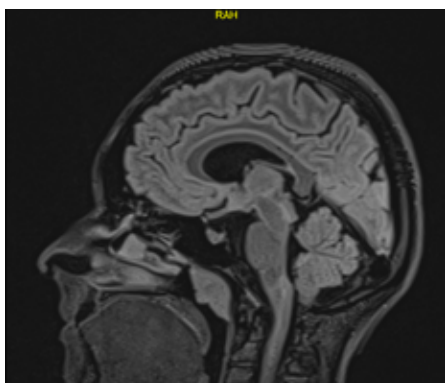
### Пациент 2, м, 21 г.



#### Профилактика

- Профилактика се назначаваше с азатиоприн (8), при липса на ефект – ритуксимаб (3) или тоцилизумаб (2).

### Пациент 4, ж, 20 г.



- За краткия период на проследяване от 7 години данните от единствен неврологичен център показват повишена заболяемост и изява на пристъпи по време на SARS-Cov-2 пандемията.
- Тези данни подкрепят становището за параинфекциозната патогенеза като външен тригерен рисков фактор при това заболяване.

### Пациент 12, ж, 47 г.



- Mirmosayyeb O. et al. Post COVID-19 infection neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): A case report-based systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 2022. PMID: 35306242 Review.
- 11 cases, 1 month

#### Лечение на пристъпа

- Пулс Метилпреднизолон 1.0 и.в./дневно за 5 дни, опашка
- При 7 от пациентите се наложи провеждане на курс плазмафереза (1-3 курса, 3-7 процедури) поради тежка симптоматика, неповлияваща се от пулс кортикостероиди.

- Адекватното лечение на оптикомиелита и други аутоимунни заболявания в България налага възможно най-бързо и пълноценно реимбурсиране на плазмаферезата у нас.



## НАУЧНА СЕСИЯ 3

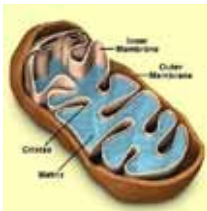
- ▶ **Митохондриални болести – лечение**  
Р. Тинчева
  
- ▶ **Редките болести в детската ендокринология – къде се намира нашата страна в зората на следващия 5 годишен период от развитието на Европейските референтни мрежи**  
В. Йотова
  
- ▶ **Съвременни аспекти на „Синдрома на неподвижните цилии”**  
П. Переновска

## МИТОХОНДРИАЛНИ БОЛЕСТИ – ЛЕЧЕНИЕ

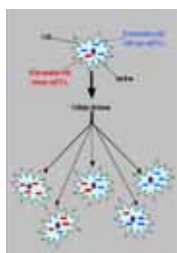
Радка Тинчева

- Митохондриалните заболявания - най-често срещаната група наследствени метаболитни разстройства
- Сред най-честите форми на наследствени неврологични заболявания
- Генетични болести, но с начин на унаследяване , различен от другите генетични болести
- Патофизиологията на митохондриалните заболявания включва генетични мутации в митохондриалната ДНК и ядрената ДНК
- Характеризират се с дисфункционални митохондрии.

- Най-големите клетъчни органи в почти всички клетки
- Натрупани са в най-активната част на клетката
- Различават се по качество и количество в отделните клетки.
- По време на репродукцията новата зигота получава митохондрии само от яйцеклетката
- Клетъчната репликация (mitosis) не води до репликация на митохондриите, които се разпределят случайно между двете дъщерни клетки



- Митохондриите- първите клетъчни органи, свързани със заболявания у човека, намиращи се във всички клетки с изключение на еритроцитите
- Участват в различни клетъчни метаболитни пътища- окислително фосфорилиране, окисляване на мастни киселини, цикъл на Кребе, цикъл на уреята, глюконеогенезата и кетогенезата
- В една клетка се намират стотици митохондрии с и без мутация
- Разпределят се случайно по време на клетъчното деление
- Броят на митохондриите е различен в различните тъкани и в различните индивиди в едно и също семейство
- И двата пола могат да унаследят митохондриалната болест, но и в двата случая тя се предава само от майката



- Митохондриалните заболявания са клинично хетерогенни
- Начало- по време на всяка възраст
- Широк диапазон от клинични симптоми.
- Митохондриалните заболявания могат да засегнат всеки орган или тъкан,- обикновено органи, които са силно зависими от аеробен метаболизъм
- Прогресиращи, с висока заболяемост и смъртност
- Някои от клиничните характеристики могат да бъдат групирани в специфични синдроми- синдром на Leigh, MELAS, Leber hereditary optic neuropathy (LHON)
- Хетерогенност в клиничните прояви на митохондриалните заболявания- както диагнозата, така и лечението на тези заболявания е изключително трудно.
- Диагнозата често се основава на генетично изследване, в допълнение към хистохимичен и биохимичен анализ на тъканни биопсии.

Обща диагностика			
Основна диагностика	Мускулна биопсия	Молекулярно-генетична диагностика	Обща допълнителна диагностика
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Семейна анамнеза</li> <li>• Неврологичен статус, общ и терапевтичен статус</li> <li>• Рутинни лабораторни изследвания, СК, СК-МВ, лактат в серума в състояние на покой, HbA1c</li> <li>• При необх. лактат при стрес (стрес тест с велоергометр)</li> <li>• Електромиография и Неврография</li> <li>• ЕЕГ</li> <li>• Ехо КГ</li> <li>• Диагностика на ликвора</li> <li>• ЯМР/КТ на черепа</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• хистологични и сезими хистохимични методи за анализ</li> <li>• биохимични методи за анализ:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Определяне на изолирана активност на козиме LV, цитратна синтаза</li> <li>- при необходимост комплекс пируватдеhidрогеназа</li> <li>- при необходимост концентрация на козим Q10</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ДНК анализ за доказване на мтДНК мутации</li> <li>• десциенен скрининг на мтДНК от мускулна тъкан</li> <li>• изследване на честите точкови мутации m.3243A&gt;G, m.3344A&gt;G от кръв</li> <li>при неясен резултат или първично:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• пълно секвениране на митохондриалния геном</li> </ul> </li> <li>при съмнение за мутация на ядрената ДНК:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• NGS с диагностика на ген панела, респ. селективно секвениране на ядрени гени от кръвта</li> <li>• при необх. съпътстващо изследване на мтДНК</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• кардиологични изследвания (кардиомиопатия, нарушения на проводимостта) 24-часова ЕКГ, ЕхоКГ, кардио-ЯМР</li> <li>• офталмологичен статус с фундоскопия</li> <li>• медицинско изследване уши-нос-гърло - загуба на слуха на вътрешното ухо, слухов тест</li> <li>• ендокринологични изследвания захарен диабет, хипотиреоидизъм, хипопаратиреоидизъм</li> </ul>

Орган	Клинична картина
ЦНС	Исусито- подобни епизоди, гърчове, ИНПР, регрес
Скелетна мускулатура	Миопатия, лесна уморемост, рабдомиолиза
Периферни нерви	Аксонална моторна/ сензорна/ сензомоторна или демиелинизираща невропатия
Очи	Птоза, офталмоплегия, нистагъм, катаракта, пигментна ретинопатия
Уши	Засягане на кохлеята, слухова невропатия
Сърце	Хипертрофична кардиомиопатия, дилатационна кардиомиопатия, проводни смущения, засягане на клапите
Бял дроб	Пулмонална хипертония
Ендокринни органи	Диабет, дефицит на РХ, адrenalна инсуфициенция, хипотиреоидизъм, хипопаратиреоидизъм
Бъбреци	Тубулопатии, стероид- резистентен нефротичен синдром, фокална сегментна гломерулосклероза
Гастроинтестинален тракт	Дисмотилиет, ентеропатии, екзокринна панкреатична недостатъчност
Черен дроб	Микро-или макровезикуларна стеатоза, микро-или макронодуларна цироза
Хемопоеична система	Сидеробластна анемия, неутропения, тромбоцитопения
Имунна система	В- клетъчен имуен дефицит

- Честота на всички форми с начало в детска възраст- от 5 до 15 случая на 100 000 новородени
- Митохондриалните заболявания, възникващи в детска възраст, обикновено са тежки
- Най-често са следствие от рецесивни pDNA мутации или mtDNA мутации, които присъстват при много високи нива на mtDNA хетероплазмия.
- Чести, неспецифични клинични симптоми
- хипотония,
- генерализирана слабост, умора,
- непоносимост към физически упражнения,
- повръщане
- гърчове
- енцефалопатия

- Основна функция на митохондриите- да доставят енергия на органите и тъканите
- Лечението цели да се оптимизира производството на енергия от клетките, да се намалят загубите на енергия и синтеза на свободни кислородни радикали
- Естественият ход на много митохондриални заболявания не е известен, имат хетерогенна клинична картина
- Ефективното лечение на един орган (например чрез трансплантация на органи) все още позволява прогресията на заболяването в други системи и органи.
- При много тежки митохондриални заболявания в детска възраст лечението включва предимно поддържащи грижи и ранно лечение на органоспецифичните усложнения
- По-леки митохондриални заболявания- основната цел на клиничните грижи е да се намали заболяемостта и смъртността

## Лечение

- Хранителен режим
- Общ
- Специфичен
- Кетогенна диета
- Хранителни добавки
- Органно- специфични интервенции
- Целеви лечения
- Ензимзаместваща терапия
- Алогенна трансплантация на хематопоетични стволови клетки
- Генна терапия
- Лечение с малки молекули

- Две възможни хранителни стратегии при митохондриалните болести:
- общ подход за всеки синдром като хранителна подкрепа
- специфичен, насочен към специфични състояния като потенциална хранителна терапия

### А. Общ хранителен подход

- Хранителната подкрепа - в основата на всяко лечение при тези синдроми - риск от недохранване
- Гастроезофагеални и фарингеални нарушения на подвижността (дисфагия, умора) и чести стомашно-чревни проблеми
- Да се избягва гладуването, влошава умората поради разграждането на мускулния протеин за осигуряване глюконеогенни субстрати на черния дроб
- Енергийните нужди при митохондриални пациенти - стандартни мерки, които са приложими при други неврологични заболявания- около 30 kcal/kg телесно тегло в зависимост от физическата активност и адаптирани към телото.

### Б. Специфичен хранителен подход.

- Няма специфична терапия за митохондриалните болести
- Съществува специфична диета и хранителни добавки, които могат да подобрят или стабилизират признаците на заболяването
- Идентифициране на специфичния дефект, съобразено с пациента хранително лечение
- Няма структурирани доказателства и проучвания на голяма популация по тази тема
- Обосновката на хранителната терапия се основава на доказателствата, че съставът на диетата влияе върху митохондриалната функция
- Относителното съотношение на диетичните макронутриенти могат да избират или заобикалят определени комплекси на дихателната верига, които са компроментирани

### Кетогенна диета

- Кетогенната диета - диета с високо съдържание на мазнини и ниско съдържание на въглехидрати, която се използва за кратки периоди при метаболитен синдром и затлъстяване
- При лечение на рефрактерна епилепсия, при която е доказано, че намалява гърчовите
- Предложена като хранителен терапевтичен подход при митохондриални болести с епилепсия.
- Кетогенната диета стимулира липидното бета-окисление в митохондриите с производство на кетонни тела в черния дроб
- Препоръчва се за деца с митохондриални синдроми, при които рефрактерната епилепсия е основната клинична характеристика
- Кетогенната диета има както невропротективен, така и противовъзпалителен ефект, а също и директно антиконвулсивно действие

### Хранителни добавки

- Ролята на хранителните добавки не е ясна
- Много от тях се използват в клиничната обстановка, с надеждата за подобряване на симптомите.
- Реалната полза от всяка добавка варира при всеки синдром и пациент.

### Коензим Q10 и Идебенон

- Коензим Q10 (CoQ) - акцептор и преносител на електрони на митохондриалната дихателна верига
- Той е антиоксидант
- Обосновката на екзогенното добавяне на CoQ е да се заобиколят дефекти в дихателната верига, да се редуцира загубата на електрони и да се възстанови синтеза на АТФ
- Може да присъства при митохондриални нарушения като първичен или вторичен дефицит.

- Включването в терапията на CoQ може да не е ефективно- патогенният механизъм не е напълно ясен при всички синдроми
- CoQ има ограничен ефект върху централната нервна система, не преминава кръвно-мозъчната бариера.
- Неговият аналог Идебенон може да премине през кръвта и мозъчната бариера с потенциална роля при подобни на инсулт епизоди при MELAS
- Идебенон е одобрен за лечение на наследствена оптична невропатия на Leber (LHON), въпреки че все още остават някои проблеми като време, доза и честота на приложение и кои пациенти да бъдат лекувани
- Препоръчителната доза за перорална добавка на CoQ като убихинон е до 3000 mg, но средната доза е около 300 mg/ден.
- Убихинон е неразтворим във вода и има лоша чревна абсорбция.

**Креатин монохидрат** - антиоксидант и потенциален източник на енергия за митохондриите чрез фосфокреатиновата система

- Работи като енергийна совалка на АТФ и фосфати от митохондриите към цитоплазмата
- Пациентите с митохондриална болест имат ниски нива на креатин в мускулите и мозъка
- **α-липоевата киселина** е естествен антиоксидант, намиращ се в митохондриите като кофактор за пируват дехидрогеназата и алфа-кетоглутарат дехидрогеназата
- Роля - изчистването на субстратите, генерирани от дефектно окислително фосфорилиране, намаляване на оксидативния стрес в митохондриите и клетъчни мембрани
- Подобрява усвояването на фосфокреатин като алтернативна енергия и е източник на анаеробна гликолиза в дефектните митохондрии

**Рибофлавин**

- Рибофлавинът - витамин от група В (витамин В2) и действа като прекурсор на флавопротеин и като кофактор в няколко други ензимни пътя на β-окисление и цикъл на Кребс
- Ефективен за подобряване на клиничните и биохимични параметри (серумна креатинкиназа и лактат)
- Препоръчваната перорална доза е 50-400 mg дневно, както при деца, така и при възрастни

**Аргинин и цитрулин**

- Аргининът - прекурсор на азотен оксид
- Ефикасността на интравенозното (iv) приложение на L-аргинин е установена при MELAS в острата фаза на инсулт-подобни епизоди
- Хронична орална добавка с аргинин показва намаляване на честотата и тежестта на подобни на инсулт епизоди при пациенти с MELAS
- Дневна доза от 150 до 300 mg/kg/ден орален аргинин разделен на три дози
- Ефикасността на аргинина може да бъде свързана с церебрална вазодилатация и ендотелната функция, поради увеличаване наличността на азотен оксид
- Има обаче опасения относно безопасността на L-аргинин, особено за интравенозно приложение
- Цитрулинът също може да увеличи производството на NO при пациенти със синдром на MELAS, въпреки че неговата клиничните ефекти все още не са проучени

**Фолиева киселина**

- Семейство съединения, принадлежащи към витамини от група В-коензими в реакции на пренос на въглерод- фолиева киселина, фолинова киселина
- Метаболитен ефект - синтеза на пурин и метилиране на хомоцистеин до метионин
- Дефицит на фолат - чест при пациенти, засегнати от МБ и може да влоши митохондриалния метаболизъм
- Дефицитът на фолиева киселина е свързан със синдром на Kearns-Saure, при който има нарушен АТР-свързан транспорт с последващи дефекти при метилиране и синтеза на миелин

**Карнитин**

- Карнитинът е клетъчно съединение, преобладаващо в скелетните мускули, сърцето и черния дроб, играещо решаваща роля в производството на енергия
- Пренася се в митохондриите през митохондриалната мембрана, като ацилкарнитин
- Предотвратява изчерпването на CoA и премахва излишъка от токсични ацилови съединения. Няма доказана ефикасност с изключение на първичен дефицит на карнитин

- Много съединения са използвани и изпробвани като хранителна терапия и се предлагат различни коктейли от антиоксиданти и хранителни вещества.
  - В момента няма ясни доказателства в подкрепа на използването им при митохондриални нарушения
  - Консенсусна конференция „Хранителни интервенции при първични митохондриални нарушения“**
- СоQ10 трябва да се прилага на повечето пациенти с диагноза митохондриална болест и не само за първичния дефицит на СоQ10.
  - Алфа-липоевата киселина и рибофлавинът са единствените други добавки, които са получили известна степен на съгласие.
  - Фолинова киселина може да се има предвид при пациенти с прояви от ЦНС особено когато е документиран церебрален фолатен дефицит.
  - L-карнитин трябва да се прилага само когато има документиран дефицит на карнитин.
- Препоръчва се лечението да започне само с една добавка и да се направи оценка на клиничния отговор, преди да се добавят други добавки, като се избягва „коктейлният подход“ като начално лечение

**Органо-специфични интервенции**

- Поради често многосистемния характер на митохондриалните заболявания, специфичните за органите насоки са важни при ежедневни грижи за пациентите- лечение на диабет, птоза, инсулт-подобни епизоди и сърдечни, респираторно, стомашно-чревно и бъбречно засягане
- Здравословни проблеми, които могат да повлияят на тяхното основно митохондриално заболяване (като напр. бременност, анестезия, операция и ваксинация) сега все повече се признават за първостепенно значение.
- Идентифицирането на основния генетичен дефект позволява специфично съвети, които да се дават на отделните пациенти
- Например пациентите с определени митохондриални заболявания са изложени на риск от сърдечни аритмии, водещи до внезапна смърт, но и ранна терапевтична интервенция със сърдечни пейсмейкъри или аблация.

**Целеви лечения**

- Почистване на токсични съединения- фармакологични стратегии за промяна на хода на някои митохондриални заболявания, причинени от метаболитни блокове, водещи до натрупване на токсични вещества
- Лечението с N-ацетилцистеин и метронидазол може да бъде използвано за намаляване на високите нива на сероводород, при етилмалонова енцефалопатия- аутозомно рецесивно заболяване, митохондриална болест, възникваща в детска възраст
- Намалява честотата и продължителността на епилепсията- стандартна грижа в палиативния режим на етилмалоновата енцефалопатия

**Ензимна заместителна терапия.**

- Успешно приложена при митохондриалната неврогастроинтерстициална енцефалопатия- синдром MNGIE, първата митохондриална болест, която се лекува с този подход
- Синдромът на MNGIE се причинява от мутация със загуба на функция в ген, който кодира тимидин фосфорилаза. Еритроцитно-капсулиран тимидин фосфорилаза е показала предварителни биохимичен и клиничен успех при един пациент по изследователски протокол.

**Алогенна трансплантация на хематопоетични стволови клетки.**

- Алогенна трансплантация на хематопоетични стволови клетки- възстановява активността на тимидин фосфорилазата и намалява нивата на тимидин и дезоксиуридин в кръв и води до симптоматично подобрение при пациенти със синдром на MNGIE
- >50% смъртност след присаждане поради необходимата имunosупресия, която може допълнително да увреди митохондриите

**Генна терапия**

- Генни терапии, включително с тъканно-специфични адено асоциирани вируси
- Митохондриално насочени нуклеази, - доказано намаляват нивата на мутирала mtDNA in vitro и намаляват нивата на хетероплазмия в ооцити на бозайници
- Коригиране на хетероплазмата на зародишната линия- ефективна алтернатива за предотвратяване на предаването на митохондриални заболявания от майката причинени от дефекти на мтДНК
- Окончателното лечение на множество генетични заболявания- коригирането на мутация чрез експресиране на дивия тип ген в решаващи органи

**Лечение с малки молекули**

- Търсенето на малки молекули е основен компонент в разработването на лечения за митохондриални заболявания
- Промяната в митохондриалната функция може да играе ключова роля в патогенезата на заболявания като болестта на Паркинсон, болестта на Алцхаймер, амиотрофична латерална склероза, болестта на Хънтингдън и др.
- Метаболитните синдроми като затлъстяване, диабет и неалкохолно мастно чернодробно заболяване представляват мишени за митохондриални модификатори
- Малките молекули, които са предназначени за подобряване на първичното митохондриално заболяване, вероятно тяхната употреба няма да бъде ограничена до тези разстройства и трябва да бъде разглеждана в по-широк контекст на синдромите с митохондриално засягане
- 294 клинични проучвания за лечение на митохондриални болести

**Профилактика на митохондриалните заболявания**

- Митохондриалните заболявания са прогресиращи, все още без лечебна стратегия
- Лоша прогноза, особено при начало в детската възраст
- Профилактика при семействата с митохондриална болест
- Определянето на първичния генетичен дефект при пациента с митохондриална болест е много важно
- При мутация в ядрения геном вариантите ще бъдат подобни на всяко друго ядрено генетично заболяване. Това ще включва консултиране, пренатално тестване (биопсия на хорнион вили и амниоцентеза) и предимплантационна генетична диагностика
- Корекция на генетичния дефект в зародишната клетка или ембрионален стадий е опция, но в момента безопасността, ефикасността и етиката на използването на тези техники се обсъжда



**Заболявания с мутации в mtDNA**

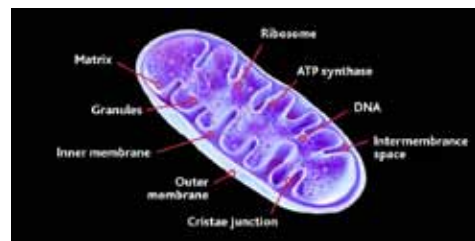
- Мутацията в мтДНК е наследена по майчина линия и има специфичен тип на унаследяване
- При жени с хетероплазмени мутации има значителна разлика в нивото на мутирала мтДНК в различни овоцити и по този начин резултатът при всяка бременността е несигурен
- Това подчертава значението както на поставянето на генетична диагноза, така и на експертното генетично консултиране
- Опциите, налични за жени след консултация, включват отказ от репродукция, осиновяване и донорство на яйцеклетки
- През последните години се появиха други възможности, включително пренатално изследване и преимплантационна генетична диагностика
- Преимплантационна генетична диагностика е подходящ само за жени, за които се очаква да произведат яйцеклетки с ниски нива на мутирала митохондриална ДНК

- Изключително важно при разработването на нови лечения е способността да се провеждат значими клинични изпитвания
- Ниската честота на първичните митохондриални нарушения влияе върху успешното провеждане на клинични изпитвания, дизайна и финансирането им
- Историческият недостиг на научни доказателства за естествената история (болестни симптоми, хетерогенност и прогресия) и подлежащите механизми на заболяването, освен липсата на клинично и регулаторно значими, стандартизирани мерки за оценка на резултатите, са признати за критични недостатъци при определяне на дизайна на клиничните изпитвания в тази област
- Използването на гена терапия за коригиране на нарушения на хетероплазмената мтДНК се разглежда като стратегия вече много по-близо до клиниката.
- В комбинация с иновативни нови IVF техники за предотвратяване на предаването на mtDNA трябва да даде нова надежда на семействата с митохондриална болест

**Изводи и бъдещи перспективи**

- Към днешна дата стратегиите за лечение са предимно базирани на симптомите, като се фокусират основно върху възстановителни или превантивни стратегии по време на епизоди на остра метаболитна декомпенсация поради физиологични стресови фактори (като дехидратация, треска, операция, сепсис)
- Множество клинични изпитвания, които претендират да разработват насочени лекарствени продукти за първични митохондриални заболявания
- Доказателствата за повечето фармакологични стратегии все още остават до голяма степен дискусабилни
- Само за идебенон има достатъчно научни доказателства за одобрение от FDA/EMA за митохондриална болест и тази употреба е само за остра загуба на зрение при LHON
- Разработването на нови лекарства е дълъг процес, но съществува възможност за използване на произведени вече лекарства да имат непосредствен ефект върху пациенти с митохондриална болест

**БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!**



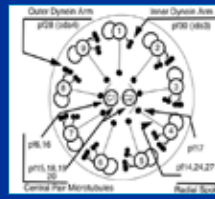
## СЪВРЕМЕННИ АСПЕКТИ НА “СИНДРОМА НА НЕПОДВИЖНИТЕ ЦИЛИИ”

Пенка Переновска

### Дефекти в структурата на цилиите



Външните динеснови “ръмчици” липсват или са къси фрагменти, вътрешните не се очертават, променено количество на дублетите микротръбички с транслокации



Primary ciliary dyskinesia. Cross-sectional electron micrograph with structural defects. The dynein arms are lacking from the axoneme, resulting in immotile cilia and sperm tails. (From Anderson, et al., 1986, p. 233)

### Първична цилиарна дискенезия (PCD)

- Първичната цилиарна дискенезия е орфанно заболяване от групата на цилиопатии,
- в основата на което лежи наследствен дефект в структурата на двигателните реснички на епитела на дихателната система и други подобни структури.
- На сайт ORPHA.NET в рубрика 198.0 – “болести на бронхите, не класифицирани в други рубрики”.
- Код по **OMIM # 242650**
- Честотата на заболяването по данни на различни автори варира от 1:15000 до 1:30 000;
- значително по-висока в изолирани популации
- популации, в които родственият брак е традиционен

### Първична цилиарна дискенезия (PCD)

- генетично обусловено заболяване
- Характеризира се с автозомно-рецесивен начин на унаследяване с **изразена генетична хетерогенност**.
- в уебсайта OMIM (244400; 242650) - повече от 30 генетични локуса,
- други механизми на унаследяване – автозомно-доминантен, доминантен X-свързан, други видове мутации
- ОКОЛО 50% от пациентите - **пълно обратно разположение на вътрешните органи**

Badano JL, Mizushima N, Beales PL, Katsaris N. The ciliopathies: an emerging class of human genetic disorders. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2006;7:125-148.

### Клетки с реснички или подобни структури

- на **много места в тялото** –
- Координирани движения -1,000 показания/мин
- 90% от праховите частици се елиминират за един час-»мукозен конвейър»
- ресничките участват в:
- мукоцилиарния клирънс, движението на гаметите,
- движението на цереброспиналната течност,
- сетивната рецепция, функционирането на бъбречния епител
- направляването на ляво-дясната асиметрия на органите при бозайници



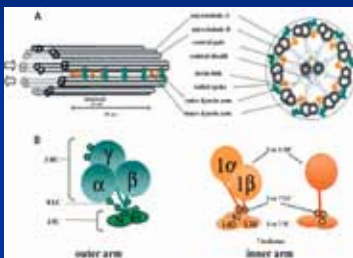
BR-епител, CS-чашовидни клетки, SV- базални клетки, CN- хорони, CA - кашляри

Ibanez-Tallon I, Heintz N, Omran H. To beat or not to beat: roles of cilia in development and disease. Hum. Mol. Genet., 2003; 2(11): 27-35.

### Описание на гените ,включени при PCD

Ген	Локус	Дефектна структура	Ексон Точно място	Основна мутация	Фенотип
DNAH5	5p15	ODA 79+1	Exons 34, 50, 63, 76, 77	c.10815delT	PCD+KS
DNAH1	9p21-p13	ODA 20	Exons 13, 16, 17	IVS1 +3insT	PCD+KS
DNAH11	7p15.3-21	Норма	82 Не известно	Не е известно	PCD+KS
TXNDC3	7p14.1	ODA 18	Не известно	Не е известно	KS
DNAH2	17q25.1	ODA 14	Не известно	Не е известно	PCD+KS
KTU	14q21.3	ODA+IDA 3	3 Не известно	Не е известно	PCD+KS
RPGR	Xp21.1	Вариабилно	25 Не известно	Не е известно	PCD + retinitis pigmentosa
OFD1	Xp22	Не известно	23 Не известно	Не е известно	PCD + изоставя не в НПП
RSPH9	6p21	CP 5	Ексон 5	c.801_803delGAA	PCD
RSPH4A	6q22	CP 6	Не е известно	Не е известно	PCD

### Двигателната ресничка е високоорганизиран органел



Схематична структура на аксонема на ресничка

основна функционална единица – **аксонема**, състои се от: **централна двойка микротубули**, свързани с централен мост, и **9 периферни двойки микротубули (9 + 2)**, периферните двойки микротубули (дублети) са свързани помежду си чрез **нексинни връзки и вътрешни и външни динеснови рамена**, а с централната двойка – чрез **радиални връзки**.

Kozlovskiy MR, Daniels LA, Davis SD, Zetterstrom MA, Leigh MW. Primary ciliary dyskinesia: recent advances in diagnosis, genetics, and classification of clinical entities. Am J Respir Crit Care Med. 2015; 191: 913-922.

### Първична цилиарна дискенезия

- **рекурентни и хронични инфекции на горните и долните дихателни пътища**,
- в **40–50%** от случаите се наблюдава и **огледално разположение на органите**
- с-м на Картагенер - честота 1/16000 новородени.
- Ранната диагноза е **важна**
- за запазване на белодробната функция,
- качеството и продължителността на живот

Kurkowiak M, Zickiewicz E, Witt M. Recent advances in primary ciliary dyskinesia genetics. J Med Genet. 2015; 52 (10): 1-9

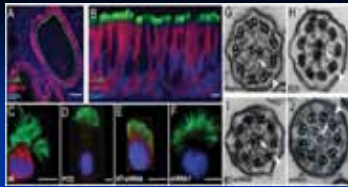
### Варианти на PCD

По-голямата част от идентифицираните гени свързани с автозомно-рецесивни варианти на PCD (DNAI1 и 2 DNAI2 и DNAH5 и DNAH11 и TXNDC3) кодират външната динейнова ръка (ODA). Мутации в гените **DNAI1** и **DNAH5** са отговорни за **38 % от всички случаи на PCD**. Само един ген (KTU) е необходим за цитоплазменото прегрупиране на аксонемалните динейни. Мутации в 2 гена RSPH9 и RSPH4A се свързва с пациенти с PCD с аномалии в централната микротубулна двойка.

Karkowiak M., Zwickiewicz E., Witt M. Recent advances in primary ciliary dyskinesia genetics. J Med Genet., 2015; 52 (10): 1-9

### КЛИНИЧНИ АСПЕКТИ НА PCD при деца

- Много деца изостават във физическото си развитие.
- При най-тежките случаи - „барабани палци“ и нокти, часовниково стъкло“.
- Тежестта на състоянието до голяма степен се определя от симптомите на **дихателна недостатъчност**.
- Много пациенти страдат от задух в покой или при леко физическо натоварване.
- Естеството и разпространението на бронхопулмоналните нарушения определят **тежестта на заболяването** и еволюцията на възпалителния процес



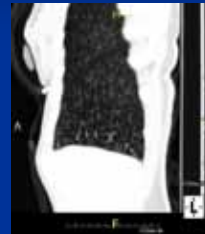
геномно сканиране - нов ген **LRRC6** (Leucine-Rich Repeat Containing Protein 6) с мутация.

В култура на тъканни клетки, взети от болни със синдром на Картагенер,

намерен **слабо изразен LRRC6**, което е довело до нарушения в строежа на ресничките и намаление на подвижността им.

Prevention Genetics. 2015, April 1. Primary ciliary dyskinesia (PCD) /anosmia cilia syndrome nextgen sequencing (NGS) panel.

### Първична цилиарна дискенезия (PCD)



Рентгенография на гръден кош

### Първична цилиарна дискенезия (PCD)

- **хронично ото-сино-пулмонално заболяване**, аномалии в разположението на органите и абнормна подвижност на сперматозоните.
- **Диагностиката** на PCD изисква:
  - наличие на характерен клиничен фенотип
  - и /или дефект в структурата на цилиите
  - или доказателство за абнормна цилиарна функция.

Shapiro A.J., Zarwala M.A., Ferlito T., Davis S.D., Sagel S.D., Dell S.D. et al. Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. Pediatr Pulmonol. 2016.

### КЛИНИЧНИ АСПЕКТИ НА PCD при деца

- **всички пациенти** - симптоми от страна на **ГАП**:
  - **хроничен ринит** (секреция от носа, епизодична болка в лицето и аносмия), при 18% от пациентите се открива **назална полипоза**.
  - **симптоми от страна на ушите** (рекурентен среден отит) - често срещано **усложнение**
  - анамнеза за **рецидивирани инфекции на ДДП**, с хронична влажна кашлица, слузесто-гнойна или гноевидна експекторация,
  - понякога със “свирене” и задух
  - **Диагнозата PCD често се забавя**,
  - **причината** - нетипични оплаквания (ринит, серозен среден отит, кашлица) - често при деца

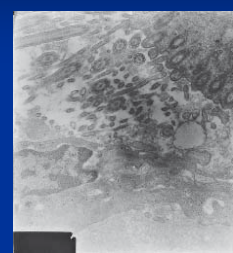
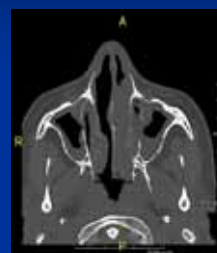
Djakow J., O'Callaghan C. Primary ciliary dyskinesia. Breathe 2014; 10: 122-133. DOI: 10.1183/20734755.007413.

### Цилиарна дисфункция

- **В основата на широк спектър заболявания:**
  - поликистоза на черния дроб
  - поликистоза на бъбреците,
  - биларна атрезия,
  - аномалии на централната нервна система, вкл. ретинопатия и хидроцефалия
- **ОПЛ, УНГ и педиатри** - да са нащрек за това заболяване и да преразгледат внимателно анамнезата
- **Важно!** Пациентите да се проследяват активно-и системно - с цел предотвратяване на бъдещо тежко белодробно увреждане.



### Първична цилиарна дискенезия (PCD)



Електронна микроскопия-мексиларен епите



### Бронхиектазии при PCD

- според Noone (2004) и Brown et al. (2008) до 8-годишна възраст се откриват **bronхиектазии при 50% от пациентите**, достигайки почти 100% сред възрастни пациенти 18,19
- има негативна асоциация между възрастта и загубата на FEV1 - годишен спад от 0.8%
- повечето от **възрастните** пациенти са хронично инфектирани с Pseudomonas aeruginosa
- 13 (27%) от 47 възрастни пациенти са с много **тежко** заболяване, с хронична дихателна недостатъчност и FEV1 около 40% от очакваното.
- кислородозависими и включени в листа за трансплантация или са получили **беододробна трансплантация**

ERS TASK FORCE  
Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children- 2009

### ERS TASK FORCE- 2009

#### Препоръки

- 1) Деца с **totalen situs inversus** да се изследват за PCD с подходящи тестове.  
Ниво на доказателство - **високо**; полза- **значима**; сила на препоръката- **силна**.
- 2) Деца с **церебрална вентрикуломегалия**, при липса на явна причина и при наличие на други белези, подсказващи PCD - да се изследват.  
Ниво на доказателство- **ниско**; полза - **малка**; сила на препоръката - **слаба**.
- 3). **Сиблинги** на пробандите - да се изследват за PCD.  
Ниво на доказателство - **високо**; полза - **значима**; сила на препоръката - **силна**.
- 4) Бебета с необясним **неонатален респираторен дистрес**, особено при наличие и на други белези за PCD - да се изследват.  
Ниво на доказателство - **високо**; полза - **значима**; сила на препоръката - **силна**.

ERS TASK FORCE- 2009

### Синдром на Картагенер- собствени наблюдения



Рентгенография на бял дроб



Фибробронхоскопия

### ERS TASK FORCE- 2009

#### Препоръки

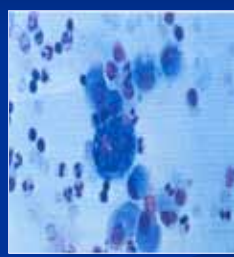
- 5) Деца с **хронична продуктивна кашлица**, **bronхиектазии от неясен произход** или **тежко засягане на горните дихателни пътища** - да се изследват за PCD след изключване на други по-чести заболявания.  
Ниво на доказателство- **експертно мнение**; полза- **значима**; сила на препоръката- **силна**.
- 6) **Мъже с неподвижни сперматозоиди** - да се изследват за PCD.  
Ниво на доказателство -**високо**; полза - **значима**; сила на препоръката- **силна**.
- 7) **Жени с рекурентни ектопични бременности** - да се изследват също, особено при наличие на допълнителни белези за PCD.  
Ниво на доказателство- **ниско**; полза- **малка**; сила на препоръката - **слаба**.

ERS TASK FORCE- 2009

### Бронхиектазии



Бронхограма



Цитология на БАЛТ – голям ендобронхит

### Скринингови тестове

- да **предхождат** анализа на цилиарната функция
- **Измерване на назалния азотен окис** -
- **нивата на назалния NO са много ниски при PCD**- не е диагностично за PCD, а **подсказващо** - високо или нормално ниво на назален NO - може да помогне в **изключването** на PCD -опити за стандартизиране на измерването на назален NO във всички възрастови групи
- **Захаринов тест** - груба оценка на мукоцилиарната функция - трудно приложим за пациенти под 12 годишна възраст. - **единственият широко достъпен скринингов тест и извън специализираните центрове.**
- **Мукоцилиарен клирънс** : - изследване на назалния и пулмоналния мукоцилиарен клирънс чрез **радиоактивно белязан аерозол**

ERS TASK FORCE- 2009

### Работната група на ERS по цилиарна дискинезия при децата



ERS TASK FORCE  
Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children- 2009

### ERS TASK FORCE- 2009

#### Анализ на цилиарната функция и структура

- **Анализ на модела на "биене" на ресничките**- чрез бавно-движеща се **повторяема видеокамера** или с **високо-скоростна дигитална камера / запис на 500 кадъра в секунда/** -
- при PCD всички цилии - **дискинетични** при повторение на забавен кадър.
- измерване на скоростта на "биене" на ресничките
- **Електронна микроскопия**- винаги при подозрение за диагнозата
- **Клетъчна култура** с редиференциация на цилиарния епител - високо специализиран метод
- Анализ на **локализацията на диенин протеина**
- **Генетичен анализ**- Работната група не го препоръчва като част от началното диагностично изследване



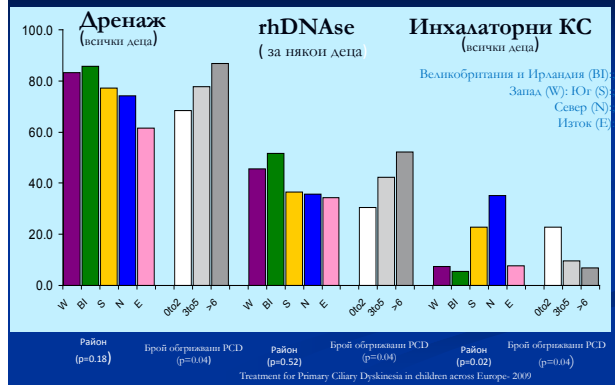
### Движение на ресничките

- Движението се извършва чрез плъзгането на дублетите
- Нормално движението се състои от 2 фази
- силен удар по посока на вертикалната ос
- меко връщане в първоначалното положение, което обикновено води до вълнообразен (камшикообразен) характер на движението.
- Честотата на цилиарните движения в тялото на човека е 10-15 Hz

Werner C, Onnebrink JG, Ommen H. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. Cilia, 2015; Jan 22; 4(1): 2. DOI: 10.1186/s13630-014-0011-8.

### Терапевтичен план на европейските деца с PCD

(логаритмична регресия, съобразно популацията n=185)



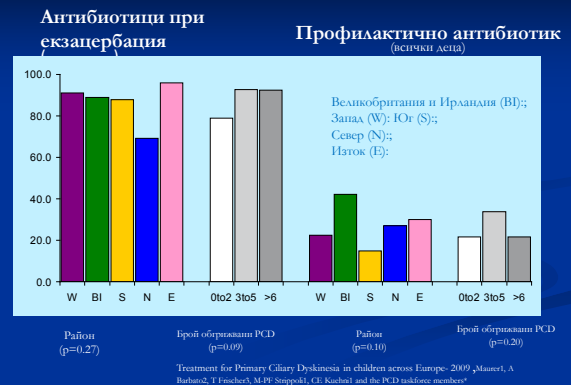
### Ресничест епител- норма



високо-скоростна дигитална камера

### Терапевтичен план на европейските деца с PCD

(логаритмична регресия, съобразно популацията n=185)



### Ресничест епител- PCD



шпални - дискинетични

### Диференциална диагноза

изисква изключване на широк спектър от заболявания

- вродени малформации на бронхопулмоналната система,
- муковисцидоза,
- имунодефицитни състояния,
- бронхиектазии,
- малформации на сърцето и кръвоносните съдове,
- други наследствени заболявания и синдроми (синдром на Уилямс-Кембъл и др.),
- бронхиална астма.

### ERS TASK FORCE- 2009 Препоръки- лечение

- 1) възможно най-рано да се започне лечение, за да предотврати влошаване на белодробната функция  
Ниво на доказателство- експертно мнение; полза - значима; сила на препоръката - силна.
- 2) За почистване на дихателните пътища при децата с PCD - комбинация от физиотерапия и физически упражнения.  
Ниво на доказателство - средно; полза - значима; сила на препоръката - силна.
- 3) Остри инфекции с H. influenzae, S. aureus, S.pneumoniae, P. aeruginosa и нетуберкулозни микобактерии - да се лекуват адекватно и навреме .  
полза - значима; сила на препоръката - силна.
- 4) Дълготрайна употреба на небулизирани антипсевдомонозни антибиотици при хронично инфектирани с P. Aeruginosa пациенти
- 5) N-ацетилцистенин не трябва да се използва.

### Профилактика

- Имунизациите срещу кокалош и морбили,
- широката употреба на антибиотици и
- подобрените условия на живот – намаляване на честотата, заболяемостта и смъртността от бронхиектазии.
- ранно лечение на RSV инфекцията
- подходящата терапия на пневмониите
- ежегодна противогрипна ваксинация, пневмококова ваксина еднократно (или повторно след 6 години при риск)
- всички пациенти с PCD - да са имунизирани по имунизационен календар

## НАУЧНА СЕСИЯ 4

- ▶ **Какво ново в дейността на Европейската референтна мрежа за редки болести на черния дроб (ERN RARE-LIVER) и Европейската асоциация за изучаване на черния дроб (EASL) през 2022 г.**  
**Л. Матева**
  
- ▶ **Нови хоризонти за лечение на остра чернодробна порфирия**  
**А. Иванова**
  
- ▶ **Синдром на късото черво в детска възраст – актуален поглед и терапевтичен подход**  
**М. Байчева**
  
- ▶ **Неонатална холестаза – трудна или лесна диагноза**  
**П. Хагжийски**

## КАКВО НОВО В ДЕЙНОСТТА НА ЕВРОПЕЙСКАТА РЕФЕРЕНТНА МРЕЖА ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ НА ЧЕРНИЯ ДРОБ (ERN RARE-LIVER) И ЕВРОПЕЙСКАТА АСОЦИАЦИЯ ЗА ИЗУЧАВАНЕ НА ЧЕРНИЯ ДРОБ (EASL) ПРЕЗ 2022 Г.

Люгмила Матева



### Европейска референтна мрежа за редки чернодробни заболявания (ERN RARE-LIVER)

- ERN RARE-LIVER е общоевропейска виртуална мрежа от центрове за високи постижения в клиничното управление на редки и сложните чернодробни болести, и тези със слабо разпространение при възрастни и деца <https://www.rare-liver.eu/>
  - ВИРТУАЛЕН КОНСУЛТАТИВЕН СЪВЕТ
    - медицински специалисти от различни сфери от експертни центрове в различни държави: високоспециализирани здравни екипи, основно хепатолози (гастроентеролози) за възрастни /педиатри, научни сътрудници със задълбочени специализирани познания в тази област
    - В тясно сътрудничество с пациентските организации

### Цел

- ✓ Подобряване на здравната помощ и познания (образование), научните изследвания (доказателства) при възрастни и деца с редки чернодробни заболявания в цяла Европа
  - Диагноза, лечение и грижа за пациентите
  - Разработване и разпространяване на насоки за поведение (консенсуси) и стандарти / стандартизиране на грижите за най-добри клинични практики
  - Осигуряване на достъп на европейските лекари до експертни знания
    - използвайки иновативни ИТ решения
  - Напредък на научните познания (доказателства)
  - Разработване и предоставяне на подходяща и висококачествена информация за пациентите
    - за тяхното заболяване или това на тяхното дете
    - да помогне да намерят специализиран център

### Групи заболявания обхванати от мрежата

1. Автоимунни чернодробни заболявания
2. Метаболитни, билиарна атрезия и други жлъчни/холестатични заболявания
3. Структурни чернодробни заболявания
4. Редки чернодробни заболявания при бременност
5. Редки причини за остра чернодробна недостатъчност; трансплантация

### 1. Автоимунни чернодробни заболявания

- Автоимунен хепатит (АИХ)
- Първичен билиарен холангит (ПБХ – ПБЦ)
- Склерозиращ холангит
  - Първичен склерозиращ холангит (ПСХ)
  - IgG4 свързан СХ
  - Други редки причини

### 2. Метаболитни, билиарна атрезия и други билиарни/холестатични заболявания

- Алфа-1 антитрипсинов дефицит
- Жлъчна атрезия
- Генетична (фамилна) холестатична болест
  - Синдром на Алажил, Криглер-Наяр, Дъбин-Джонсън, Ротор
  - Холелитиаза, асоциирана с ниски фосфолипиди
  - Нарушен метаболизъм на порфирины и хем
  - Прогресивна фамилна интрахепатална холестаза
- Болест на Уилсън

### 3. Структурни чернодробни заболявания

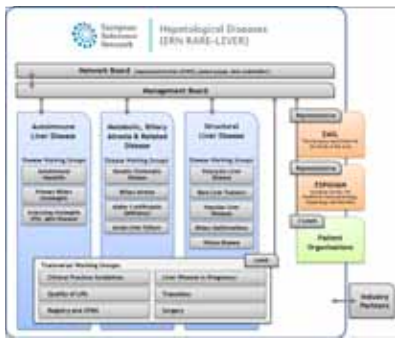
- Билиарни /холедохови малформации
  - Болест на Кароли, кисти
- Поликистозна чернодробна болест / конгенитална фиброза
- Редки чернодробни тумори
  - Фиброламеларен хепатоцелуларен карцином, Чернодробен епителоиден хемангиоендотелиом и ангиосарком; Интрахепатален холангиокарцином; Хепатобилиарни тумори със stem cell белези и смесени типове (ССА/НСС); Хепатобластом; Първичен чернодробен невроендокринен тумор
- Съдови чернодробни заболявания
  - Бъд-Киари синдром; Ранно появяваща се фамилна нециротина портална хипертония; Нодуларна регенеративна хиперплазия;

### 4. Чернодробно заболяване по време на бременност

- Остра стеатоза на бременността
- HELLP синдром
- Тежка ранна интрахепатална холестаза на бременността
- Бременност при жени с редки чернодробни заболявания; след трансплантация

### 5. Редки причини за остра чернодробна недостатъчност; Чернодробна трансплантация; Хирургия

### ERN RARE-LIVER - организационна структура



Структура: Съвет на мрежата и управителен съвет, с координатор

Оперативната част на мрежата се поддържа в категориите заболявания Всяка категория се ръководи от клинична комисия - експерти от здравните специалисти и пациенти (ePAG)

В тясно сътрудничество с European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) и EASL

Партньори от индустрията

Клинична система за управление на пациенти (CPMS), Регистър; Управление на проекти  
Качество на живот, Насоки за клинична практика;

### Пациентски форум



✓ Подобряването на грижите за пациентите с участието на пациента е неразделна част от управлението на мрежата

- Европейска група за застъпничество на пациенти (ePAG) на ERN RARE-LIVER (2-ма за всяка категория заболявания)

2022

- Активен обмен на информация, съвместна работа по проекти
- Оптимизиране на преходните грижи (дете-възрастен) - пътица за непрекъснатост на грижите от дете до възрастен във всички ERN центрове
- Участие в разработването на информация за пациентите според най-добрите практики в Европа (на съответния роден език)
- Идентифицират неудовлетворените нужди



✓ twitter @ERN\_RARE\_LIVER

University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Germany  
координатор на ERN RARE-LIVER



Das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE),  
Representatives of the hepatology societies (EASL & ESPGHAN)  
Система за клинично управление на пациента CPMS.rareliver@uke.de

### Наука и образование (обучение)

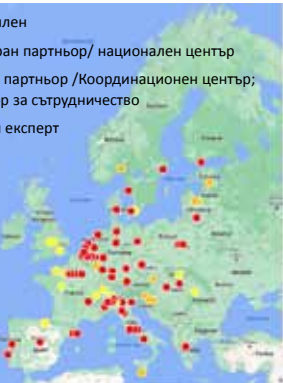
2022 Информираност COVID 19 актуална информация  
ILF-EASL + ERN RARE-LIVER от март 2020



### Членове

Принадлежност към ERN:

- Пълн член
- Асоцииран партньор/ национален център
- Свързан партньор /Координационен център;
- Партньор за сътрудничество
- Външен експерт



1. Пълноправно членство (53)
2. Асоциирано партньорство (10-14)
3. Съвместно партньорство за сътрудничество (14)
4. Статут на външен експерт

Държави-членки на ЕС, които нямат представителство от член в ERN, могат да участват като „асоциирани национални центрове“ или „координационни центрове“.

### ERN RARE-LIVER – EASL активности 2022

16 webinars

Topic	East date	West date
PSC Therapy	10-11 March	10-11 March
Chronic liver disease	17-18 March	17-18 March
Primary biliary cholangitis	24-25 March	24-25 March
Primary sclerosing cholangitis	31 March - 1 April	31 March - 1 April
Autoimmune liver disease	7-8 April	7-8 April
Alcohol associated liver disease	14-15 April	14-15 April
Non-alcoholic fatty liver disease	21-22 April	21-22 April
Chronic liver disease	28-29 April	28-29 April
Primary biliary cholangitis	5-6 May	5-6 May
Primary sclerosing cholangitis	12-13 May	12-13 May
Autoimmune liver disease	19-20 May	19-20 May
Alcohol associated liver disease	26-27 May	26-27 May
Non-alcoholic fatty liver disease	2-3 June	2-3 June
Chronic liver disease	9-10 June	9-10 June
Primary biliary cholangitis	16-17 June	16-17 June
Primary sclerosing cholangitis	23-24 June	23-24 June
Autoimmune liver disease	30 June - 1 July	30 June - 1 July
Alcohol associated liver disease	7-8 July	7-8 July
Non-alcoholic fatty liver disease	14-15 July	14-15 July
Chronic liver disease	21-22 July	21-22 July
Primary biliary cholangitis	28-29 July	28-29 July
Primary sclerosing cholangitis	4-5 August	4-5 August
Autoimmune liver disease	11-12 August	11-12 August
Alcohol associated liver disease	18-19 August	18-19 August
Non-alcoholic fatty liver disease	25-26 August	25-26 August
Chronic liver disease	1-2 September	1-2 September
Primary biliary cholangitis	8-9 September	8-9 September
Primary sclerosing cholangitis	15-16 September	15-16 September
Autoimmune liver disease	22-23 September	22-23 September
Alcohol associated liver disease	29-30 September	29-30 September
Non-alcoholic fatty liver disease	6-7 October	6-7 October
Chronic liver disease	13-14 October	13-14 October
Primary biliary cholangitis	20-21 October	20-21 October
Primary sclerosing cholangitis	27-28 October	27-28 October
Autoimmune liver disease	3-4 November	3-4 November
Alcohol associated liver disease	10-11 November	10-11 November
Non-alcoholic fatty liver disease	17-18 November	17-18 November
Chronic liver disease	24-25 November	24-25 November
Primary biliary cholangitis	1-2 December	1-2 December
Primary sclerosing cholangitis	8-9 December	8-9 December
Autoimmune liver disease	15-16 December	15-16 December
Alcohol associated liver disease	22-23 December	22-23 December
Non-alcoholic fatty liver disease	29-30 December	29-30 December



Насоки и път за реализиране на грижите на пациента



2022

- ✓ Систематично разработване и актуализиране на насоките за клинична помощ за всички заболявания, и пътицата за реализирането им/стандарт; отчетане на резултатите и непрекъснато подобряване на практиката
- ✓ Голяма активност, вкл. COVID 19
- Междучентрово обсъждане на сложни клинични случаи и други въпроси (модел „Теле-борд -панел“)
- Европейска мрежа на пациенти (Европейската група за застъпничество на пациенти)
- ✓ Обширна академична програма - обучение на лекари и пациенти, вкл.следващото поколение подготвени лекари; научноизследователската и развойна дейност



### EASL studio 2022

- ✓ Февруари - месец на редките чернодробни заболявания
- **EASL studio фокус:** нови терапевтични възможности при наследствените холестатични с-ми - прогресивна фамилна интрахепатална холестаза (PFIC)
- Дискусиите обхвалят:
  - Клинична изява; Съвременни терапевтични възможности
  - Въвеждането на IBAT/ASBT инхибитори и тяхното въздействие
  - Клинични проучвания; Лекарства сираци, одобрени за PFIC
  - Интервю с представител на EMA по програмата за лекарства сираци
- ILC 2022



## Нови данни, диагностични и терапевтични тенденции

ILC 2022

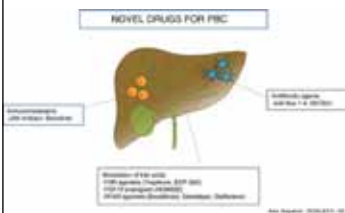
### ERN RARE-LIVER – ESPGHAN активности 2022



### ILC 2022 -БУ

- Нито една от специфичните ATR7B мутации, нито чернодробни нива на Cu, сами по себе си, обясняват разнообразните клинични изяви на БУ
- Нови молекулярни проучвания – фенотипни различия
- Клинични и експериментални данни
  - разкриват приноса на непаренхимни чернодробни клетки и някои извънчернодробни клетки за чернодробния фенотип и
  - Доказват дисрегулация на ядрените рецептори (NR), епигенетични модификации и митохондриална дисфункция като важни отличителни белези в патогенезата на БУ
- 3 научни симпозиума
  - Чернодробна изява и особености, вкл. деца
  - Неврологични и психиатрични прояви
  - Същност, съвременна диагноза лечение

### ILC 2022

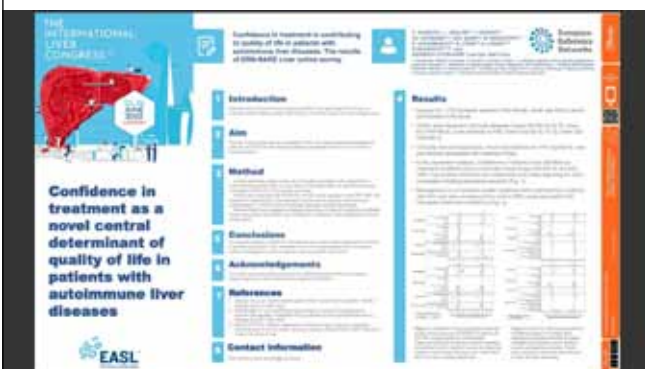


- Belcesiran, siRNA
- за лечение на чернодробно заболяване, свързано с дефицит на алфа-1 антитрипсин (AATLD), фаза 2

### ILC 2022 -БУ

- Нова методология за откриване и количествено определяне на офталмологични признаци на БУ
  - Оптична кохерентна томография на преден сегмент за откриване и количествено определяне на пръстена на Kayser Fleischer
- Нови възможности за изобразяване на мозъка - ранно откриване на неврологични промени
  - MR спектроскопия на мозъка
- Потенциално нова диагностична методология от кръвни проби, които могат да бъдат приложими за скрининг на новородени и диагностика на заболяване при възрастни
  - Течна хроматография; Масспектрометрия за количествено определяне на протеин ATR7B в изсушена кръв (потенциален инструмент за скрининг)
- Има обещаващ напредък в по-точното измерване на несвързаната с церулоплазмин мед и обменямата мед в кръвообращението - потенциал при наблюдението и индивидуализираното лечение, и вероятно роля за диагноза в бъдеще
  - Динамичен РЕТ анализ с меден-64 хлорид, откриващ повишено натрупване и намален клирънс на мед от черния дроб
  - Относително обменяема мед, съотношение на Cu:ЕХС към общата серумна мед

### ILC 2022



### ILC 2022 - БУ

- ✓ Нови терапевтични стратегии за подобряване на придържането и резултатите с наличните в момента терапии
  - Еднократно дневно дозиране на триентин - (2 и 4) - по-добро придържане към терапията
  - Цинковите соли с променливи съединения (вкл. глюконат и пиколинат) имат сравнима ефикасност с цинков ацетат; недостатъчна ефективност, приложими само в отделни случаи
- ✓ Нови терапевтични направления
  - Бис-холин тетрамолибдат с предимство за неврологично подобрение
  - Метанобактин с мощен афинитет към медта - обещаващи експериментални резултати за превенция на причинено от мед митохондриално увреждане на хепатоцити и подобрение на хистологията
  - Генна терапия: Адено-асоциран вектори, кодиращ човешка ATR7B /протеин miniATR7B комплементарна ДНК в хепатоцитите на миши модел на WD – адекватна експресия на ATR7B с намаляване на чернодробната мед и предотвратяване на чернодробно увреждане
  - Клетъчна терапия: Трансплантация на нормални хепатоцити - превенция на фулминантен хепатит, намалено възпаление и повишена краткосрочна преживяемост при пълхов модел на WD

### Препоръки за поведение при хемохроматоза

EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. [European Association for the Study of the Liver](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.03.033); May 31, 2022; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.03.033>

### Проект „Регенеративна хепатология“ ILF-EASL

5% БИО-ИНЖИНИЕРНА МАСА ЧЕРЕН ЧЕРЕН  
- за „имплантируема чернодробна тъкан“ за лечение на наследствени чернодробни метаболитни нарушения

БИО-ИНЖИНИЕРНИ ЖЛЪЧНИ КАНАЛИ за да се използват при чернодробна трансплантация и вродени жлъчни заболявания

30% БИО-ИНЖИНИЕРНА МАСА ЧЕРЕН ЧЕРЕН  
- за трансплантация при пациенти с остра или хронична чернодробна недостатъчност

### Препоръки за поведение при хемохроматоза

EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. [European Association for the Study of the Liver](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.03.033); May 31, 2022; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.03.033>

## Заклучение

- Пациентите с рядко чернодробно заболяване заслужават достъп до най-доброто здравеопазване, независимо от географското им местоположение

ERN RARE-LIVER

### Препоръки за поведение



### РЕЗУЛТАТИ: НИВА НА ALA В УРИНАТА ВЪВ ВРЕМЕТО

В групите с кръстосано плацебо-гивосиран и продължително лечение с гивосиран, лечението с гивосиран води до продължително понижаване на средните нива на ALA до почти нормални на 36-ия месец

OLE данни за групи: \*гивосиран 1.25 mg/kg и 2.5 mg/kg с обидане; \*\*гивосиран 1.25 mg/kg и 2.5 mg/kg с продължително лечение; \*\*\*гивосиран 1.25 mg/kg и 2.5 mg/kg с продължително лечение и плацебо с обидане

AAR, стартер период на атака; ALA,  $\delta$ -аминолевулинова киселина; ALAS1,  $\delta$ -аминолевулинова киселина синтаза 1; OLE, дълго време; OLE, открито разширение; PBG, порфириноген; Pcs, плацебо

Дейвид Дъ. Купър, Хариет Л. Бенковски и др. Ефективност и безопасност на Гивосиран при пациенти с остра чернодробна порфирия. 36-месечни резултати от фаза 3 рандомизирано клинично изпитване ENVISION. Представено на годишната среща на Американското дружество по неврология за 2021 г., 11-14 декември 2021 г.

### РЕЗУЛТАТИ: НЕЖЕЛАНИ СЪБИТИЯ (Adverse Events – AE) <sup>a</sup>

Patients with 11 Events, n (%) <sup>b</sup>	Placebo/Extension (n=61)	Givosiran/Extension (n=61)	All Patients With Reported Discontinuation (n=61)
AE	44 (72)	47 (78)	91 (87)
SAE <sup>c</sup>	17 (27)	20 (32)	37 (36)
Severe AE	18 (29)	17 (28)	35 (37)
AE leading to treatment discontinuation	4 (6)	3 (4)	6 (6)
AE leading to study withdrawal	2 (4)	2 (4)	4 (4)
Death	0	1 (2)	1 (1)

<sup>a</sup> The most common treatment-related AEs were injection-site reactions (32% [30/94] patients), nausea (21% [20/94]) and fatigue (14% [13/94])

<sup>b</sup> SAEs reported in ≥2% of patients included pulmonary embolism, blood homocysteine increased, COVID-19 pneumonia, CKD, device breakage, and UTI (each occurred in 2 patients, except for pulmonary embolism, which occurred in 4 patients)

<sup>c</sup> Hepatic AEs were reported in 13 (19%) patients; all were mild to moderate in severity

<sup>d</sup> Renal AEs (mostly increased blood creatinine and/or decreased eGFR) were reported in 21 (22%) patients; some led to treatment discontinuation

Дейвид Дъ. Купър, Хариет Л. Бенковски и др. Ефективност и безопасност на Гивосиран при пациенти с остра чернодробна порфирия. 36-месечни резултати от фаза 3 рандомизирано клинично изпитване ENVISION. Представено на годишната среща на Американското дружество по неврология за 2021 г., 11-14 декември 2021 г.

### РЕЗУЛТАТИ: PBG НИВА ВЪВ ВРЕМЕТО

В групите с кръстосано лечение с плацебо-гивосиран и продължително лечение с гивосиран, лечението с гивосиран води до продължително понижаване на нивата на PBG с > 90% на месец 36

OLE данни за групи: \*гивосиран 1.25 mg/kg и 2.5 mg/kg с обидане; \*\*гивосиран 1.25 mg/kg и 2.5 mg/kg с продължително лечение; \*\*\*гивосиран 1.25 mg/kg и 2.5 mg/kg с продължително лечение и плацебо с обидане

AAR, стартер период на атака; ALA,  $\delta$ -аминолевулинова киселина; ALAS1,  $\delta$ -аминолевулинова киселина синтаза 1; OLE, дълго време; OLE, открито разширение; PBG, порфириноген; Pcs, плацебо

Дейвид Дъ. Купър, Хариет Л. Бенковски и др. Ефективност и безопасност на Гивосиран при пациенти с остра чернодробна порфирия. 36-месечни резултати от фаза 3 рандомизирано клинично изпитване ENVISION. Представено на годишната среща на Американското дружество по неврология за 2021 г., 11-14 декември 2021 г.

### ИЗВОДИ

- 36-месечният анализ на ENVISION допълнително потвърждава, че дългосрочното дозирание с Givosiran осигурява продължителна и непрекъсната полза за пациентите с АНР
- Дългосрочната употреба на Givosiran демонстрира траен отговор с ефективност в а широк диапазон от клинични параметри по време на OLE (open label extension) периода – 86% и 92% от пациентите в непрекъснатите кръстосани групи на гивосиран и плацебо, съответно са били без атака през месеците 33–36
- Анализът показва трайно намаляване на нивата на AAR, ALA и PBG и употребата на хемин и допълнителни подобрения във физическото функциониране и QOL (качество на живот)
- По-голямата част от нежеланите реакции са били леки или умерени по тежест
- Най-често срещаните нежелани реакции, свързани с лечението (≥10%), са реакции на мястото на инжектиране, гадене и умора

Дейвид Дъ. Купър, Хариет Л. Бенковски и др. Ефективност и безопасност на Гивосиран при пациенти с остра чернодробна порфирия. 36-месечни резултати от фаза 3 рандомизирано клинично изпитване ENVISION. Представено на годишната среща на Американското дружество по неврология за 2021 г., 11-14 декември 2021 г.

### РЕЗУЛТАТИ: КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ

With givosiran, patients experienced improvements in QOL, as reflected in SF-12 PCS scores and EQ-VAS scores

OLE данни за групи: \*гивосиран 1.25 mg/kg и 2.5 mg/kg с обидане; \*\*гивосиран 1.25 mg/kg и 2.5 mg/kg с продължително лечение; \*\*\*гивосиран 1.25 mg/kg и 2.5 mg/kg с продължително лечение и плацебо с обидане

AAR, стартер период на атака; ALA,  $\delta$ -аминолевулинова киселина; ALAS1,  $\delta$ -аминолевулинова киселина синтаза 1; OLE, дълго време; OLE, открито разширение; PBG, порфириноген; Pcs, плацебо

Дейвид Дъ. Купър, Хариет Л. Бенковски и др. Ефективност и безопасност на Гивосиран при пациенти с остра чернодробна порфирия. 36-месечни резултати от фаза 3 рандомизирано клинично изпитване ENVISION. Представено на годишната среща на Американското дружество по неврология за 2021 г., 11-14 декември 2021 г.

### Лечение на тежка остра чернодробна порфирия Резюме

- Дори днес диагностицирането на АНР е силно забавено. Това увеличава риска от тежки пристъпи и вероятно също риска от установяване на повтарящи се остри пристъпи.
- Когато диагнозата бъде потвърдена, лечението трябва да започне под наблюдението на медицински специалист с опит в лечението на порфирия в сътрудничество с експертен център по порфирия.
- Към днешна дата Givosiran, инхибиторът на ALAS1 siRNA, е одобрен за лечение на АНР при възрастни и юноши и показва интересни резултати при намаляване на годишните нива на атака и подобряване на резултатите за болка.
- Въпроси, на които трябва да се отговори:
  - ✓ Продължителност на лечението?
  - ✓ Може ли/трябва ли гивосиран да се прилага индивидуално в зависимост от резултата от лечението?
  - ✓ Как трябва да наблюдаваме лечението?

Дейвид Дъ. Купър, Хариет Л. Бенковски и др. Ефективност и безопасност на Гивосиран при пациенти с остра чернодробна порфирия. 36-месечни резултати от фаза 3 рандомизирано клинично изпитване ENVISION. Представено на годишната среща на Американското дружество по неврология за 2021 г., 11-14 декември 2021 г.



# СИНДРОМ НА КЪСОТО ЧЕРВО В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ – АКТУАЛЕН ПОГЛЕД И ТЕРАПЕВТИЧЕН ПОДХОД

Мила Байчева

## ИНТЕСТИНАЛНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

➢ Състояние на **зависимост от парентерално (венозно) хранене (ПХ) за поддържане на минималните нужди от енергия и течности, необходими за растежа и развитието**

- Рядко заболяване, животозастрашаващо, необратимо при някои пациенти
- Причина за необходимост от **дългосрочно ПХ** при различни заболявания:
  - ✦ синдром на късото черво (СКЧ)
  - ✦ вродени ентероцитни дефекти/ентеропатии
  - ✦ тежки нарушения на чревния мотилитет (тотална/субтотална аганглиоза, хронична интестинална псевдообструкция)

Duro D et al. *JPGN* 2008; 47:533–536  
Goulet O, Ruemmele F. *Gastroenterology* 2006;130:516–528

## ИНТЕСТИНАЛНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

- Ключовата роля на **ПАРЕНТЕРАЛНОТО ХРАНЕНЕ**
- Нови възможности за лечение на редките ентеропатии и резецираното черво
- Домашно парентерално хранене – качество на живот
- Нови терапевтични стратегии – GLP-2, подобрена прогноза на мултивисцерална трансплантация

➢ **МУЛТИДИСЦИПЛИНАРЕН ЕКИП**

## СИНДРОМ НА КЪСОТО ЧЕРВО

➢ **Комплексно заболяване, най-честата причина за продължителна интестинална недостатъчност в детска възраст, резултат на хирургична резекция или вродено заболяване със засягане на значителна част от тънкото черво**

- Честота 3-4 на 1 млн. души, рядко заболяване
- Характеризира се с множествени увреждания на нормалната чревна анатомия и физиология, което води до хранителни, метаболитни и инфекциозни нарушения
- Остатъчното черво след резекция в повечето случаи определя степента на малабсорбция и необходимостта от специализирано ентерално и/или парентерално хранене

Duro D et al. *JPGN* 2008; 47:533–536

## ЕТИОЛОГИЯ

Пренатални	Неонатални	Постнатални
Вродена интестинална атрезия	Волвулус	Волвулус (малротация, тумори, други)
Волвулус на тънкото черво, малротация	Некротизиращ ентероколит	Усложнена инвагинация
Сегментен волвулус (омфаломезентериален канал или интра-абдоминални връзки)	Артериална тромбоза	Съдови тромбози
Дефекти на коремната стена	Венозна тромбоза	Възпалителни чревни заболявания
Гастросклизис → Омфалоцеле		Посттравматична резекция
Болест на Hirschsprung		Съдови тумори и други

Goulet O, Ruemmele F. *Gastroenterology* 2006;130:516–528

## СИНДРОМ НА КЪСОТО ЧЕРВО

Продължителен и често неопределен период на необходимост от ПХ и централен венозен път



Публикувано със съгласие



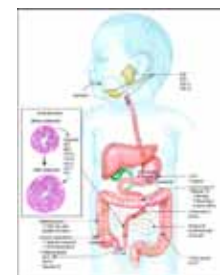
## ИНТЕСТИНАЛНА АДАПТАЦИЯ

- Интестиналният адаптивен отговор при резекция е комплексен**
  - Включва капацитета за **структурни и физиологични настройки**, позволяващи на пациентите с късо черво и интестинална недостатъчност да растат и се развиват, докато са на ентерално хранене: **хиперплазия на мукозния епител, елонгация на криптите и вилите (вкл. в колона), тънкочревна дилатация**
- Предиктори за успешна адаптация** са възраст, етиология, водеща до СКЧ, дължина на резецирания участък, липсата на илео-цекална клапа и/или колон, адаптивен потенциал на съхраненото черво, бактериален свръхрастеж в тънкото черво
- Ранното започване на ентерално хранене постоперативно и вида му, също е свързано с процеса на адаптация**
- **Осигуряване на оптимален растеж – ПХ**

Duro D et al. *JPGN* 2008; 47:533–536  
Собствен опит на автора

## ИНТЕСТИНАЛНА АДАПТАЦИЯ

- Ентерално хранене** – директна стимулация на хиперпластичния процес, стимулиране секрецията на трофични хормони, както и продукцията на гастроинтестинални секрети, които са трофични за тънкото черво
- Нутриенти, стимулиращи адаптацията** – хидролизирани казеин, дълговерижни триглицериди, есенциални мастни киселини, късоверижни мастни киселини, фибри, глутамин
- Хормони** – ентоероглюкагон, глюкагон-подобен пептид 2 (GLP-2), гастрин, невротензин, секретин, холецистокинин, епидермален растежен фактор, IGF-I, пептид YY, лептин
- Интрацелуларна регулация** на клетъчната пролиферация и диференциация



Goulet O, Ruemmele F. *Gastroenterology* 2006;130:516–528  
Navarro F et al. *NeoReviews* 2009, 10 (7) e330–e338

## СИНДРОМ НА КЪСОТО ЧЕРВО

- Прогноза – значително подобрена
  - оптимизиране на ПХ, разтворите и техниките на прилагане, ЦВК
  - въвеждане на формули за ентéralно хранене (елементни, полу-елементни, полимерни) и прилагане на трофични фактори
  - хирургично лечение, запазване на илеоцекалната клапа:
    - бариера за бактериална инвазия от колона → бактериален свръхрастез
    - регулира излизането на течности и хранителни вещества от илеума
- Терапевтични таргети
  - да се потенцират процесите на интестинална адаптация
  - да се подпомогне възстановяването на чревните функции
  - хранителни режими за поддържане на нормални растеж и развитие
  - да се постигне ентéralна автономия (спиране на ПХ)

## ПАРЕНТЕРАЛНО ХРАНЕНЕ

- Директно вливане на нутриенти в кръвотока
  - Тотално или частично парентерално хранене
  - Периферен (рядко, при ПХ <3 седмици) или централен венозен път
  - Поддържа растежа, осигурява качество на живот
- !Инвазивно, свързано с редица рискове
- Не е показано дългосрочно при пациенти с адекватна тънчочревна функция, при които е възможно поддържане на ентéralно хранене, вкл. с назогастрална сонда или гастростома

## ДЕТСКА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ СБАЛДБ "Проф. Иван Митев" гр. София

Дългогодишен център за диагностика и лечение на деца с интестинална недостатъчност

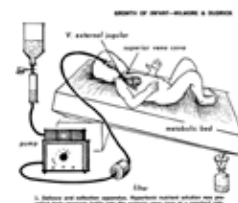
- Оценка на физическото развитие, растежа и хранителния статус на деца 0-18 години след чревна резекция, при редки ентэропатии и мотилитетни заболявания
- Оптимизиране на хранителния режим постоперативно
- Дългосрочно парентерално хранене и оптимално орално/ентэрално хранене
- Домашно парентерално хранене
  - Колaborация с Клиника по детска хирургия УМБАЛСМ „Пирогов“
  - Международно сътрудничество – Великобритания, Германия, Франция, САЩ

## ПАРЕНТЕРАЛНО ХРАНЕНЕ

Preliminary Communication

### Growth and Development of an Infant Receiving All Nutrients Exclusively by Vein

Dudrick D, Wilmore DW, and Steigler J, *Pediatrics*, 1968



An infant weighing 2,500 gm (5 lb 10 oz) with absence of the small intestine (the portion of the gut in which 95% of the nutrient absorption) and partial absence of the small intestine (approximately 1,000 gm of the digestive organs) was treated postoperatively. A 20% solution containing all essential amino acids, vitamins, and minerals was administered intravenously. The infant received 100 kcal/day. The infant's growth and development are reported.

Wilmore and Dudrick (1968) публикуват за първи път успешно ТПХ при кърмаче

Dudrick SJ, Wilmore DW et al. *Nutrition classics*. 1968 *Surgery*, 64

## ТЕРАПЕВТИЧЕН ПОДХОД

- Тотално парентерално хранене (ТПХ) в ранния постоперативен период
- Корекция на водно-електролитните нарушения, транзиторен илеус
- Внос на хранителни вещества, микроелементи, витамини и водно-електролитни разтвори
- Ентэрално хранене, опити за спиране на ПХ!
- Достигане на ентэрална автономия с помощта на GLP-2 при добра интестинална адаптация и оптимизиран ентэрален внос
- Хирургично лечение, трансплантация – при наличие на усложнения

## ПАРЕНТЕРАЛНО ХРАНЕНЕ

- ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN
- Guidelines on pediatric parenteral nutrition

➢ CLINICAL NUTRITION  
December 2018, Volume 37, Issue 6



## ЕНТЕРАЛНО ХРАНЕНЕ

- Оралното хранене спомага за превенция на отказа от храна, който развиват хранените парентерално кърмачета
- При невъзможност – НГС, гастростома
- Стимулира чревната адаптация, съкращаването на жлъчния мехур и интестиналната секреция, защитава черния дроб
- Протеини: кърма, пълноценна формула, хидролизат, аминокиселинни формули
- LCT: трофичен ефект, източник на незаменими мастни киселини, трудно се абсорбират при липса на жлъчни соли
- MCT: жлъчните соли не са необходими за абсорбцията, защита на черния дроб, по-висок осмолалитет



## ЕНЕРГИЯ

- За изчисляване на енергийния разход, т. нар. total/resting energy expenditure (TEE/REE) – уравнение по Schofield за телото; особености при недоносени новородени
  - Общите парентерални нужди от енергия за стабилни пациенти могат да се изчислят от REE с добавяне на константи за физическа активност, растеж (catch-up growth), отчитане тежестта на заболяването; при малнутриция може да се използва индиректна калориметрия
  - Енергийните потребности след остра фаза на тежко заболяване могат да бъдат основани на REE, като се увеличават с ~1.3 пъти за осигуряване на оптимален растеж
- Спиране на ПХ за 1 седмица при критични пациенти и осигуряване внос на микроелементи

### АМИНОКИСЕЛИНИ

- При недоносени новородени АК трябва да се включат от първи постнатален ден – поне 1.5 g/kg/d за достигане на анаболно състояние
- След втори ден 2.5-3.5 g/kg/d заедно с непротеинов енергиен внос >65 kcal/kg/d и адекватен внос на микроелементи
- При стабилни пациенти минимален внос 1.5 g/kg/d за избягване на негативен азотен баланс, но максимално 3.0 g/kg/d
- При кърмачета и деца минимален внос на АК 1.0 g/kg/d за избягване на негативен баланс до 2.0 g/kg/d
- Спиране на ПХ за 1 седмица при критични пациенти и осигуряване внос на микроелементи

### ЛИПИДИ

- Основен компонент на ПХ; при недоносени новородени могат да бъдат започнати веднага след раждането и не по-късно от ден 2; при липса на ентэрално хранене могат да бъдат включени със започването на ПХ; при новородени не повече от 4 g/kg/day; при деца максимум 3 g/kg/day.
- За предотвратяване на дефицит на есенциални мастни киселини при недоносени новородени да се включи минимум линоленова киселина от 0.25 g/kg/day, а при доносени новородени и деца 0.1 g/kg/day.
- Вид на липидите емулсии – при новородени и деца на краткосрочно ПХ – соеви липиди са възможни. При ПХ повече от няколко дни чисти соеви липиди не трябва да се използват – съставни липиди, fish oil, smof lipids, 20% разтвори; циклично при по-големите
- При критични пациенти да продължат; при сепсис – по-често мониториране на плазмените ТГ; дори да се спрат - есенциални МК !, тромбоцитопения, липиден профил, ТГ

### ВИДОВЕ ЛИПИДНИ РАЗТВОРИ

#### SMOF

Soybean oil – съдържа есенциални мастни киселини (до 20%)  
 Medium chain triglycerides – доставят бърза енергия, не се отлагат в черния дроб  
 Olive oil – по-малка склонност за пероксидация в сравнение с полиненаситените мастни киселини (благоприятен ефект върху холестероловата регулация)  
 Fish oil – инхибира индукцията на възпалителни гени, ↓ цитокиновото освобождаване

Olive oil/ Soybean oil – 80/20%

Fish oil – при чернодробно увреждане (за кратък период!)

### ВЪГЛЕХИДРАТИ

- Глюкоза – съобразено с баланса на енергийни нужди и риска от прехранване, глюкозно натоварване (остро състояние, стабилен пациент/растеж); ексцесивен глюкозен внос – хипергликемия, увеличена липогенеза и отлагане на липиди, чернодробно увреждане
- Новородени – по дни 4-8 mg/kg per min с постепенно увеличаване до 12

	Acute phase	Stable phase	Recovery phase
28 d–10 kg	2–4 (2.9–5.8)	4–6 (5.8–8.6)	6–10 (8.6–14)
11–30 kg	1.5–2.5 (3.6–2.9)	2–4 (2.8–5.8)	3–6 (4.3–8.6)
31–45 kg	1–1.5 (1.4–2.2)	1.5–3 (2.2–4.3)	3–4 (4.3–5.8)
> 45 kg	0.5–1 (0.7–1.4)	1–2 (1.4–2.9)	2–3 (2.9–4.3)

### ТЕЧНОСТИ И ЕЛЕКТРОЛИТИ (Na, K)

	Обмен внос (ml/kg/24h) *	Електролити
Доносено новородено след 2-ия месец	120–150 (180)	Na+ 2.0–3.0 mmol/kg/24h K+ 1.0–3.0 mmol/kg/24h
1–2 г.	80–120 (150)	
3–5 г.	80–100	Na+ 1.0–3.0 mmol/kg/24h
6–12 г.	60–80	K+ 1.0–3.0 mmol/kg/24h
13–18 г.	50–70	

Ежедневно мониториране на серумни електролити и тегло/баланс в първата седмица

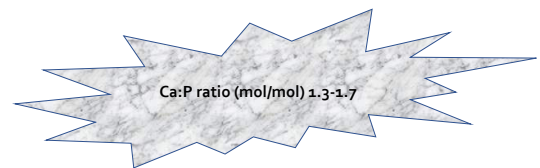
\* ЕхоКГ при кърмачета

### ЖЕЛЯЗО, МИНЕРАЛИ И МИКРОЕЛЕМЕНТИ

- >3 седмици ПХ → да се започне **суплементация с желязо** (при краткосрочно ПХ не е необходимо); ! **риск от натоварване с желязо** – мониториране, серумен феритин
- 50–100 µg/kg/24h, до 200 µg/kg/24h при недоносени; да се включи и при екстремно недоносени новородени;
- Регулярен внос/ежедневно към разтвор
- **Cr, Co, Io, Mn, Mb, Se, Zn** – есенциални микроелементи (метаболитни процеси, ензимна активност, имунологични реакции)
- ! мониториране на токсичност на мед → холестаза
- Пациенти с бъбречно увреждане може да не екскретират Cr, Mb, Se, Zn

### КАЛЦИЙ, ФОСФОР, МАГНЕЗИЙ

Възраст	Ca mg (mmol)/kg	P mg (mmol)/kg	Mg mg (mmol)/kg
0–6 мес.	32 (0.8)	14 (0.5)	5 (0.2)
7–12 мес.	20 (0.5)	15 (0.5)	4.2 (0.2)
1–13 г.	11 (0.2)	6 (0.2)	2.4 (0.1)
14–18 г.	7 (0.2)	6 (0.2)	2.4 (0.1)



### ВИТАМИНИ

- **Vitamin C** → кофактор за хидрохиларащите реакции в биосинтезата; антиоксидант
- **Vitamin B1** → въгледриден и липиден метаболизъм
- **Vitamin B2** → енергиен метаболизъм (стоматит, дерматит, анемия)
- **Vitamin B6** → AA метаболизъм, имунологични функции, развитие на нервната система
- **Vitamin B12** → синтез на ДНК нуклеотиди
- **Niacin** → електронен транспорт, енергиен метаболизъм
- **Vitamin A** → диференциация на епителните клетки; имунологични функции
- **Vitamin E** → антиоксидант, проекция на клетъчните мембрани
- **Vitamin D** → Ca/P хомеостаза
- **Vitamin K** → регулация на коагулационни фактори II, VII, IX, X; роля в синтеза на остеокалцин

### REFEEDING SYNDROME

- Тежки нарушения в баланс на течности и електролити – основно калий, фосфор, магнезий
- Основен рисков фактор е тежката малнутриция
- Клинично – **ниски нива на К, Р, Mg, респираторен и циркулаторен колапс**
- **Профилактика и терапия:** започва се с ПХ в 50-75% от нуждите
- Бавно се увеличават с 10-20% дневно, осигурява се адекватен протеинов внос
- Суплементация
- Корекция – липса венозен фосфор в Бг

### ЦВК-СВЪРЗАНИ ИНФЕКЦИИ/БАКТЕРИЕМИЯ/СЕПСИС

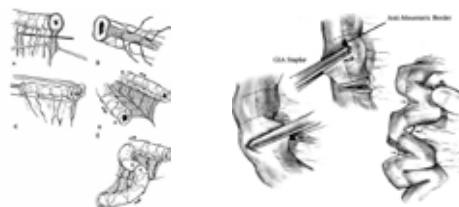
- **Главна причина за смърт**
- Фебрилитет, треска, повръщане
- Метаболитна ацидоза
- Повишени възпалителни маркери
- Тромбоцитопения
- Флукутации в серумния билирубин
- Глюкозна нестабилност – хипо-/хипергликемии
- Честа смяна на ЦВК – риск от загуба на венозен достъп
- ↑ риск от развитие на IFALD

### УСЛОЖНЕНИЯ НА ДЪЛГОСРОЧНОТО ПХ

- Чернодробно увреждане, свързано с интестиналната недостатъчност (IFALD)
- ЦВК-свързани инфекции
- Загуба на венозен достъп
- Белодробен микроемболизъм
- **Непрекъснати опити за достигане на ентeрална автономия, намаляване/спиране на ПХ**
- **GLP-2 при наличие на добра интестинална адаптация и оптимизиран ентeрален внос**

### ОПЕРАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ

- Оптимизира чревната абсорбтивна повърхност, намалява бактериалния свръхрастеж, повишава ентeралния толеранс, подобрява пасажа, превенция на чернодробното увреждане



Longitudinal Intestinal Lengthening and Tailoring (LILT)  
Bianchi A. J Pediatr Surg 1980;15(2):145

STEP – Serial Transverse Enteroplasty  
From Thompson 2004

### ЧРЕВНИ ХОРМОНИ

- **Glucagon-like Peptide 1+2 (GLP-1, GLP-2)-глюкагоноподобен пептид 1 и 2, Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)-глюкозо-зависим инсулинотропен полипептид:** предотвратяват рязкото покачване на глюкозата в кръвта чрез подобряване на глюкозното усвояване и инсулинова секреция; забавяне на стомашното изпразване
- **Peptide YY 3-36 (PY):** повлияване на панкреасната екзокринна секреция; съкращаване на жлъчния мехур; забавяне на стомашното изпразване и пасажа; инхибиране на секрецията на гастрин



Murphy KG, Bloom SR. Nature. 2006; 444(7121):854-9

### ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

- В зависимост от степенна на интестинална недостатъчност, етиологията, anti-HLA сенситизация:
- **Изолирана тънчочревна трансплантация** при леки до средно тежки форми без иктер и портална хипертония; комбинирана **черен дроб/тънко черво** при тежки форми
- **Мултивисцерална трансплантация** – целия ГИТ (стомах, тънко и дебело черво – десен колон, черен дроб, панкреас) при IFALD + хронична чревна псевдообструкция, тотална интестинална аганглиоза
- Модификации в различните центрове

### ПРЕВЕНЦИЯ НА IFALD

- Да се избягва сепсис, главен рисков фактор
- Лечение на бактериалния свръхрастеж
- Циклично ПХ
- Да се избягва глюкозно свръхнатоварване
- Да се стимулира ентохепаталния кръговрат и жлъчна секреция - внос на LCT
- Ursodeoxycholic acid
- SMOF липиди (соеви липиди ≤20%)
- Да се избягва повишен внос на алуминий, желязо, хром - хепатотоксичност



### ДОМАШНО ПАРЕНТЕРАЛНО ХРАНЕНЕ

- Дете, на което предстои да се нуждае от парентерално хранене > 3 месеца
- След стабилизирание, поставяне на тунелизиран ЦВК
- Подобрява качеството на живот, намален риск от инфекции на ЦВК, намален риск от чернодробно увреждане, свързано с интестиналната недостатъчност, психо-социален комфорт
- Необходими са определени условия в дома
- Мониторирание в специализиран център с опит – мултидисциплинарен екип
- Проследяване на растежа и развитието, ехография на черния дроб, изследване на костна плътност, нива на витамини и микроелементи, рентгенография за оценка на ЦВК



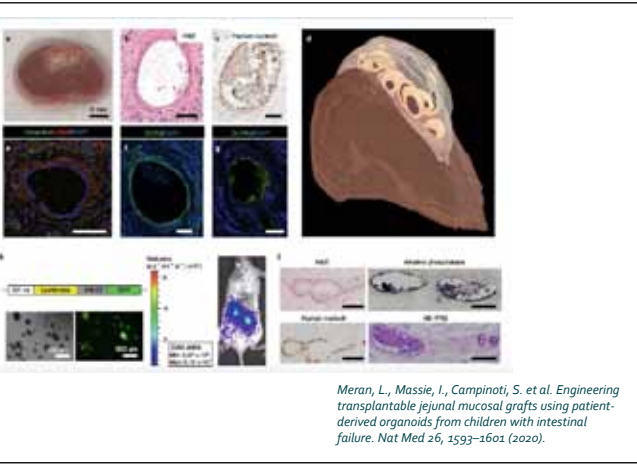
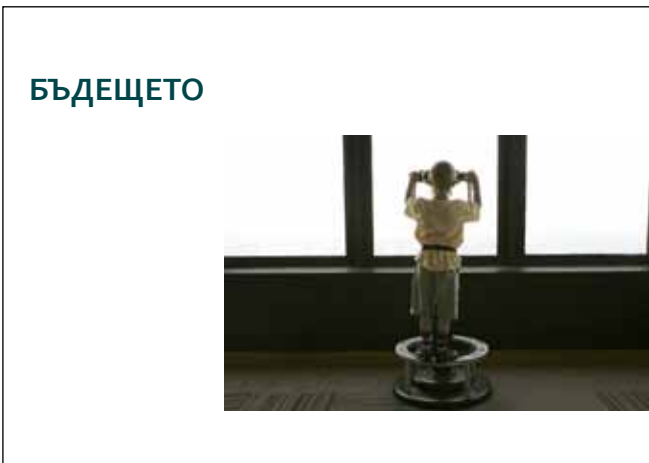




### БЪДЕЩЕТО

- Автоложен йеюнален мукозен графт с биоматериали от педиатрични пациенти
- Органоидите с произход от пациента се подлагат *in vitro* на модификация, разрастват се
- Паралелно се генерира децелуларизиран човешки интестинален матрикс с интактна нанотопография, който формира биологично скеле
- Спектроскопски протеомен анализ доказва, че биохимичният профил е изключително идентичен към тънкото и дебело черво – основа за бъдещо интестинално инженерство
- Опитите при мишки са успешни – графът се имплантира под бъбречната капсула, където разраства
- Доказва се концепцията за създаване на пациент-специфичен йеюнален графт за деца с интестинална недостатъчност, които биха могли да възстановят успешно ентералната автономия

*Meran, L., Massie, I., Campinoti, S. et al. Engineering transplantable jejunal mucosal grafts using patient-derived organoids from children with intestinal failure. Nat Med 26, 1593–1601 (2020).*



*Meran, L., Massie, I., Campinoti, S. et al. Engineering transplantable jejunal mucosal grafts using patient-derived organoids from children with intestinal failure. Nat Med 26, 1593–1601 (2020).*

### БЪДЕЩЕТО

Енци, 9 години  
Състояние след НЕК и обширна  
интестинална резекция

Professor Paolo De Coppi  
Consultant Paediatric Surgeon at GOSH  
Head of Surgery, Stem Cells & Regenerative  
Medicine Section at the ICH

<https://www.gosh.nhs.uk/news/lab-grown-mini-organs-could-offer-treatment-hope-children-intestinal-failure/>

## БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!

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

**9-10 септември 2022 г.,  
Пловдив**

## НЕОНАТАЛНА ХОЛЕСТАЗА – ТРУДНА ИЛИ ЛЕСНА ДИАГНОЗА

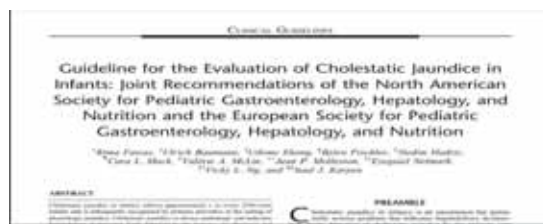
Петьо Хагжийски



- ✓ Кога трябва да се подозира холестатично чернодробно заболяване при новороденото и кърмачето?
- ✓ Как да диагностицираме кърмаче с конюгирана хипербилирубинемия?
- ✓ Как да поставим правилна диагноза?
- ✓ Какво трябва да бъде терапевтичното поведение при новородени и кърмачета с холестаза?

- Бързата и точна диагноза е от изключително значение, тъй като неонаталната холестаза никога не е физиологична и често изисква незабавно лечение или хирургична интервенция.
- Необходим е надежден скрининг за билиарна атрезия още през първия месец от живота, за да се постави правилна диагноза и своевременно да се извърши хепатоportoентеростомия по Kasai при деца с билиарна атрезия.

- Откриват се много нови генетични заболявания като причини за неонаталната холестаза благодарение появата на ново поколение технологии за гено секвениране: секвениране на целия екзом (WES) или геном (WGS)
- Използването на генетичните изследвания може да ни позволи бързо да идентифицираме причините за холестазата без необходимост от инвазивни процедури.
- Съществуват множество дефекти в хепатобилиарното дърво, където образуването или потокът на жлъчка може да бъде нарушен, което води до неонатална холестаза.



Farris, Irma et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* January 2017 - Volume 64 - Issue 1

- Холестазата настъпва в резултат на незрялост на чернодробната метаболитна и екскреторна функция, което допринася за намалено производство и транспорт на жлъчка и жлъчни соли.
  - 2. 4%- 15% от новородените – хипербилирубинемия в първите две седмици
  - Най-често е в резултат на повишаване на неконюгиран билирубин
  - Задълбочено внимание изисква жълтеница, продължаваща повече от
    - 14 дни при доносени новородени
    - 21 дни при недоносени

Hartley J. The jaundiced baby. *Atlas of Pediatric Hepatology*. Cham: Springer; 2018. p. 1-16

- Причините за неонатална холестаза са многобройни, но повечето случаи попадат в няколко категории, включително анатомични, метаболитни и инфекциозни.
- Сърбещт и малабсорбцията са чести прояви на новородено с холестаза, независимо от етиологията.

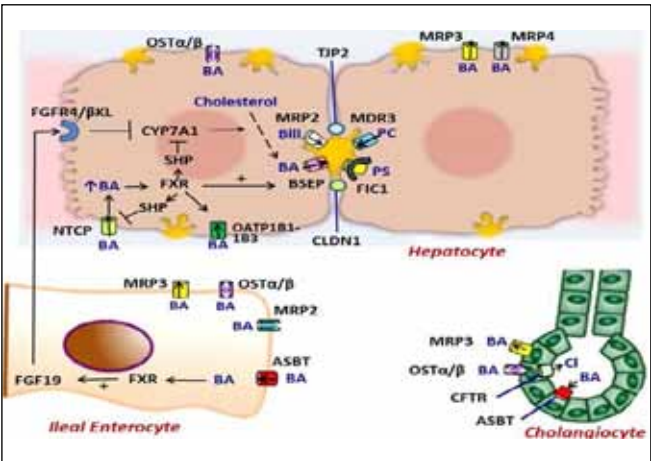
Hoerning A, Raab S, Dehline A, Broch MN, Kathmann S, Meyer FF et al (2014) Diversity of disorders causing neonatal cholestasis—the experience of a tertiary pediatric center in Germany. *Front Pediatr* 2:4

- Холестазата в ранна детска възраст се определя, когато ниво на серумния **конюгиран/директен** билирубин  $>1 \text{ mg/dL}$  ( $\approx 17 \mu\text{mol/L}$ ) и  $> 20\%$  от общия билирубин.
- Необходимо е разграничаване на неконюгираната от конюгирана хипербилирубинемия дължаща се главно на неонатална холестаза.
- **Конюгираната хипербилирубинемия никога не е физиологична.**

Gilze T, Blessing H, Grillhörd C, Gerner P, Hoerning A (2015) Neonatal cholestasis—differential diagnosis, current diagnostic procedures, and treatment. *Front Pediatr* 3:43  
Pediatric Practice Gastroenterology by Werner P. Bischof

- Неонаталната холестаза е резултат от нарушено оттичане на жлъчка от хепатоцитите или запушване на жлъчния поток през интра- или екстрахепаталното жлъчно дърво, което води до натрупване на жлъчни метаболити (билирубин, жлъчни киселини и холестерол) в черния дроб, кръвта и екстрахепаталните тъкани.
- Холестазата може да се дължи на **обструкция** на интра/ екстрахепаталните жлъчни пътища или в резултат на **хепатоцелуларно заболяване** (дефекти в мембранния транспорт, ембриогенеза или метаболитни дисфункции).

Nelson textbook of pediatrics, 20th ed.



- Най-честите причини за холестатична жълтеница през първите месеци от живота са:
  - 25%- 40% БА
  - 25% генетични заболявания
  - 5%- 20% вродени инфекции
  - 5%- 15%  $\alpha 1$  антитрипсинов дефицит
- Има над 100 състояния, които могат да се проявят с холестаза.
- Поставянето на правилна и точна диагноза е от решаващо значение за изхода на заболяването.
- Необходимо е познаване на най- честите причини, довеждащи до неонатална холестаза.

**Клинично неонаталната холестаза се представя с:**

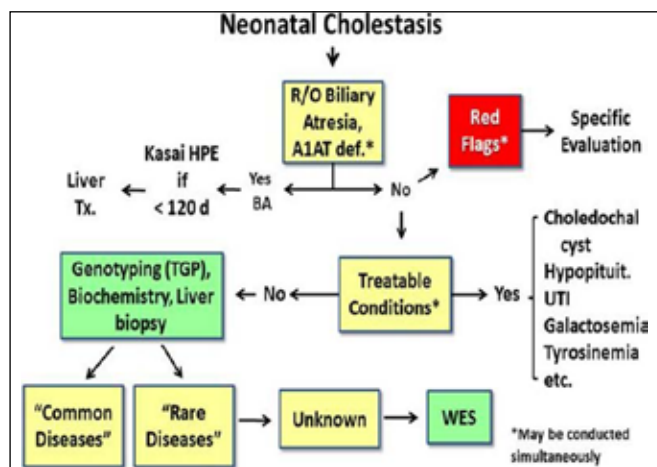
- Жълтеница- склери, кожа
- Хепатометалия
- Ахолични изпражнения
- Тъмна урина
- Лош теловен прираст
- Сърбеж

Genes	Protein(s)	Subtype	OMIM no.	Gene Symbol	Reference
ATP8B1	ATP8B1	Transporter	60311	ATP8B1	11946
ATP7B	ATP7B	Transporter	60320	ATP7B	11947
ATP7A	ATP7A	Transporter	60310	ATP7A	11948
ATP7C	ATP7C	Transporter	60315	ATP7C	11949
ATP7D	ATP7D	Transporter	60316	ATP7D	11950
ATP7E	ATP7E	Transporter	60317	ATP7E	11951
ATP7F	ATP7F	Transporter	60318	ATP7F	11952
ATP7G	ATP7G	Transporter	60319	ATP7G	11953
ATP7H	ATP7H	Transporter	60320	ATP7H	11954
ATP7I	ATP7I	Transporter	60321	ATP7I	11955
ATP7J	ATP7J	Transporter	60322	ATP7J	11956
ATP7K	ATP7K	Transporter	60323	ATP7K	11957
ATP7L	ATP7L	Transporter	60324	ATP7L	11958
ATP7M	ATP7M	Transporter	60325	ATP7M	11959
ATP7N	ATP7N	Transporter	60326	ATP7N	11960
ATP7O	ATP7O	Transporter	60327	ATP7O	11961
ATP7P	ATP7P	Transporter	60328	ATP7P	11962
ATP7Q	ATP7Q	Transporter	60329	ATP7Q	11963
ATP7R	ATP7R	Transporter	60330	ATP7R	11964
ATP7S	ATP7S	Transporter	60331	ATP7S	11965
ATP7T	ATP7T	Transporter	60332	ATP7T	11966
ATP7U	ATP7U	Transporter	60333	ATP7U	11967
ATP7V	ATP7V	Transporter	60334	ATP7V	11968
ATP7W	ATP7W	Transporter	60335	ATP7W	11969
ATP7X	ATP7X	Transporter	60336	ATP7X	11970
ATP7Y	ATP7Y	Transporter	60337	ATP7Y	11971
ATP7Z	ATP7Z	Transporter	60338	ATP7Z	11972

- Честота 1: 2500 доносени живородени деца
- Холестатичната жълтеница е винаги патологична и е в резултат на хепатобилиарна дисфункция
- Ранното диагностициране и своевременното насочване към специалист - детски гастроентеролог е от съществено значение за правилната диагноза и прогноза на заболяването

Molteni FJ et al. Lancet 2000  
Mayer V, Frenn DK, Whittington PF, Olson AG, Bremer T, Collett RB et al (2004) Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 39(2):115-128

Genes	Protein(s)	Subtype	OMIM no.	Gene Symbol	Reference
ATP7A	ATP7A	Transporter	60310	ATP7A	11948
ATP7B	ATP7B	Transporter	60320	ATP7B	11947
ATP7C	ATP7C	Transporter	60315	ATP7C	11949
ATP7D	ATP7D	Transporter	60316	ATP7D	11950
ATP7E	ATP7E	Transporter	60317	ATP7E	11951
ATP7F	ATP7F	Transporter	60318	ATP7F	11952
ATP7G	ATP7G	Transporter	60319	ATP7G	11953
ATP7H	ATP7H	Transporter	60320	ATP7H	11954
ATP7I	ATP7I	Transporter	60321	ATP7I	11955
ATP7J	ATP7J	Transporter	60322	ATP7J	11956
ATP7K	ATP7K	Transporter	60323	ATP7K	11957
ATP7L	ATP7L	Transporter	60324	ATP7L	11958
ATP7M	ATP7M	Transporter	60325	ATP7M	11959
ATP7N	ATP7N	Transporter	60326	ATP7N	11960
ATP7O	ATP7O	Transporter	60327	ATP7O	11961
ATP7P	ATP7P	Transporter	60328	ATP7P	11962
ATP7Q	ATP7Q	Transporter	60329	ATP7Q	11963
ATP7R	ATP7R	Transporter	60330	ATP7R	11964
ATP7S	ATP7S	Transporter	60331	ATP7S	11965
ATP7T	ATP7T	Transporter	60332	ATP7T	11966
ATP7U	ATP7U	Transporter	60333	ATP7U	11967
ATP7V	ATP7V	Transporter	60334	ATP7V	11968
ATP7W	ATP7W	Transporter	60335	ATP7W	11969
ATP7X	ATP7X	Transporter	60336	ATP7X	11970
ATP7Y	ATP7Y	Transporter	60337	ATP7Y	11971
ATP7Z	ATP7Z	Transporter	60338	ATP7Z	11972



Диагностичен подход

- Това холестаза ли е ?
  - разграничаване на *индиректна* от *директна/конюгирана* хипербилирубинемия
  - Първоначалната оценка включва изследване на AST, ALT, GGT, AF, общ белтък, албумин, билирубин общ и директен
  - ↑ GGT (>150–200 U/L) предполага БА, механична обструкция на жлъчните пътища, недостиг на интерлобуларни жлъчни пътища, дефицит на α1- АТ, кистозна фиброза, неонатален склерозиращ холангит или PFIC тип 3.
  - N или ↓ GGT (<125 U/L) предполага PFIC тип 1, 2, 4–6, нарушения в синтеза на жлъчни киселини или метаболизъм, панхипопитуитаризъм

Лечими заболявания	
Заболявания	Лечение
Инфекции (вируси, бактерии, спирохети, паразити)	Антимикробни средства
Галактоземия	Диета без галактоза
Тирозинемия тип 1	NTBC (2-(2-нитро-4-трифлуорометилбензол)-1,3-циклохександион), диета с ниско съдържание на тирозин или фенилаланин
Наследствена непоносимост към фруктоза	Диета без фруктоза или захароза
Хипотиреоидизъм	Заместителна терапия с хормони на щитовидната жлеза
Кистозна фиброза	Ензими на панкреаса
Хипопитуитаризъм	Растежен хормон, кортизол
Дефекти в синтеза на жлъчна киселина	Добавка на холева киселина или урсодезоксихолева киселина
Билиарна атрезия	Хепатопортоентеростомия (процедура на Kasai)
Кисти на холедоха	Мукозектомия и холедохоентеростомия
Спонтанна перфорация на общия жлъчен канал	Хирургичен дренаж
Камък в общия жлъчен канал	Отстраняване от жлъчните пътища
Холестаза, свързана с парентерално хранене (холестаза, свързана с чревна недостатъчност)	Интравенозна модификация на липидна емулсия, ентéralно хранене

- **Трябва да се изключи**
  - α1- АТ дефицит
  - Метаболитен скрининг за изключване на хипотиреоидизъм, тирозинемия тип 1 или галактоземия, хитотирозидаза
  - Изключване на инфекции
  - Изследване на органочни киселини в серум и урина, потен тест, лизозомна кисела липаза

Червен флаг!!!	Заболяване, което трябва да се има предвид
Анамнеза на майката	
Установена пренатална аномалия	Киста на холедоха, билиарна атрезия, жлъчен камък
Интрахепатална холестаза на бременността	PFIC, митохондриална болест
Остри мастен черен дроб по време на бременност	LCHAD
Инфекция по време на бременността	Вродена инфекция
Физикален преглед	
Ахолични изпражнения	Билиарна атрезия, холедохова киста, жлъчен камък, жлъчна утайка
Палируема туморна формация в горния десен квадрант	Киста на холедоха
Сърдечен шум	Синдром на Alagille или билиарна атрезия
Пеперудообразни прешлени	Синдром на Alagille
Асцит	Спонтанна перфорация на жлъчния канал
Дисморфичен лицес	Синдром на Alagille, синдром на Zellweger, хромозомна аномалия
Микроцефалия	
Заден ембриотоксон	Вродена инфекция

- **Образни изследвания**
  - абдоминален ултразвук на корем
    - оценка на черния дроб и слезката, наличие на жлъчен мехур, холелитиаза, полиспления
    - наличие на триъгълен белег под формата на триъгълна връв, който се визуализира по дясната портална вена-подозрение за БА, оценка на чернодробните съдове



Roentgenol 43.99-46, 2008

Хориоретинит	Синдром на Alagille
Катаракта	Вродена инфекция
Зрителни аномалии	Вродена инфекция, галактоземия
Спленомегалия	Панхипопитуитаризъм, септооптична дисплазия
Множество ставни контрактури	Niemann Pick тип С
Пурпура, тромбоцитопения	Артрогрипоза
Хипотония	Вродена инфекция, вроден лупус
Неврологична симптоматика (раздражителност, летаргия, лошо хранене, хипотония или гърчове)	Митохондриална или пероксизомна болест
	Сепсис, интракраниален кръвоизлив, метаболитни и митохондриални нарушения, панхипопитуитаризъм
Фамилна анамнеза	
Ранен емфизем	Дефицит на алфа-1-антитрипсин

- Ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография, магнитно-резонансна холангиопанкреатография или перкутанна трансхепатална холецистохолангиография се извършват само в определени центрове.
- Еластография
- Цялостно екзомно секвениране- NGS





Чернодробна биопсия- златен стандарт	
Хистологични характеристики на специфични причини за неонатална холестаза	
<b>Заболяване</b>	<b>Хистология</b>
Билиарна атрезия	Запушване на жлъчния канал на порталния тракт, дуктуларна реакция, фиброза на порталния тракт
Дефицит на A1AT	PAS положителни вътреклетъчни включения
Синдром на Alagille	Оскъдни жлъчни пътища
Неонатален склерозиращ холангит	Некро-възпалителни лезии на жлъчните пътища
Вродени грешки на метаболизма	Чернодробна стеатоза и псевдоцирнаторни образувания на хепатоцитите
PFIC типове 1, 2	Електронна микроскопия - абнормна каналикуларна жлъчка
Болести на натрупването	Електронна микроскопия – включения в лизозомите
Преходна неонатална холестаза	Многоядрени гигантски клетки, екстрамедуларна хемопоза и хепатоцелуларна холестаза без засягане на порталния тракт
Вирусни инфекции	CMV включения и HSV, CMV при имунохистохимия

Проплиерация на жлъчни пътища



Възпаление

Наличие на жлъчни тромби

Портална фиброза

Препарат от чернодробна биопсия, показваща характеристики на билиарна атрезия.

Познаването на молекулярните механизми на нормалното образуване, секреция и отток на жлъчни киселини довежда не само до изясняване патофизиологията на холестазата, но и води до нови терапевтични възможности за лечение на холестазата.

- Една от основните предпоставки за холестазата е натрупването на жлъчните киселини в хепатоцитите, което води до клетъчна смърт, възпаление на жлъчните пътища, фиброза и некроза.
- Спиране на този процес би бил терапевтично полезен.

**Nutrition Support of Children With Chronic Liver Diseases: A Joint Position Paper of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition**

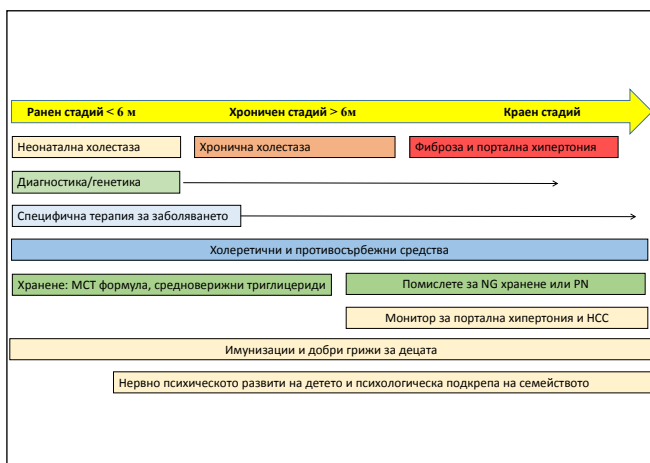
- Медикаментозното лечение на холестазата до голяма степен е поддържащо, лекувайки усложнения на холестазата, а не основната причина
- ✓Хранителна терапия
  - 125%- 140% повече калории от дневните нужди
  - включване на млека със средноверижни триглицериди

"Recent Developments in diagnosis and treatment of neonatal cholestasis"

- Терапията на неонатална холестаза трябва да бъде съобразена със стадията на заболяването.
- Необходимо е да се уточни етиологията и при лечими причини и да се започне специфична терапия незабавно

✓Лечение и/или профилактика на дефицита на мастноразтворими витамини (витамини А, D, Е и К)

- Витамин А: 25 000-50 000 IU дн.
- Витамин D: 30 000-60 000 IU
- Витамин Е: 25 IU/kg орално – 1 дневно
- Витамин К: 1 мг/кг. дневно за 14 дни
- Допълнителен прием на калций и фосфат

✓Лечение на сърбежа

- Холеретици
  - Урсодезоксихолева киселина (20-25mg/kg/ден)
  - Phenobarbital (5mg/kg/ден)
  - naltrexone
  - diphenhydramine
- Медикаменти, свързващи жлъчните киселини
  - cholestyramine (4-8g/ден)
  - rifampicin (10mg/ден) •
  - terfenadine (1-3mg/kg/ден)

- ✓ Фототерапия с UV/Инфрачервени лъчи x 3-10 минути/ден
- ✓ Операция по Kasai
  - жлъчния поток се възстановява в 90%, ако се извърши до 8 сед.
  - по-малко от 20%, ако се извършва след 12 седмица
- ✓ Чернодробна трансплантация
- ✓ ВА е най-честата причина за чернодробна трансплантация

### Въпроси и бъдещи насоки !

- Има ли прогностични параметри, които могат да се използват за прогнозиране на дългосрочния успех на хепатоportoетеростомията по Kasai?
- Ще бъдат ли новите терапии за холестаза при кърмачета ефективни?
- Ще станат ли генните терапии осъществими и безопасни при лечение на генетично доказана холестаза?

### Въпроси и бъдещи насоки !

- Има ли биомаркери или скринингови тестове, които могат да се използват през първия месец от живота за надеждно идентифициране на кърмачета с билиарна атрезия?
- Могат ли неинвазивните методи за оценка на чернодробната фиброза надеждно да идентифицират етапите на чернодробна фиброза?
- Може ли да се извърши секвениране на целия екзом или на целия геном, да се интерпретира достатъчно бързо, за да се превърне в стандартен тест за ранна диагностика на неонатална холестаза?

### Благодаря за вниманието!



## НАУЧНА СЕСИЯ 5

- ▶ **Грижи за пациентите с рядката болест на Фабри**  
**Е. Паскалев**

# ГРИЖИ ЗА ПАЦИЕНТИТЕ С РЯДКАТА БОЛЕСТ НА ФАБРИ

## Емил Паскалев

**Cornea verticillata**  
**Хипохидроза**

- суха кожа
- непоносимост към топло, студ и физически 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 гломерулната филтрация
- протеинурия
- ХБЗ

**Стомашно-чревен дисмотилитет**

- коремни спазми
- диария
- подуване
- гадене

### БОЛЕСТ НА ФАБРИ

- Болезта на Фабри е рядко генетично заболяване, дължащо се на мутации в GLA гена, намиращ се само на X-хромозомата.
- Този ген осигурява производството на ензима алфа-галактозидаза А, който разгражда междинен субстрат от обмяната на гликосфинголипидите, 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 причинява симптомите на болестта.

### Болезт на Фабри



Орган	Възраст (години)
Бъбреци	~35-45
ЦНС	~25-45
Сърце	~25-45
Ухо	~15-45
Ово	~15-45
ГИТ	~15-45
Болка	~15-45
Периферни нерви	~15-45

### БОЛЕСТ НА ФАБРИ

- Жени, наследяващи мутацията, могат или не могат да имат всички симптоми на болестта на Фабри (XX), тъй като имат и една здрава X-хромозома, която осигурява производство на ензима.
- Мъжете, които наследяват мутацията, ще имат всички симптоми на болестта на Фабри (YX), тъй като Y-хромозомата няма този ген.


### АНГИОКЕРАТОМА



### БОЛЕСТ НА ФАБРИ

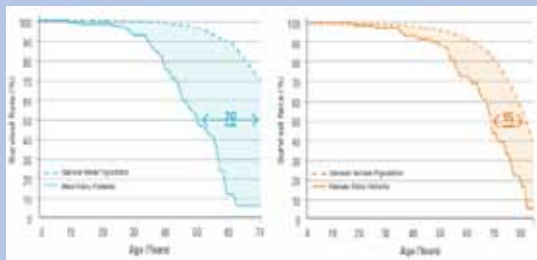
- При жените чрез процес на X-инактивация, клетките инактивират една от X-хромозомите в различни клетки на тялото.
- Ако X-хромозомата, която е заглушавана в повечето клетки съдържа мутацията, жената може да няма симптоми или да има леки такива.
- Когато здравата X-хромозома не заглушава тази с мутацията в повечето клетки, жената ще развие симптоми на болестта на Фабри.

### ОЧНИ ПРОМЕНИ





### Болест на Фабри



Преживяемостта на мъже (ляво) и жени (дясно) е 50 и 70г. (средно) 20г. и 15г. скъсяване на преживяемостта при мъже и жени.

### РАННА ДИАГНОСТИКА НА БОЛЕСТТА

Познаване на болестта – клинична картина, диференциална диагноза

Доказване на болестта

Определяне степента на развитие на болестта

Определяне уврежданията на основните таргетни органи:

Бъбреци;

Нервна система;

Сърце;

Храносмилателна система;

Бял дроб;

Очи;

Кожа.

### Болест на Фабри

- Повечето жени с БФ съобщават за симптоми на невропатична болка и понижено качество на живот.
- Симптоми като инсулт 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.

### АДЕКВАТНО ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛЕСТТА

Ензимозаместително лечение:

Постига обратно развитие на ранни промени при навременна терапия;

Удължава преживяемостта при навременно стартиране;

Преодолява по-голяма част от симптомите.

Нов вариант е перорално лечение:

Целта е стабилизиране и удължаване живота на ензима;

Има ефект само при определени мутации.

### Болест на Фабри

- Диагностика:
- Ензимен дефицит (значим за скрининг при мъже)
- Gb-3 ↑ (значим за скрининг, особено при жени)
- Генетичен тест – доказване на болестта
- Над 1200 мутации, свързани с развитието на болестта

### ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ОБЩОТО СЪСТОЯНИЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ

Нефролог

Кардиолог

Невролог

Гастроентеролог

Пулмолог

Дерматолог

Офталмолог

Педиатър

УНГ специалист

Генетична лаборатория

Клинична лаборатория

Личен лекар

### ГРИЖИ ЗА ПАЦИЕНТИТЕ С БОЛЕСТ НА ФАБРИ В БЪЛГАРИЯ

РАННА ДИАГНОСТИКА НА БОЛЕСТТА

АДЕКВАТНО ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ

ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ОБЩОТО СЪСТОЯНИЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ

ПРЕНАТАЛЕН СКРИНИНГ ЗА БОЛЕСТТА

ПОСТОЯНЕН КОНТАКТ С ЛИЧЕН ЛЕКАР И ПАЦИЕНТИ

СКРИНИНГ ЗА БОЛЕСТТА

### ПРЕНАТАЛЕН СКРИНИНГ ЗА БОЛЕСТТА

Пренаталният скрининг за болестта на Фабри е реално възможен и практически достъпен за осъществяване.

Има известен опит у нас.

**ПОСТОЯНЕН КОНТАКТ С ЛИЧЕН ЛЕКАР И ПАЦИЕНТИ**

Постоянният контакт с личен лекар се осъществява с модерните средства за бърза комуникация – аудио и видео, която подпомага работата на личния лекар, особено при трудни ситуации:

- Епидемиологични;
- Терапевтични;
- Диагностични
- и други специфични такива.

Пациентите имат свободен достъп с лекари от Експертния център за болест на Фабри:  
Клиника по нефрология, трансплантация и диализно лечение  
УМБАЛ „Александровска“, София

**СКРИНИНГ ЗА БОЛЕСТТА НА  
ФАБРИ В БЪЛГАРИЯ**

На всеки 3 години:

- При пациенти на диализно лечение;
- При пациенти с нарушена бъбречна функция преди диализно лечение;
- При пациенти с кардиологични заболявания;
- При пациенти с неврологични заболявания;
- При пациенти с дерматологични прояви;
- При пациенти с фамилна анамнеза;
- При деца.

На този етап скринингът е възможен само с активното партньорство на

**БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО НЕФРОЛОГИЯ**

## НАУЧНА СЕСИЯ 6

- ▶ **Идиопатичния инфламаторен миозит – трудна диагноза.  
Амиотрофичен дерматомиозит с циркулиращи anti-MDA антитела  
Р. Стоилов**
  
- ▶ **Човешки пангеномен проект: следваща стъпка в представянето на  
генетичното разнообразие при човека  
Т. Червенков**
  
- ▶ **Ангиоедемът и хроничната уртикария – рядко срещана или трудна  
за диагностициране патология?  
С. Дерменджиев**

## ИДИОПАТИЧНИЯ ИНФЛАМАТОРЕН МИОЗИТ – ТРУДНА ДИАГНОЗА. АМИОТРОФИЧЕН ДЕРМАТОМИОЗИТ С ЦИРКУЛИРАЩИ ANTI-MDA АНТИТЕЛА

Румен Стоилов

### Въведение

Идиопатичните възпалителни миопатии (ИИМ) са хетерогенна група от редки заболявания на съединителната тъкан, характеризирани се с възпаление на няколко органи и тъкани, различни от мускулите, като кожата и белите дробове.

ИИМ включва некротизиращ имуно-медиран миозит, миозит с включване на телца, антисинтетазен синдром и дерматомиозит (DM).

Тези четири подгрупи са много хетерогенни по своите клинични, прогностични и хисто-патологични характеристики, което прави диагнозата и лечението предизвикателство.

Въпреки това, откриването и включването на специфични за миозит автоантитела (MSA) в диагностичния алгоритъм на миозита позволи по-добро дефиниране на подгрупи пациенти по отношение на клинични фенотипове, прогноза и отговор на лечението.

### Въведение

Едно от тези миозит специфични антитела (MSA) е MDA5 Ab. Това антитяло първоначално е установено в специфична подгрупа на DM, наречена *клиничен амиопатичен DM (CADM)*, свързана с повишен риск от бързо прогресираща интерстициална белодробна болест (RP-ILD).

По правило при амиопатичния DM липсват кардиналните симптоми на „класическия“ дерматомиозит - мускулна слабост, некроза на миоцитите, излив на мускулно свързани ензими.

CADM е рядко заболяване - по-малко от 2% от ИИМ в Европа. В САЩ тези болни са по-малко от 200 000 души. CADM е отделна клинична единица с уникални характеристики и профили на автоантитела, различни от „класическия“ дерматомиозит.

### Представяне на случаите

#### Клиничен случай 1

Жена на 57 години. Постъпва за първи път в клиниката по Ревматология февруари 2022 г с оплаквания от болка в МКФС, ПИФС и радио-карпалните стави. Съобщава за отпадналост, поява на задух след изминаване на около 200 м. разстояние, мускулна слабост, най-силно изразена в проксимални мускулни групи на горните и долните крайници. Съобщава за интермитентни епизоди на фебрилитет в следобедните часове с максимални стойности до 39 гр. Лекувана с антибиотици, които са без достатъчен ефект.

Началото на оплакванията е след прекаран ковид през м. март 2021г. През м. септември 2021 отново с пневмония, като тестът за ковид е отрицателен. През м. ноември 2021г. е установена БТЕ - микроемболична форма и хоспитализирана в Клиника по пулмология на УМБАЛ Александровска.

### Представяне на случаите

#### Клиничен случай 1

През м. февруари 2022г. повторно е хоспитализирана в Клиниката по повод на персистиращ фебрилитет и кашлица. Проведена е КТ на гръден кош - фибро-филаментозни комплекси, разположени предимно периферно и субплеврално във всички сегменти на долните белодробни дялове.

Проведена е PET/CT на 24.02.2022г. - липсват данни за метаболитно активни лезии, които убедително да се свържат с първичен или вторичен малигнен процес, включително и в областта на suspectните лява млечна жлеза и на нивото на гласните връзки; персистиращ проследяваните дифузни инфламаторни промени в белодробния паренхим двустранно, които показват леко до умерено повишена метаболитна активност при настоящето изследване.

Проведена е бронхоскопия с биопсия - фрагменти от бронхиална стена с минимална сублигавична фиброза и огнище на плоскоклетъчна метаплазия. Насочва се към К-ка по ревматология за уточняване с оглен на СЗСТ.

### Представяне на случаите

#### Клиничен случай 1

Патологични лабораторни резултати: СVE - 70, ЦРП - 14.8, HGB - 118, PLT - 471, anti - MDA5 - 17, anti - Ku - 70, Ревматоиден фактор IgA - 26.70, Ревматоиден фактор IgG - 26.20, Ревматоиден фактор IgM - 64.70.

Инструментални изследвания: ЕНМГ - норма, ФИД + TLCO - норма.

Лечение: метилпреднизолон 48 мг/дн, микофенолат мофетил 2.0 гр/дн, еликвис

Повторна хоспитализация в К-ка по ревматология - април 2022 г. с цел проследяване. Отвучали са задуха, мускулната слабост и артралгията. Клинично изразен хиперкортицизъм. Всички лабораторни и инструментални изследвания - норма.

Продължава лечението с микофенолат мофетил 2.0 гр/дн, еликвис и КС в намаляваща доза.

### Представяне на случаите

#### Клиничен случай 2

Жена на 57 години. Постъпва за първи път в Клиниката по ревматология поради болка и оток в МКФС, ПИФС на ръцете и гривнените стави, изразена мускулна слабост, затруднено преглъщане, загуба на гласа, обща умора, задух, кашлица с оскъдна експекторация, еритемен обрив по лицето и деколтето, изразен коспад, васкулитни лезии по пръстите на ръцете двустранно, редуция на телгто с 8 кг за 6 месеца. Оплакванията на пациентката са от ноември месец 2021г, когато не е имала никакви мускулни симптоми. Осем месеца преди започване на оплакванията е преболедувала от COVID-19.

Патологични лабораторни резултати: СVE - 70, ЦРП - 79.8, 175.27, D-Dimer - 5.31, anti - MDA5 - 113, дихателната й функция прогресивно се влошава и развива прогресивна диспнея с кислородна десатурация.

### Представяне на случаите

#### Клиничен случай 2

Поради влошаваща се белодробна функция беше интубирана, релаксирана и седирана, и поставена на ИБВ на агресивни параметри IPAP 25mBar, EPAP 10 mBar, FiO2 100%. SpO2 остана трайно ниска <70% и с картината на остра сърдечна и дихателна недостатъчност направи exitus letalis.

КТ на цяло тяло с контраст - в белодробния паренхим двустранно се виждат обширни зони тип "матово стъкло", в сред които се визуализират ретикулерни фиброзни промени, с кранио-каудален градиент. На този фон се установяват тракционни бронхиектазии и дилатирани белодробни съдове. Няма КТ данни за патологично уголемени медиастинални лимфни възли.

Лечение: метилпреднизолон 100 мг/дн, антибиотици, антимикотици, фраксипарин, вливания, PPI, кислород.

Болните бяха детайлно изследвани за евентуално неопластично заболяване.



## Представяне на случаите

### Прилики и разлики между двата случая:

В двата случая заболяването се изявява 8 - 10 месеца след прекарана COVID-19 инфекция с клинично проявена и доказана с образни методици интерстициална пневмония.

В двата случая COVID-19 инфекцията е излекувана и направените серологични и PCR тестове са негативни.

В двата случая заболяването дебютира с белодробни и ставни симптоми, мускулните прояви са дискретни, а в началото липсват. КФК е в референтни граници през цялото време на проследяването. ЕНМГ е без патологични промени.

Във втория случай са налице: 1) специфични кожни прояви, типични за DM (еритемен обрив по лицето и деколтето, васкулитни лезии по пръстите на ръцете); 2) бърза прогресия (в рамките на 4 - 5 месеца) на мускулните и особено на респираторните признаци и смптоми.

В двата случая се установяват anti-MDA5 антитела. В първия случай те са леко повишени, а във втория случай са значително повишени.

В първия случай са налице и други имунни феномени - повишени стойности на anti-Ku - 70 Abs, Ревматоиден фактор IgA - 26.70, Ревматоиден фактор IgG - 26.20, Ревматоиден фактор IgM - 64.70.

## Дискусия

Системният аутоимунен DM се характеризира с кожни прояви, придружаващи или предшестващи мускулна слабост, и в различна степен белодробни лезии. DM, свързан с anti-MDA5 Abs, споделя общи клинични характеристики с DM, но също така има характерни за заболяването черти.

Пациентите с anti-MDA5 DM може да имат характерните кожни прояви на DM, но заболяването има и специфични кожни прояви. Характерните за DM кожни прояви се срещат с подобна честота при пациентите с anti-MDA5 DM. Те включват: перифорбитален хелиотропен обрив с оток, еритематозен обрив по лицето или предната част на гърдите, гърба и раменете, папули на Готрон и „ръце на механик“.

Важно е да се знае, че поради липсата на клинични доказателства за миопатия папулите на Gottron и други кожни ефлоресценции, типични за DM могат да се срещат с псориатични лезии.

## Дискусия

Anti-MDA5 DM се свързва с по-специфичен кожен фенотип, който включва палмарни папули и кожни язви, докладвани както при кавказките, така и при азиатските популации. Палмарните папули могат да бъдат свързани с хиперкератоза и да се усложнят от улцерации. Други по-малко специфични кожно-лигавични лезии са орални язви, паникулит и алопеция.

Обичайно мускулното заболяване е минимално или липсва. Не се установяват признаци на проксимална мускулна слабост, нормални са серумните мускулни ензими, липсват аномалии на ЕНМГ или мускулната биопсия.

Много проучвания съобщават за повишена честота на артрит (42-82%) и артралгия при пациенти с anti-MDA5 DM антитела. Артритът, описан при пациентите, много наподобява този, при ревматоидния артрит, което потенциално води до погрешна диагноза при липса на други симптоми на DM. Ревматоидните фактори могат да бъдат положителни в някои случаи, но анти-CCP и анти-MCV Abs не са открити при нито един от пациентите.

## Дискусия

Белодробните интерстициални лезии могат да прогресират бързо, което не се случва при другите форми на DM. Anti-MDA5 DM се свързва с лоша прогноза поради високата честота на RP-ILD. ILD е резултат от аутоимунно възпаление с последваща фиброза на белодробния паренхим. Формират се промени в паренхима на белите дробове тип "матово стъкло", които се доказват чрез компютърна томография с висока разделителна способност.

В Япония и в Източна Азия, ILD се среща при 82 до 100% от пациентите с anti-MDA5 DM, а RP-ILD при 39 до 100% от пациентите. Честотата на ILD в кавказките популации е от 38 до 73% от пациентите с anti-MDA5 DM, а на RP-ILD от 20 до 57%.

Важно е да се отбележи, че ILD може да липсва при диагностицирането и да се развие много години по-късно или напълно да липсва при някои пациенти. Обратно, ILD понякога може да бъде първа клинична проява на anti-MDA5 DM, което затруднява поставянето на правилната диагноза.

Нивата на феритин корелират с тежестта на заболяването. Положителността за anti-Ro52 Abs и по-напредналата възраст са индикатори за лоша прогноза, докато женският пол и ставното участие може да са фактори за добра прогноза.

## Дискусия

### MDA5/анти-MDA5 антитела

MDA5 първоначално е идентифициран през 2002 г. като тип I IFN-индуциращ ген в човешки меланомни клетки и първата описана функция за този протеин е да индуцира смъртта на раковите клетки. Той идентифицира вирусна dsRNA в цитозола и стимулира производството на интерферони тип 1, които провокира апоптоза на заразените клетки.

Приблизително 50%-100% от пациентите, положителни за anti-MDA5, имат диагноза клинично доказан амиопатичен дерматомиозит.

Точната роля на MDA5 и anti-MDA5 Abs при дерматомиозит не е напълно изяснена. Смята се, че при някои пациенти производството на anti-MDA5 Abs възниква по време на вирусни инфекции на кожата и белодробния епител. Образуването им се задейства от освобождаването на фрагменти от MDA5 гена след неговата протеолиза в инфектираните клетки.

## Дискусия

### MDA5/анти-MDA5 антитела

Счита се, че тези автоантитела увреждат ендотелните клетки и други тъкани. Нивото на автоантителата е тясно свързано с тежестта на кожните язви и могат също да бъдат полезни при проследяване на клиничния ход на интерстициалното белодробно заболяване.

Трябва да се отбележи, че честотата на злокачествените заболявания, които са свързани с всички форми на дерматомиозит, не се различава между пациентите, които са положителни и отрицателни за anti-MDA5 автоантитела. Ракът на гърдата, белия дроб и колоректалния рак са често срещани при западноевропейски пациенти, докато назофарингеалният рак е по-често срещан при пациенти от Азия.

В допълнение, особеността на автоантителата е забележителна, тъй като пациентите с различни автоантитела показват различни клинични прояви, прогноза, засягане на органи и отговори на лечението, което предполага, че потенциалните имунопатогенни механизми могат да бъдат различни.

## Дискусия

### Хипотезата за вирусен тригер на anti-MDA5 DM

Повечето изследователи считат, че някои вируси могат да иницират аутоимунен отговор с последващо активиране на MDA5 гена в заразените клетки. Следва производство на IFN-I и повишени нива на MDA5 гена, последвано от прекомерна локална апоптоза, благоприятствана от специфичен генетичен фон.

### Патогенеза

Няколко доказателства сочат централната роля на съдовото увреждане в патогенезата на anti-MDA5 DM: (1) пациентите често имат типични кожни прояви като кожни язви поради тежка васкулопатия; (2) Хистопатологичното изследване на палмарните папули и белодробната тъкан установява васкулопатия; (3) Биомаркери на ендотелна дисфункция (ендотелин, тромбомодулин, фактор на von Willebrand и др.), са идентифицирани в серума на пациенти; (4) Доказано е увеличено присъствие на IFN-I в съдовете на кожата.

## Дискусия

Важно е да се подчертае, че тези специфични характеристики се наблюдават предимно в кожата и белите дробове на пациентите с anti-MDA5 DM. В мускулната тъкан на болните от CADM няма или почти липсват признаци на васкулопатия и са нормални нивата на IFN-I, в сравнение с другите форми на DM.

### Ковид и CADM

SARS-CoV-2 използва мембранните рецептори на ангиотензин-конвертиращия ензим 2 (ACE2), за да навлезе в човешки клетки.

Установена е значителна експресия на ACE2 рецептори върху алвеоларните епителни клетки, което може да обясни защо белодробното засягане е отличителен белег на COVID-19.

MDA5 има по-висока експресия в кожата и белодробните тъкани на пациенти с anti-MDA5 DM в сравнение с експресията му в мускулните тъкани.

## Дискусия

Анти-MDA5 DM и коронавирусната болест имат някои общи клинични и патогенетични характеристики.

1. COVID-19 може да се усложни от интерстициална пневмония, която да доведе до синдром на остър респираторен дистрес и смърт. Това белодробно увреждане е трудно да се разграничи от ILD, свързана с анти-MDA5 DM. Поради това анти-MDA5 DM може лесно да бъде объркан с COVID-19.

2. Двете заболявания се характеризират с активиране на сигналия път на IFN-I.

3. Друга обща патологична характеристика, е ендотелното увреждане и тромботичните прояви, свързани с по-тежките форми.

4. Анти-MDA5 Abs са идентифицирани в серума на китайски пациенти, диагностицирани с COVID-19 (48,2% от 274 пациенти), често в най-тежките случаи. Освен това, титрите на анти-MDA5 Abs изглежда корелират с тежестта на заболяването и са по-високи в случаите на смърт.

- A. Периунгвален еритем и образуване на крусти.  
 B. Дълбока язва над метакарпофалангеалната става.  
 C. Задната част на лявото рамо, показваща невъзпалителна, дълбока язва.  
 D. Обширна язва и исхемична некроза на пръстите.



## Дискусия

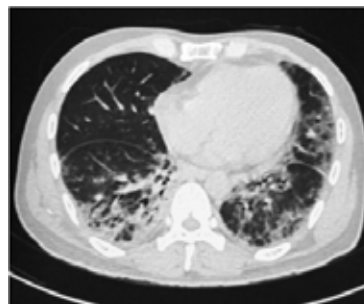
### Лечение

Въпреки че към момента не съществуват препоръки за лечение на анти-MDA5 DM, комбинираната имunosupресивна терапия се използва широко. Тя включва комбиниране на глюкокортикоиди с инхибитор на калциневрин (циклоспорин А или такролимус) или тройна комбинация с добавяне на интравенозен циклофосфамид или микофенолат мофетил.

Въпреки това, много случаи са рефрактерни на проведеното лечение с отчетена обща смъртност от 40%. Резистентността към лечение, освен влошаване на клиничните признаци, може да бъде оценена чрез проследяване на нивото на анти-MDA5 Abs, феритин или IL-18, които се задържат във високи стойности или се повишават при пациенти, рефрактерни на лечение.

Съобщава се, че ритуксимаб осигурява благоприятни ефекти. Могат да се използват също така IVIG и плазмафереза.

Неконтрастна КТ на гръдния кош - промени тип "матово стъкло" с тракционни бронхиектазии в долните лобове.



Палмарен еритем и палмарни папули - предиктори за развитието на остро/подостро интерстициално белодробно заболяване при болени от дерматомиозит



**БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!**

# ЧОВЕШКИ ПАНГЕНОМЕН ПРОЕКТ: СЛЕДВАЩА СЪПКА В ПРЕДСТАВЯНЕТО НА ГЕНЕТИЧНОТО РАЗНООБРАЗИЕ ПРИ ЧОВЕКА

Трифон Червенков

## Човешки геномен проект



- ▶ Nature, Science, Feb 2001
- ▶ Y-хромозома 2003
- ▶ Период 1990 – 2003
- ▶ Цена ~ \$3×10<sup>9</sup>
- ▶ ~3×10<sup>9</sup> нуклеотида
- ▶ ~20 000 ... 25 000 гена
- ▶ Секвениране от 1-во поколение (Sanger)

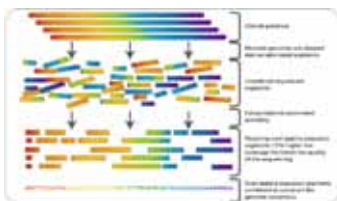
## Човешки геномен проект



Източник: <https://www.digitalspy.com/tv/us/a394004/obi-wan-darth-vader-first-look-photo/>

- ▶ 11 човека, намерени чрез реклама, публикувана във вестник в Buffalo, New York
- ▶ 70% от ДНК са от един човек!
- ▶ Съдържа статични празнини и множество грешки

## „Shotgun“ секвениране



Източник: [Commins, J., et al. DOI: 10.1007/112575-029-9004-1](https://doi.org/10.1007/112575-029-9004-1)

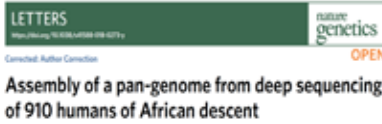
- ▶ Фрагментирани
- ▶ Секвениране на къси фрагменти
- ▶ Подреждане (alignment) / картиране (mapping)
- ▶ Какво става с прочити, които не се съдържат в референтния геном?

## Baratela-Scott Syndrome, AJHG 2018



- ▶ Xylosyltransferase 1
- ▶ секвенция XYLT1-238, липсваща в GRCh37/hg19, GRCh38/hg38

## Какво пропускаме?

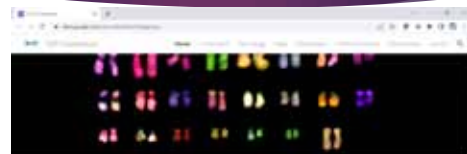


- ▶ Ноември 2019
- ▶ + ~300 Mbps
- ▶ ~ +10% повече ДНК

Rachel M. Sherman<sup>1,2\*</sup>, Julie Forman<sup>1</sup>, Valentin Antonov<sup>1</sup>, Daniela Puiu<sup>1</sup>, Michelle Day<sup>1</sup>, Nicholas Babaluk<sup>1</sup>, Maher Preshi Borgula<sup>1</sup>, Sameer Chavan<sup>1</sup>, Catalina Vergara<sup>1</sup>, Victor E. Ortega<sup>1</sup>, Albert M. Levin<sup>1</sup>, Celeste Eng<sup>1</sup>, Maria Vasanthakrishnan<sup>1</sup>, James G. Wilson<sup>1</sup>, Javier Mervino<sup>1</sup>, Sailesh A. Langa<sup>1</sup>, L. Keith Williams<sup>1</sup>, Harold Watson<sup>1</sup>, Corina B. Ware<sup>1</sup>, Christopher O. Okada<sup>1</sup>, Oluwafemi Olatunji<sup>1</sup>, Ricardo R. Oliveira<sup>1</sup>, Carole Ober<sup>1</sup>, Dan L. Nicolae<sup>1</sup>, Deborah A. Meyers<sup>1</sup>

- ▶ WGS 40%/60% „студени“ случаи

## Telomere-to Telomere (T2T) Consortium



The Telomere-to-Telomere (T2T) Consortium is an open, community-based effort to generate the first complete assembly of a human genome.

## Telomere-to Telomere (T2T) Consortium

- ▶ Клетъчна линия от хидатидна мола с каротиотип 46, XX (CHM13TERT)
- ▶ Геномна дупликация, хаплоиден геном
- ▶ Секвениране чрез дълги прочити (PacBio HiFi) и ултрадълги прочити (Oxford Nanopore)

### Science v376, 31 Mar 2022

**CONCEPT ARTICLES**  
**The complete sequence of a human genome**

- ▶ Съдържа и последните 8% от човешкия геном, без Y-Хромозома
- ▶ Пъните 3,055×10<sup>9</sup> нуклеотида
- ▶ + 200 Mbpс, +1956 предполагаеми нови гена, от които 99 белък-кодиращи
- ▶ Центромърни сателитни повтори, сегментни дупликации и късите рамена на 5-те акроцентрични хромозоми

### Нелинейно представяне

### T2T-CHM13v2.0

- ▶ T2T CHM13v2.0 Telomere-to-Telomere assembly of the CHM13 cell line, with chrY from NA24385
- ▶ T2T ConsortiumDate: 2022/01/24

### Human Pangenome Project

### T2T-CHM13v2.0 @ NCBI GENE

### Human Pangenome Project

- ▶ 350 генома (по-голямата част са от 1000 Genomes Project)
- ▶ 26 генетично разнообразни популации
- ▶ Диплоидни клетъчни линии/геноми!
- ▶ Начало 2018
- ▶ Планирано приключване: средата на 2024

### T2T-CHM13v2.0 @ NCBI GENE

### Human Pangenome Project

**A Draft Human Pangenome Reference**

Yu. 2022

- ▶ 47 генома, 99% от очакваните секвенции с 99% точност (SNV и SV)
- ▶ +119 Mbpс към GRCh38
- ▶ Подобрено откриване на SNV/InDel и SV:
  - ▶ +34% SNV/InDel
  - ▶ +104% SV спрямо GRCh38
  - ▶ +34% спрямо разнообразни реф. геноми

## Визуализация на човешкия пангеном



Източник: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-00726-y>

Благодаря за вниманието!

## Етични аспекти на човешкия пангеном



- ▶ Включва биоетици като част от проекта
- ▶ Малцинства участват в секвенирането на своя геном и се предвижда да управляват достъпа до него

Източник: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-00726-y>



# АНГИОЕДЕМЪТ И ХРОНИЧНАТА УРТИКАРИЯ – РЯДКО СРЕЩАНА ИЛИ ТРУДНА ЗА ДИАГНОСТИЦИРАНЕ ПАТОЛОГИЯ?

Светлан Дерменджиев

## От Хипократ до Quincke

- ▶ Още големият гръцки лекар Хипократ (377-460 г. пр. н. е.), смятан за една от най-забележителните фигури в историята на медицината и "Баща на западната медицина", е използвал термина *aíōdēma*, за да опише състояние на подуване на органите.
- ▶ Няколко века по-късно е публикувано първото описание на болестта „ангионевротичен“ оток от Quincke през 1882 г. подозирайки неврогенни фактори.



Reichold A. [Quincke](#) / [Lecturio](#). The Story of Angioedema: from Quincke to Bradykinin. [CMAJ](#). [May 15, 2014](#). Oct15(2012):1-39.

## Познанието изисква време

- ▶ Наследственият ангиоедем (HAE) за първи път е описан от път клинична и генетична гледна точка (в клинично-генетичен аспект) от Уилям Ослер през 1888 г., който първоначално го е нарекал „наследствен ангионевротичен оток (HANE)“
- ▶ Били се необходими 75 години, докато Доналдсън и Еванс идентифицират централната роля на C1 инхибитора (C1-INH) в патогенезата на HAE

Quincke L. [Hereditary Angioedema from 1888 to 2018-Progress and Problems](#). [Lancet](#). [2018](#); [Nov 1](#); [57\(2\)](#): 3045-3046. Published online 2018 Sep.

## История, терминология

- ▶ Ангиоедемът, описан за първи път през 1586 г., [1]
- ▶ Обикновено се дефинира чрез изразено подуване на дълбоката дерма, подкожната или субмукозната тъкан или лигавиците в резултат на повишена пропускливост на съдовете. [2]
- ▶ Други термини, като гигантска уртикария, [3] оток на Quincke, [4] и ангионевротичен оток, [5] също са били използвани в миналото за описание на това състояние.



1. Donati M. De Medico Historia mirabilis Marthue per R. Casanovi 1586.  
2. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. [Adkinson JF](#). [Waldenström's Allergy: Principles and Practice](#). 7th ed. Mosby; 2009. 1061-81  
3. Melloni JL. On giant urticaria. [Berlinschke](#). [1884](#); [20](#):13-26.  
4. Quincke L. Ueber Akute Urticariae. [H. Aulogens](#). [Monatsschrift Prakt Dermatol](#). 1882; 129-31  
5. Osler W. Hereditary angio-neurotic edema. [Ann J Med Sci](#). 1888; 9:360-7.



- ▶ Ангиоедемът може да бъде определен като внезапно и силно изразено „подуване“ на дълбоката дерма и подкожната тъкан или лигавиците, с болезнено усещане, слабо изразен сърбеж и по-бавна еволюция, отколкото при уртикарията - до 72 часа
- ▶ Това е позицията на Световната алергологична организация (WAO - World Allergy Organization) през 2012г., ратифицирана от имаша право на глас членове - Асоциации и Организации по Алергология и Иммунология от 54 страни, вкл. и България (от общо 84 членуващи организации)

Sánchez-Bugue M, Amano R, Anacheagui L, Barthelemy J, et al. [Diagnosis and Treatment of Urticaria and Angioedema: A Worldwide Perspective](#). [World Allergy Organization Journal](#) volume 6, p156-167(2012)

## Светът и UK



Ангиоедемът е преходно „подуване“ на кожата или субмукозната повърхност поради повишена съдова пропускливост на младите кръвоносни съдове. Подлежащата кожа може да е нормална или леко еритематозна [1]



Ангиоедемът и хроничната уртикария обикновено се срещат заедно, но могат да възникнат и по отделно. Ангиоедемът е резултат от локално увелчаване на съдовата пропускливост, често забележима в лицето, горещеринката, тенглани и по-рядко в стомашно-чревния тракт. Тези ототи могат да бъдат болезнени, а не сърбящи. Заболяването включва субмукозната, по-дълбоката ретикуларна дерма и подкожните тъкани [2]

1. Kaplan A. [Angioedema](#). [WAO - World Allergy Organization](#), updated July 2019  
2. Powell R, Leach S, Hill S, Baker F, Hamer S, Clark A. [BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angioedema](#). [Clin Exp Immunol](#). 2015; 46: 547-556

## Европа и света

- ▶ 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 оток на тъканите
- ▶ Ангиоедем може да бъде медиран от брадикинин и / или мастоцитни медиатори, включително хистамин
- ▶ Брадикинин-медираният ангиоедем може да възникне или наследствено или придобито, поради дефицит / дефект на C1 инхибитор (C1-INH) или други механизми

Mouzer M, Maguel M, Anacheagui L et al. [The International WAO/EAAACI guideline for the management of hereditary angioedema](#) - the 2017 revision and update. [World Allergy Organization Journal](#) (2018) 11:5

## Епидемиология

- ▶ Данните относно епидемиологията на ангиоедем са ограничени, въпреки че заета както възрастни, така и деца, и не е рядко заболяване
- ▶ В САЩ се счита, че ангиоедемът е втората най-често срещана „алергична“ болест, която налага хоспитализация, надвишавана само от астма за възрастна над 13 г.

Zuraw B. [An overview of angioedema: Pathogenesis and causes](#). [Update](#), 21 May 2019



### ПАТОГЕНЕЗА НА УРТИКАРИЯТА-3

- ▶ Наскорю два главни механизма, отнасящи се към патогенезата на хроничната уртикария, излязоха на преден план. Първият включва нарушена регулация на вътрешклетъчните сигнални пътища в мастоцитите и базофилите, която води до дефекти в транспорта или функцията на тези клетки. Вторият включва изработването на IgG автоантитела към FcεRI или IgE върху мастоцитите и базофилите (тип II аутоимунитет) или участието на IgE автоантитела, насочени към автоантигени като например тиреоидна пероксидаза (ТРО), ДНК, IL-24 (тип I аутоимунитет или автоалергия). Хистаминът и други медиатори като тромбоцит-активиращият фактор (PAF), триптаза, левкотриени и цитокини, освободени от активирани кожни мастоцити, водят до активиране на сетивни нерви, вазодилатация и плазматна екстравазация, както и до натрупване на клетки в уртикарналните лезии.

María Sánchez-Borges, Ignacio J. Anotegui, Boris Balazdri, Jonathan Bernstein, Giorgio Walter Canonica, Motohiro Ebihara, Maximiliano Gomez, Sandra Mora Gonzalez Diaz, Bryan Martin, Mario Naranjo-Alvarez, José Antonio Ortega-Morales. The challenges of chronic urticaria part 3: Epidemiology, immunopathogenesis, comorbidities, quality of life, and management. World Allergy Organization Journal, Volume 14, Issue 6, 2021, 100533, ISSN 1939-4551, <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100533>.

### АКВАГЕННА УРТИКАРИЯ-2

- ▶ Пациентите се представят с характерни фоликулоцентрични уртики с големина 1-3 мм, заобиколени от еритемен вал с размери 1-3 см, възникващи 20-30 минути след контакт на кожата с вода. Може да има и сърбеж, парене, неприятно изтръпване/мръзукане. Уртикарналните лезии най-често се вяват по туловището и горната част на ръцете, като обикновено пощадяват дланите и стъпалата (засегнатите зони са по принцип рефрактерни на повторни стимулиции в продължение на няколко часа). Изчезват в рамките на 30-60 минути след преустановяване контакта на кожата с водата. В редки случаи може да има придружаващи системни симптоми като свирене на гърдите (хрипене) или недостиг на въздух.

Robbie Tenorio A, Tarango-Martinez VM, Sierra-Silva G. Aquagenic urticaria: Water, friend, or foe? Clin Case Rep. 2020 Sep 24;8(11):2121-2124. doi: 10.1002/ccr3.2880. PMID: 33235740; PMCID: PMC7469395. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33235740/>. Authors: Claudia Hadlow, Medical Student, University of Notre Dame Australia, Sydney, NSW, Australia; Matthew James Verheyden, Medical Student, University of Notre Dame Australia, Sydney, NSW, Australia; Dr Teel Walsh, Consultant Dermatologist, The Skin Hospital, Westmead, NSW, Australia. Dermatol NZ Editor in Chief: Adjunct A/Prof. Amanda Oakley, Dermatologist, Hamilton, New Zealand. Copy edited by Gus Mitchell, November 2019

### ПАТОГЕНЕЗА НА АНГИОЕДЕМА-1

- ▶ Ангиоедемът може да се развие вследствие на три основни механизма:
  - Мастоцит-медиран ангиоедем (най-чест и асоцииращ се с уртикария): Мастоцитите се активират от IgE антитела към специфични антигени, физикални стимули или медикаменти (не-IgE-медирана пряка/директна активация на мастоцитите). Ведъж активирани, мастоцитите освобождават възпалителни медиатори като хистамин, левкотриени, простагландини, хепарин.
  - Брадикинин-медиран ангиоедем (неасоцииращ се с уртикария): Брадикининът е възпалителен медиатор, който води до вазодилатация и повишена съдова пропусливост. Количеството му се увеличава или в резултат на понижаване на C1-инхибитора и намалено инхибиране на продукцията на кинин или в резултат на повишено инхибиране на ACE (ангиотензин-конвертиращ ензим) и намалено брадикининово разграждане.

<https://www.lecturio.com/concepts/angioedema/> Zuraw, B. (2019). An overview of angioedema: Pathogenesis and causes. In Feldweg, A. M. (Ed.). UpToDate. Retrieved February 18, 2021, from <https://www.uptodate.com/contents/an-overview-of-angioedema-pathogenesis-and-causes>

### АКВАГЕННА УРТИКАРИЯ-3

- ▶ Формулирани са три патогенетични хипотези. Според първата, водната реакция със себума или масните жлези води до образуване на токсична субстанция, причиняваща дегранулация на мастоцитите. Според втората, неопределени водноразтворими епидермални антигени дифундират през дермата, причинявайки освобождаване на хистамин. Третата хипотеза предлага хистамин-независими механизми във връзка с наблюдаваните непроменени нива на хистамин в серума при пациент с АУ. Относно свойствата на водата, сол-зависима аквагенна уртикария (SDAU) е описана при <10 случая, докато температурата и рН не оказват влияние. лек дермален оток.

Robbie Tenorio A, Tarango-Martinez VM, Sierra-Silva G. Aquagenic urticaria: Water, friend, or foe? Clin Case Rep. 2020 Sep 24;8(11):2121-2124. doi: 10.1002/ccr3.2880. PMID: 33235740; PMCID: PMC7469395. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33235740/>. Authors: Claudia Hadlow, Medical Student, University of Notre Dame Australia, Sydney, NSW, Australia; Matthew James Verheyden, Medical Student, University of Notre Dame Australia, Sydney, NSW, Australia; Dr Teel Walsh, Consultant Dermatologist, The Skin Hospital, Westmead, NSW, Australia. Dermatol NZ Editor in Chief: Adjunct A/Prof. Amanda Oakley, Dermatologist, Hamilton, New Zealand. Copy edited by Gus Mitchell, November 2019

### ПАТОГЕНЕЗА НА АНГИОЕДЕМА-2

- Идиопатичен или по неизвестен механизъм
- ▶ Възпалителните медиатори водят до повишаване на съдовата пропусливост и дилатация на капилляри и венули. Настъпва екстравазация на течност от кръвоносните съдове, причиняваща асиметричен оток в подкожната тъкан и дълбоката дерма. Този едем възниква в областите на засегнатите кръвоносни съдове и не е гравитационно зависим.

<https://www.lecturio.com/concepts/angioedema/> Zuraw, B. (2019). An overview of angioedema: Pathogenesis and causes. In Feldweg, A. M. (Ed.). UpToDate. Retrieved February 18, 2021, from <https://www.uptodate.com/contents/an-overview-of-angioedema-pathogenesis-and-causes>

### АКВАГЕННА УРТИКАРИЯ-4

- ▶ Диагнозата на АУ се изгражда на базата на анамнезата и се потвърждава чрез провокационни тестове с вода. Според гайдлайните, провокационният тест се състои в контакт на кожата с мокра кърпа със стайна температура в продължение на 20 минути, като при отрицателен резултат може да се извърши водна имерсия (потопяне). Появата на сърбеж, еритем и уртики е индикация за положителна реакция и потвърждава диагнозата. При пациенти, получаващи симптоми само след експозиция на морска вода (SDAU), трябва да се използва 3.5% разтвор на NaCl като диагностично средство. Ако ще се извършва, биопсията трябва да бъде незабавно след положителния провокационен тест. Хистопатологичната находка е неспецифична и показва смесен интерстициален дермален инфилтрат и лек дермален оток.

Robbie Tenorio A, Tarango-Martinez VM, Sierra-Silva G. Aquagenic urticaria: Water, friend, or foe? Clin Case Rep. 2020 Sep 24;8(11):2121-2124. doi: 10.1002/ccr3.2880. PMID: 33235740; PMCID: PMC7469395. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33235740/>. Authors: Claudia Hadlow, Medical Student, University of Notre Dame Australia, Sydney, NSW, Australia; Matthew James Verheyden, Medical Student, University of Notre Dame Australia, Sydney, NSW, Australia; Dr Teel Walsh, Consultant Dermatologist, The Skin Hospital, Westmead, NSW, Australia. Dermatol NZ Editor in Chief: Adjunct A/Prof. Amanda Oakley, Dermatologist, Hamilton, New Zealand. Copy edited by Gus Mitchell, November 2019

### АКВАГЕННА УРТИКАРИЯ-1

- ▶ Аквагенната уртикария (АУ) е описана за първи път през 1964 г. Представява рядка индуцируема форма на физикална уртикария, която възниква в отговор на експозиция на кожата на вода, включително пот и слъзи. По-често се наблюдава при женския пол. Състоянието обикновено се развива по време на пубертета и има тенденция към хронично протичане. При повечето индивиди заболяването възниква спорадично, без съпътстващи го болести. Въпреки това, докладвани са единични случаи на фамилен и коморбидно асоцииран със синдрома на Бернар-Солиер (макроцитна тромбоцитодистрофия, синдром на гигантски тромбоцити), полиморфна слънчева ерупция, фамилен лактозна непоносимост и папиларен карцином на щитовидната жлеза.

Robbie Tenorio A, Tarango-Martinez VM, Sierra-Silva G. Aquagenic urticaria: Water, friend, or foe? Clin Case Rep. 2020 Sep 24;8(11):2121-2124. doi: 10.1002/ccr3.2880. PMID: 33235740; PMCID: PMC7469395. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33235740/>. Authors: Claudia Hadlow, Medical Student, University of Notre Dame Australia, Sydney, NSW, Australia; Matthew James Verheyden, Medical Student, University of Notre Dame Australia, Sydney, NSW, Australia; Dr Teel Walsh, Consultant Dermatologist, The Skin Hospital, Westmead, NSW, Australia. Dermatol NZ Editor in Chief: Adjunct A/Prof. Amanda Oakley, Dermatologist, Hamilton, New Zealand. Copy edited by Gus Mitchell, November 2019

### АКВАГЕННА УРТИКАРИЯ-5

- ▶ След като избягването на тригерите е невъзможно, фокусът в лечението е върху контрола на симптомите. Антихистамините от втора генерация са средство на избор (първа линия на терапия), като дозите могат да се увеличават четирикратно. Допълнително могат да се използват локални бариерни овлажнители, особено церамид-съдържащи кремове. Церамидите представляват липиди на роговия слой с важна функция, които участват в поддържането на бариерната функция на кожата, клетъчната адхезия, пролиферацията, диференциацията на епидермиса и апоптозата. До 24 часа след единична апликация на церамиден овлажняващ крем са наблюдавани повишаване на кожната хидратация, редукция на трансепидермалната загуба на вода и понижаване на рН. Още по-голямо подобрене е отчетено на 28-мия ден при двукратно дневно приложение.

Robbie Tenorio A, Tarango-Martinez VM, Sierra-Silva G. Aquagenic urticaria: Water, friend, or foe? Clin Case Rep. 2020 Sep 24;8(11):2121-2124. doi: 10.1002/ccr3.2880. PMID: 33235740; PMCID: PMC7469395. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33235740/>. Authors: Claudia Hadlow, Medical Student, University of Notre Dame Australia, Sydney, NSW, Australia; Matthew James Verheyden, Medical Student, University of Notre Dame Australia, Sydney, NSW, Australia; Dr Teel Walsh, Consultant Dermatologist, The Skin Hospital, Westmead, NSW, Australia. Dermatol NZ Editor in Chief: Adjunct A/Prof. Amanda Oakley, Dermatologist, Hamilton, New Zealand. Copy edited by Gus Mitchell, November 2019

### АКВАГЕННА УРТИКАРИЯ-6

▶ Чрез проучване е установено, че защитна маслено-водна емулсия оказва супресивни ефекти върху обрива и сърбежа при пациент с АУ, използвана в комбинация с 10 мг Цетиризин дневно. Възстановяването на кожата бариера може да се окаже важен терапевтичен принцип при АУ. Алтернативните лечебни методи включват антихистамини от първа генерация, антагонисти на ацетилхолина (напр. Скополамин като помощно/адвантно средство към H<sub>1</sub>-антихистамините), антилевоцитриени, фототерапия (PUVA - редукция на мастоцитната активност, реактивно задебеляване на епидермиса) и Омализумаб.

Rubio-Tenorio A, Tarango-Martinez VM, Sierra-Silva G. Aquagenic urticaria: Water, Friend, or foe? Clin Case Rep. 2020 Sep 24;8(11):2121-2124. doi: 10.1002/ccr3.2880. PMID: 33235740; PMCID: PMC7492845. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33235740/>. Author: Claudia Hedden, Medical Student, University of Notre Dame Australia, Sydney, NSW, Australia; Matthew James Verheyden, Medical Student, University of Notre Dame Australia, Sydney, NSW, Australia; Dr Teri Wain, Consultant Dermatologist, The Skin Hospital, Westmead, NSW, Australia. DermNet NZ Editor in Chief: Adjunct A/Prof Amanda Oakley, Dermatologist, Hamilton, New Zealand. Copy edited by Gus Mitchell. November 2019

### ВИБРАЦИОННА УРТИКАРИЯ/АНГИОЕДЕМ-3

▶ Наследственият вибрационен ангиоедем е описан за първи път от Patterson през 1972 г. при семейство, чиито членове са били диагностицирани с ангиоедем, явил се вследствие на вибрационни стимули скоро след раждането им. Boyden е описал носителство на мутация в гена ADGRE2 (адхезионен G протеин-кулиран рецептор E2) при няколко души от три различни ливански семейства, като в клиничната картина са преобладавали уртики, явили се вследствие на вибрационни стимули, и състоянието е било определено като вибрационна уртикария. При клиничните случаи на Patterson лезиите се състояли от кожни/подкожни ангиоедемни изменения, траещи от часове до дни, а при клиничните случаи на Boyden - от бързопреходни уртики с продължителност до един час. Предлага се класифициране на наследствените варианти в два субтипа: наследствен вибрационен ангиоедем (тип Patterson) и наследствена ADGRE2-свързана вибрационна уртикария (тип Boyden).

Pastor-Nieto MA, Gatica-Ortega ME, Vergara-de-la-Campa L, Giménez-Arnau AM. Proposal for a new classification of vibratory urticaria/angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jun;9(6):2542-2543. doi: 10.1016/j.jaip.2021.02.036. PMID: 34112484.

### АКВАГЕННА УРТИКАРИЯ



### ВИБРАЦИОННА УРТИКАРИЯ/АНГИОЕДЕМ-4

▶ Относно придобитите случаи, те могат да се разделят на два субтипа: по-честият придобит вибрационен ангиоедем, характеризиращ се с анамнеза за поява на ангиоедем вследствие на вибрационни стимули, без наличие на уртики, който може да продължи месеци или години, и рядката вторично придобита вибрационна уртикария, описана само два пъти в асоциация с инфекция от *Candida glabrata* и ужилване от *Hymenoptera*. При последната, лезиите се състоят от уртики, необходимо е първично състояние за развитието ѝ и еволюцията е преходна (симптомите, предизвикани от вибрационния стимул, продължават, докато не се излекува първичното състояние). Kulthanal предлага вибрационният ангиоедем да се класифицира като наследствен (33.7%) и придобит (66.3%). Вибрационно-индуцираният сърбеж е чест и при двете подгрупи. Пациентите с наследствен вибрационен ангиоедем по-често имат уртики и системни симптоми, докато пациентите с придобит вибрационен ангиоедем по-често имат ангиоедем, парене, болка или изтръпване.

Pastor-Nieto MA, Gatica-Ortega ME, Vergara-de-la-Campa L, Giménez-Arnau AM. Proposal for a new classification of vibratory urticaria/angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jun;9(6):2542-2543. doi: 10.1016/j.jaip.2021.02.036. PMID: 34112484.

### ВИБРАЦИОННА УРТИКАРИЯ/АНГИОЕДЕМ-1

▶ Вибрационната уртикария е сред най-редките форми на хронична индуцирана уртикария. При пациенти с вибрационна уртикария, даден вибрационен стимул активира мастоцитите, които произвеждат хистамин и други възпалителни медиатори (дегранулацията на повърхностните мастоцити води до уртикария, а дегранулацията на по-дълбоките субдермални мастоцити води до ангиоедем). Тригерите при вибрационна уртикария включват електрически инструменти (бормашини, чукове, тглошлайфи), каране на велосипед по калдъръм, косене на ливада, конна езда, използване на хавлии или масажирание. Вибрационната уртикария се изявява в рамките на минути след експозиция на вибрационен стимул и обикновено продължава 1-2 часа. Наблюдават се сърбеж, парене, изтръпване, зачервяване и оток, локализиран на мястото на експозицията. Уртиките са разположени най-често по ръцете и туловището, т.е. частите на тялото, най-силно изложени на вибрационни стимули.

<https://dermnetnz.org/topics/>. Author: Dr Nicholas Van Rooij, Resident Medical Officer, The Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, QLD, Australia. DermNet NZ Editor in Chief: Adjunct A/Prof Amanda Oakley, Dermatologist, Hamilton, New Zealand. Copy edited by Gus Mitchell. May 2020.

### ВИБРАЦИОННА УРТИКАРИЯ/АНГИОЕДЕМ



### ВИБРАЦИОННА УРТИКАРИЯ/АНГИОЕДЕМ-2

▶ Усложненията при системна прогресия на вибрационната уртикария (продължителна експозиция на вибрационния стимул) са редки и включват генерализиран еритем, хипотония, главоболие и световъртеж. Анафилаксия може да бъде асоциирана с вибрационен ангиоедем, но такава не е документирана при вибрационна уртикария. Клиничната диагноза се поставя от анамнезата на пациента за поява на уртики след излагане на вибрационни стимули. Вибрационната уртикария се потвърждава чрез вибрационен провокационен тест. Поставя се вортеск (вихрова машина) или миксер на нивото на кожата на предмишницата и се прилага вибрационният стимул в продължение на 5 минути, след което кожата се оценява за наличие на уртикария. Лечението се състои в избягване на контакт с вибрационни стимули и превенция на епизодите на вибрационна уртикария чрез употреба на неседативни антихистамини, като например Цетиризин или Лоратадин.

<https://dermnetnz.org/topics/>. Author: Dr Nicholas Van Rooij, Resident Medical Officer, The Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, QLD, Australia. DermNet NZ Editor in Chief: Adjunct A/Prof Amanda Oakley, Dermatologist, Hamilton, New Zealand. Copy edited by Gus Mitchell. May 2020.

### ХОЛИНЕРГИЧНА УРТИКАРИЯ

▶ Холинергичната уртикария представлява подвид на хроничната индуцирана уртикария и се причинява от повишаване на телесната температура, като например при активирани рефлекса на изпотвяване. Може да възникне в отговор на физическо усилие, гореща вана, фебрилитет, носене на оклузивно облекло, употреба на пикантни храни и/или емоционален стрес. Клинично се проявява като точковидни (с размер на „глава на топки“) и силно сърбящи уртики с еритемен вал. Холинергичната уртикария може да се съпътства от тежки симптоми като ангиоедем, дихателни нарушения или анафилаксия. Диагнозата се поставя въз основа на провокационни тестове с физическо натоварване (напр. на бягаща пътека или велоергометър) до появата на изпотвяване, което обикновено се случва след 10-15 минути, след което за още 15 минути се продължава с бягането. Резултатът от теста обикновено се счита за положителен, ако типичните обривни единици се появяват в рамките на 10 минути от началото на потенето. Ако е положителен, поне 24 часа по-късно, трябва да се проведе пасивен загряващ тест с къпане във вана с температура 42°C в продължение на до 15 минути, за да се отхвърли анафилаксия, индуцирана от физическо усилие.

Shufu MB, Castagna A, Negishi M, De Pietro F, Ghiselli L, De Martini M. Cholinergic Urticaria: an Effective and Safe 'Off Label' Use of Diphenhydramine: A Case Report with Literature Review. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2022 Feb 18;15:252-260. doi: 10.2147/CID.D334342. PMID: 3511003; PMCID: PMC8863185.



## ХОЛИНЕРГИЧНА УРТИКАРИЯ

- ▶ Като най-добър подход при холинергичната уртикария се препоръчва използването на H<sub>1</sub>-антихистамини и повишаването на дозата им (до четири пъти) при липса на отговор, съвместно с избягване на тригерите. При рефрактерни случаи, може да се обмисли приложение на Омализумаб - рекомбинантно хуманизирано IgG, моноклонално антитяло, което се свързва с IgE. Други терапевтични варианти включват добавяне на H<sub>2</sub>-рецепторен антагонист, Монтелукаст (антилевкотриени), Скополамин (антихолиннергичи), Даназол (андрогени), В<sub>2</sub>-адренергични блокери (Пропранолол) /или пък В<sub>2</sub>-адренергични стимулатори/ и инжектиране на ботулинов токсин. Десенсибилизиращата терапия, включваща редовно физическо натоварване или лечение с автоложна пот, може да бъде средство за избор при пациенти със свръхчувствителност към пот.

Srufo MM, Catalogna A, Ruggiotti M, De Pietro F, Ginaldi L, De Martini M. Cholinergic Urticaria, an Effective and Safe "Off Label" Use of Dupilumab: A Case Report with Literature Review. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2022 Feb 16;15:253-260. doi: 10.2147/CID.S343462. PMID: 35210803; PMCID: PMC8831185.

## ХОЛИНЕРГИЧНА УРТИКАРИЯ

- ▶ Според доклади от клинични случаи, Дупилумаб се явява полезен, ефективен и безопасен медикамент при лечението на хронична спонтанна уртикария (ХСУ) при пациенти, неотговарящи на H<sub>1</sub>-антихистамини, орални кортикостероиди, антилевкотриени, Омализумаб и Циклоспорин. Föhr е описал случай на млада 21-годишна жена с ХСУ с ангиоедем, холинергична уртикария и атопичен дерматит, при която лечението с Омализумаб е дало слаби резултати. Предприела се е терапия с Дупилумаб, довела до пълно излекуване на атопичния дерматит, пълна ремисия на ХСУ с ангиоедем и задоволителен контрол върху холинергичните екзацербации за период на проследяване от 26 седмици. Пациентите с холинергична уртикария могат да се разделят на три подтипа: холинергична уртикария със свръхчувствителност към пот, холинергична уртикария с придобита анхидроза и/или хипохидроза, идиопатична холинергична уртикария.

Srufo MM, Catalogna A, Ruggiotti M, De Pietro F, Ginaldi L, De Martini M. Cholinergic Urticaria, an Effective and Safe "Off Label" Use of Dupilumab: A Case Report with Literature Review. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2022 Feb 16;15:253-260. doi: 10.2147/CID.S343462. PMID: 35210803; PMCID: PMC8831185.

## ХОЛИНЕРГИЧНА УРТИКАРИЯ

- ▶ Тапака е открил, че индуцираното от пот освобождаване на хистамин от базофилите е медирано от специфични IgE, присъстващи в потта на пациенти с атопичен дерматит. В нормално хидротичните области, освободеният от нервите ацетилхолин вследствие на физическо усилие бива напълно утилизирани от ацетилхолинните рецептори на екстринните потни жлези и индуцира изпотяване, докато в хипохидротичните области освободеният при физическо усилие ацетилхолин не може да бъде напълно утилизирани и се насочва към уртики. Дупилумаб е човешко моноклонално антитяло, което инхибира активността на IL-4 и IL-13 (Th<sub>2</sub> цитокини), представляващи важни регулатори на сърбежа, които действат като директни пруритогени или пък модулират чувствителността към други медиатори на сърбежа.

Srufo MM, Catalogna A, Ruggiotti M, De Pietro F, Ginaldi L, De Martini M. Cholinergic Urticaria, an Effective and Safe "Off Label" Use of Dupilumab: A Case Report with Literature Review. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2022 Feb 16;15:253-260. doi: 10.2147/CID.S343462. PMID: 35210803; PMCID: PMC8831185.

## ХОЛИНЕРГИЧНА УРТИКАРИЯ



## ЗАБАВЕНА УРТИКАРИЯ ОТ НАТИСК-1

- ▶ Уртикарията от натиск представлява сравнително рядка форма на физикална уртикария, подтип на хроничната уртикария, която се представя с еритемен оток по местата, където е осъществяван натиск (триене). Може да възникне незабавно (в рамките на минути) или, по-често, 4-6 часа след въздействие на натиска като стимул. По тази причина се използва терминът забавена уртикария от натиск. Явява се под формата на еритемен, кожен и често подкожен оток. Реакцията може да продължи до 72 часа и може да се съпровожда със сърбеж, парене и болка. Най-често са засегнати местата, подлагани на натиск, включително ръцете, краката, туловището и седалищната област (могат да се обхващат и гениталиите). При тежки епизоди, пациентите могат да имат и фебрилитет, неразположение, уморемост, втрисане, главоболие и генерализирани артралгии. Лезиите могат да бъдат индуцирани от различни стимули като правостоеене, ходене, носене на тесни дрехи и седене или облягане на твърда повърхност.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC833872/>; Updated: Jan 25, 2019, Author: Sarah Beggs, MD; Chief Editor: Dirk M Elston, MD

## ЗАБАВЕНА УРТИКАРИЯ ОТ НАТИСК-2

- ▶ Хистаминовите нива са повишени в кожните лезии, докато интрацелуларните хистаминови нива са понижени в периферните левкоцити. Налице е също така и увеличена стимулация на хистаминово освобождаване. Въпреки тези открития, хистаминът най-вероятно не е единственият медиатор при уртикарията от натиск. Пациентите с хронична индуцирана уртикария имат повишени серумни нива на IgE. Могат да се открият еозинофили (както се предполага от наличната еозинофилия), еозинофилен катионен протеин (ECP) и еозинофилен катионен фактор (ECF) в биопсичен материал от пациенти със забавена уртикария от натиск, особено такива с булозна форма. В допълнение, увеличени концентрации на IL-1a, IL-5, IL-6, TNF-α и левкотриени също са били открити в кожните лезии на пациенти с уртикария от натиск. Установено е повишение и на съдовия ендотелен растежен фактор при пациенти със забавена уртикария от натиск. Предполага се също така и наличие на системно възпаление предвид наблюдавани увеличения на C-реактивния протеин и на sCD40L (разтворим лиганд на CD40 - активатор на тромбоцитите).

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC833872/>; Updated: Jan 25, 2019, Author: Sarah Beggs, MD; Chief Editor: Dirk M Elston, MD

## ЗАБАВЕНА УРТИКАРИЯ ОТ НАТИСК-3

- ▶ Тригерите на натиск включват правостоеене, ходене, облягане или седене; използване на инструменти; носене на чанта или раница; носене на тесни/плътни прилепнали дрехи (вкл. презрамки на сутнен или часовници). Понякога забавената уртикария от натиск се влошава от топлина, Аспирин или менструация. Описано е обостряне на уртикарията след ендоскопия. Средната възраст за начало на забавената уртикария от натиск е 30 години (варира от 5 до 63 години). Среща се малко по-често при мъжете, отколкото при жените. Това е хронично заболяване, което може да продължи с години (средно 9 години). В диференциално-диагностичен план влизат придобит ангиоедем вследствие на C<sub>1</sub>-инхибиторен дефицит, остра уртикария, хронична уртикария, уртикариален васкулит, дермографизъм, наследствен ангиоедем, слънчева уртикария и вибрационна уртикария. Може да са налице левкоцитоза или неутрофилия. Нивата на комплемента са в норма.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC833872/>; Updated: Jan 25, 2019, Author: Sarah Beggs, MD; Chief Editor: Dirk M Elston, MD

## ЗАБАВЕНА УРТИКАРИЯ ОТ НАТИСК-4

- ▶ Могат да бъдат проведени провокационни тестове с натиск (чрез дермографометър или метод с окачване на тежести). Според консенсусно становище могат да се използват следните методи: презрамка (пагон), широка 3 см, с тежест 7 кг в продължение на 15 минути; прът, 1,5 см в диаметър, с 2,5 кг тежест за 15 минути; прът, 6,5 см в диаметър, с 5 кг тежест за 15 минути; дермографометър с натиск (налягане) от 100 g/cm<sup>2</sup> за 70 секунди. Тестовите най-често се прилагат на рамената, горната част на гърба, задната част на бедрата или воларната (предната) част на предмишниците. Разчитането на резултатите от провокационните тестове с натиск трябва да става на 6-ия час, като уртиките се развиват по-бавно при по-ниско налягане. Хистологичната находка при ранна биопсия (в рамките на часове след възникване на лезиите) показва умерена до тежка инфилтрация от еозинофили с неутрофили и лимфоцити периваскуларно и интерстициално в дермата и подкожната мастна тъкан. Могат да бъдат забелязани и деградирани мастоцити. При по-късна биопсия (>24 часа след началото на лезиите) се откриват еозинофили и лимфоцити. Не се наблюдават съдови изменения.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC833872/>; Updated: Jan 25, 2019, Author: Sarah Beggs, MD; Chief Editor: Dirk M Elston, MD



### ЗАБАВЕНА УРТИКАРИЯ ОТ НАТИСК-5

▶ Пациентите трябва да избягват тригерите на уртикария и да се опитат да ограничат въздействието на натиск. Антихистамините от втора генерация (Фексофенадин/Алегра, Цетиризин, Лоратадин/Кларитин, Левоцетиризин/Ксизал) се считат за първа линия на терапия при забавената уртикария от натиск, въпреки че последната е относително рефрактерна на антихистамини. Омализумаб се оказва надежден медикамент при пациенти със забавяване, рефрактерно на лечение с антихистамини. Терапията със системни кортикостероиди води до подобрене на забавената уртикария от натиск, но поради нежеланите ефекти се използва в ограничени случаи.

<https://medicine.medicape.com/article/1050387-overview#a3>; Updated: Jan 25, 2019, Author: Sarah Beggs, MD; Chief Editor: Dirk M. Elston, MD

### ЗАБАВЕНА УРТИКАРИЯ ОТ НАТИСК-6

▶ Средства на втора и трета линия, които са били използвани, включват H<sub>2</sub>-блокери (Фамотидин, Низатидин, Циметидин - в комбинация с H<sub>1</sub>-антихистамини), H<sub>1</sub>-антихистамини от първа генерация (Дифенхидрамин, Хидроксизин), НСПВС (Ибупрофен/Адвил, Напроксен), Колхицин, Дапсон, Сулфасалазин, Монтелукаст, Хлорохин, Циклоспорин, интравенозен имуноглобулин, трициклически антидепресанти (Доксепин), SSRI (селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина) и Анакира (IL-1 рецепторен антагонист).

<https://medicine.medicape.com/article/1050387-overview#a3>; Updated: Jan 25, 2019, Author: Sarah Beggs, MD; Chief Editor: Dirk M. Elston, MD

### ЗАБАВЕНА УРТИКАРИЯ ОТ НАТИСК



### АВТОИМУННА УРТИКАРИЯ-1

▶ При автоимунни заболявания на щитовидната жлеза: Приблизително 5-34% от пациентите с хронична уртикария имат анти-тиреоидни антитела и други 5-10% имат клинично или биохимично активно заболяване на щитовидната жлеза. За възможна връзка между хроничната уртикария и тироидния автоимунитет се смятат повишените нива на IgG анти-тиреоидните автоантитела (IgG-анти-TPO/MAT и IgG-анти-TG/TAT). Установено е, че IgG анти-тиреоидните автоантитела не вземат пряко участие в дегранулацията на мастоцитите, но могат да усилят възприемчивостта на мастоцитите към други активиращи сигнали. Според теорията на Rumburg, възпалителният отговор в щитовидната жлеза води до едно генерализирано възпалително състояние и понижаване на активационния праг на мастоцитите спрямо други стимули.

<https://medicine.medicape.com/article/1050387-overview#a3>; Updated: Jan 25, 2019, Author: Sarah Beggs, MD; Chief Editor: Dirk M. Elston, MD

### АВТОИМУННА УРТИКАРИЯ-2

▶ При автоимунни заболявания на щитовидната жлеза: Продуктите на тироидния автоимунен отговор, както са тироидните белтъчни имунни комплекси, стимулират класическия път на комплемента, което води до образуване на C3a и C5a. Крайният резултат е активиране на мастоцитите и базофилите при пациентите с хронична уртикария. Проучвания са показали високи нива на IgE анти-тиреоидни автоантитела (IgE анти-TPO/анти-тиреопероксидази и IgE анти-dsDNA/анти-двоиновержна ДНК) при някои пациенти с хронична уртикария. Счита се, че IgE анти-TPO автоантителата, когато се прикрепят към повърхността на мастоцитите и базофилите, директно повишават чувствителността на последните към специфични циркулиращи антигени, откривани при автоимунно тироидно нарушение, като например тироидна пероксидаза. Това твърдение допълнително се подсилва от ефикасността на Омализумаб (анти-IgE терапия) при пациенти с хронична уртикария, положителни за IgE анти-TPO.

<https://medicine.medicape.com/article/1050387-overview#a3>; Updated: Jan 25, 2019, Author: Sarah Beggs, MD; Chief Editor: Dirk M. Elston, MD

### АВТОИМУННА УРТИКАРИЯ-3

▶ При автоимунни заболявания на щитовидната жлеза: Смята се, че инфекциозни агенти участват в патогенезата както на хроничната уртикария, така и на тироидния автоимунитет. Доказано е, че протеин А на Staphylococcus aureus предизвиква освобождаване на проинфламаторни цитокини, които индуцират атаки на хронична уртикария. Освен това, Walp е илюстрирал как стимулацията на тиреоглобулин-приемни клетки от стафилококовия ентеротоксин А (суперантиген) причинява пасивен трансфер на експериментален автоимунен тироидит при мишки. В допълнение, хепатит С вирусът вероятно играе роля в етиологията и патогенезата на уртикарията и автоимунните заболявания на щитовидната жлеза. Малго е демонстрирал, че протеин Fv, продуциран при вирусния хепатит, стимулира развитието на уртикариални реакции чрез свързване с един компонент на IgE. Счита се, че гликопротеините E1 и E2 на възрастната обивка на хепатит С активират вътрешклетъчни сигнали пътища, водещи до освобождаването на проинфламаторни медиатори като IL-8. Възможно е това да индуцира тироиден автоимунитет чрез активация по метода на „ефекта на страничния наблюдател“.

<https://medicine.medicape.com/article/1050387-overview#a3>; Updated: Jan 25, 2019, Author: Sarah Beggs, MD; Chief Editor: Dirk M. Elston, MD

### АВТОИМУННА УРТИКАРИЯ-4

▶ При автоимунни заболявания на щитовидната жлеза: IL-6 се свързва с развитието на екзацербации на хроничната уртикария. При клинични опити, изучаващи автоимунните заболявания на щитовидната жлеза, той е бил установен във високи нива. Демонстрирана е корелация между IL-6 и тежестта на хроничната уртикария, както и нивата на анти-TPO. Освен това, по-ниските серумни нива и функционалност на T-CD4-CD25+Foxp3+ клетките се асоциират с патогенезата на тези две групи заболявания. При налична уртикария след установяване на хипотиреоидизъм (понижени T4 и T3 и повишен TSH) и увеличени нива на анти-тиреоидни автоантитела, може да се стигне до лечение с 25 µg тироксинов заместител (L-тироксин) дневно и Цетиризин (H<sub>1</sub>-антихистамин от втора генерация) 10 mg дневно за първоначален период от 4 седмици, след което е необходима преоценка.

<https://medicine.medicape.com/article/1050387-overview#a3>; Updated: Jan 25, 2019, Author: Sarah Beggs, MD; Chief Editor: Dirk M. Elston, MD

### АВТОИМУННА УРТИКАРИЯ



### АВТОИМУННА УРТИКАРИЯ-5

► При ревматоидни и други заболявания:

Според някои проучвания ревматоидният артрит (РА) е второто по честота аутоимунно заболяване при пациенти с хронична уртикария. Открива се при 1.9% от пациентите от женски пол с хронична уртикария (в сравнение с 0.5% до 1.1% при жените от общата популация). Ревматоидният фактор е положителен значително по-често при жените и мъжете с хронична уртикария в сравнение със субектите от контролната група. Тип I захарен диабет, синдромът на Съогрен, целиакията и системният лупус еритематозес (СЛЕ) се срещат сигнификантно по-често при жените с хронична уртикария в сравнение с жените от контролната група. По-високата честота на разпространение на СЛЕ и синдрома на Съогрен сред пациентите с хронична уртикария се съпътства и от повече положителни резултати за наличие на антинуклеарни антитела. При припокриване (overlap) на аутоимунни болести, второто или третото заболяване често се явява докато първото е все още активно, дори и пациентът да получава имunosupресивно лечение.

Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Ledroo M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. J Allergy Clin Immunol. 2012 May;129(5):1307-13. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.043. Epub 2012 Feb 14. PMID: 22336076.

### АВТОИМУННА УРТИКАРИЯ-9

► При ревматоидни и други заболявания:

Проведено е проучване, включващо 106 пациента с хронична уртикария, при съотношение жени към мъже - 2.1:1. Средната възраст на поставяне на диагнозата е 36.5 години. Антинуклеарни антитела (ANA), анти-SSA (анти-Съогрен синдром-свързан антиген А или анти-Ro) анти-SSB (анти-Съогрен синдром-свързан антиген В или анти-La) се откриват съответно при 10.4%, 7.2% и 1.4% от пациентите. Повишени стойности на СУЕ са измерени при 18.5% от пациентите. 26.4% имат ревматоидни заболявания и/или тиреоидна аутоимунна патология. От 16 пациента с ревматоидни болести, най-много са със синдром на Съогрен и ревматоиден артрит. Пациентите с ревматоидни заболявания имат по-висока честота на артралгия, повишение на СУЕ и положителни ANA, отколкото пациентите без ревматоидни болести.

Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Ledroo M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. J Allergy Clin Immunol. 2012 May;129(5):1307-13. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.043. Epub 2012 Feb 14. PMID: 22336076.

### АВТОИМУННА УРТИКАРИЯ-6

► При ревматоидни и други заболявания:

Съществуват данни, че само няколко аутоимунни болести биват диагностицирани през първите 6 месеца от поставянето на диагнозата хронична уртикария, но за повечето такива е характерно бавно развитие в рамките на период от повече от 10 години. Добре е известно, че при пациенти със СЛЕ или ревматоиден артрит появата на аутоантитела предхожда клиничната манифестация с години, а понякога и с повече от десетилетие. Ако хроничната уртикария наистина подпомага клиничната изjava на други аутоимунни феномени, то тогава е възможно аутоантителата (свързани с уртикарията или други болести) да се появяват по някое време в хода на заболяването. По този начин, след забавяне на времето вследствие продукцията на аутоантитела, другата клинична аутоимунна болест ще се изяви. Генетичните фактори могат да обяснят общия произход на припокриващите се аутоимунни болести. Сложни гени от главния комплекс на тъканната съвместимост (МНС) се асоциират с ревматоидни аутоимунни заболявания, както и полиморфизми на IL-10, IFN-γ и TNF-α.

Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Ledroo M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. J Allergy Clin Immunol. 2012 May;129(5):1307-13. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.043. Epub 2012 Feb 14. PMID: 22336076.

### АВТОИМУННА УРТИКАРИЯ



### АВТОИМУННА УРТИКАРИЯ-7

► При ревматоидни и други заболявания:

Освен разглеждането на аутоантителата като важен патогенетичен механизъм, през последните години внимание се отделя и на активирането на коагулационната система при пациенти с хронична уртикария. Едно проучване оценява пациенти с хронична уртикария чрез използване на аутоложен плазмен кожен тест вместо аутоложен серумен кожен тест (ASST). Това проучване показва, че пациентите с хронична уртикария имат по-често положителни резултати от аутоложния плазмен кожен тест (86%), отколкото от ASST (53%). Установява се, че нивата на протромбинов фрагмент 1+2, представяващ маркер на образуването на тромбин, са значително повишени при пациентите с хронична уртикария спрямо субектите от контролната група. Тъй като аутоантителата присъстват поравно в серума и плазмата, предполага се вероятната роля на кръвосъсирващите фактори в реакциите на уртикария и еритем, индуцирани от аутоложната плазма. Хипотезата е, че съдържащите се в плазмата (не в серума) фактори могат да играят роля в кожната реакция и да допринасят за развитието на уртикария.

Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Ledroo M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. J Allergy Clin Immunol. 2012 May;129(5):1307-13. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.043. Epub 2012 Feb 14. PMID: 22336076.

### РЕАКЦИЯ, ПОДОБНА НА СЕРУМНА БОЛЕСТ, ПРИ ВЪЗРАСТНА ЖЕНА С ХРОНИЧНА ИДИОПАТИЧНА УРТИКАРИЯ/АНГИОЕДЕМ, ЛЕКУВАНА С ОМАЛИЗУМАБ

► След първоначалното лечение, опитите за увеличаване на дозите на Цетиризин и Монтелукаст бяха неуспешни поради изjava на седативен ефект. При пациентката се стартира терапия с подкожно инжектиране на Омализумаб 150 мг. месечно. Настъпи частично подобрене в честотата на уртикарията след две инжекции. Дозата бе увеличена на 300 мг. след четвъртата апликация. Няколко дни след първата доза от 300 мг., жената съобщи за коремни спастични болки, отпадналост, фебрилитет, лимфаденопатия и артралгия.

Weiss SL, Smith DM. A Case of Serum Sickness-Like Reaction in an Adult Treated with Omalizumab. Mil Med. 2020 Jun 8;185(6):e1912-e913. doi: 10.1093/milmed/uaa337. PMID: 31819972.

### АВТОИМУННА УРТИКАРИЯ-8

► При ревматоидни и други заболявания:

Активирането на външния коагулационен път, водещо до образуване на тромбин, може да произхожда от тромбоцитите. Поради това се оценява връзката между хроничната уртикария и средния обем на тромбоцитите (MPV). Изненадващо, високите стойности на MPV се оказват най-често срещаното лабораторно отклонение при пациентите с хронична уртикария. По-големите тромбоцити са метаболитно и ензимно по-активни. Няколко проучвания съобщават за корелация между по-високи стойности на MPV и активно възпалително заболяване. Например, при ревматоидния артрит е демонстрирана корелация между увеличените стойности на MPV и повишените възпалителни маркери и активност на заболяването. По-високите стойности на MPV, наблюдавани при пациенти с новодиагностицирана целиакия, могат да бъдат отражение на развиващото се червено възпаление. Толемите активирани тромбоцити могат да въздействат на еферторните клетки, освобождаващи хистамина, вероятно чрез активиране на коагулационната каскада.

Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Ledroo M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. J Allergy Clin Immunol. 2012 May;129(5):1307-13. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.043. Epub 2012 Feb 14. PMID: 22336076.

### РЕАКЦИЯ, ПОДОБНА НА СЕРУМНА БОЛЕСТ, ПРИ ВЪЗРАСТНА ЖЕНА С ХРОНИЧНА ИДИОПАТИЧНА УРТИКАРИЯ/АНГИОЕДЕМ, ЛЕКУВАНА С ОМАЛИЗУМАБ

► Освен една лека тромбоцитоза, възпалителните маркери бяха без отклонения. Изследванията за инфекция, аутоимунитет или малигнено заболяване също бяха негативни. Терапията с Омализумаб бе преустановена, в резултат на което настъпи подобрене и изчезване на симптомите. Омализумаб е полезен медикамент при лечението на атопични състояния, като съществува теоретичен риск за образуване и отлагане в тъканите на имунни комплекси, което води до реакции, подобни на серумна болест.

Weiss SL, Smith DM. A Case of Serum Sickness-Like Reaction in an Adult Treated with Omalizumab. Mil Med. 2020 Jun 8;185(6):e1912-e913. doi: 10.1093/milmed/uaa337. PMID: 31819972.

### КАНЦЕРОГЕНЕН РИСК ПРИ ХРОНИЧНА УРТИКАРИЯ-1

- ▶ Докладвани са няколко случая на асоциация на злокачествени тумори с хронична уртикария, включително левкемии и лимфоми, миелом, тестикуларен карцином, овариален карцином, белодробен карцином, карцином на дебелото черво и карцином на щитовидната жлеза. Според едно проучване, пациентите с хронична уртикария имат повишен риск от възникване на карциноми, особено хематологични. Синдромът на Шницлер се дефинира като хронична уртикария и моноклонална гамопатия, в комбинация с поне две от следните: фебрилитет, артралгия или артрит, костни болки, хепатомегалия и/или спленомегалия, палпируеми лимфни възли, повишено СУЕ, левкоцитоза. При пациентите рядко се наблюдава прогресия към развитие на лимфолазоцитна неоплазия, в частност макроглобулинемия на Валденщрôm. Повечето от тези пациенти се представят с гамопатия и хематологично нарушение във възрастта между 40 и 60 години, след 4 до 9 години от наличието на хронична уртикария.

Chen Y, Wu C, Shen J, Chen T, Chang Y. Cancer Risk in Patients With Chronic Urticaria: A Population-Based Cohort Study. Arch Dermatol. 2012;148(1):103-108. doi:10.1001/archdermatol.2011.482

### КАНЦЕРОГЕНЕН РИСК ПРИ ХРОНИЧНА УРТИКАРИЯ-2

- ▶ Описана е връзка между хематологични злокачествени тумори и уртикариален васкулит. Последният съставлява близо 2% от случаите с хронична уртикария и често се представя клинично под формата на персистиращи уртикариални лезии и хистологично под формата на левкоцитокластичен васкулит. Често може да има мултисистемно възлечение, като например тежък ангиоедем, артрит и засягане на белия дроб. Докладвана е асоциация между хипокомплементемичния уртикариален васкулит и различни неопластични състояния, като например полицитемия рубра вера, IgA миелом, мегакариоцитна левкемия и неходжкинов лимфом. При хроничната уртикария се наблюдава значително повишен риск от развитие на карциноми, произхождащи от мозъка, ретроперитонеума, вулвата и бъбреците. Понастоящем не е известно дали едновременното съществуване на хроничната уртикария и малигнените тумори е просто съвпадение или са налице общи етиологични фактори. Според някои доклади от клинични случаи, отстраняването на тумора води до бързо обратно развитие на уртикариалните лезии, което предполага патогенетична връзка между тези заболявания.

Chen Y, Wu C, Shen J, Chen T, Chang Y. Cancer Risk in Patients With Chronic Urticaria: A Population-Based Cohort Study. Arch Dermatol. 2012;148(1):103-108. doi:10.1001/archdermatol.2011.482

### СИНДРОМ НА GLEICH (ЕПИЗОДИЧЕН АНГИОЕДЕМ С ЕОЗИНОФИЛИЯ) - 1

- ▶ Епизодичният ангиоедем с еозинофилия (ЕАЕ), известен още като синдром на Gleich, представлява рядко нарушение, характеризиращо се с рецидивирани епизоди на уртикария, фебрилитет, ангиоедем, покочване на телто и изразена еозинофилия, които настъпват през интервал от 3-4 седмици и отшумяват спонтанно с диурезата, без терапия. Често бива причисляван към групата на идиопатичните хиперезинофилни синдроми (HES). Описани са циклични повишения на серумния IL-5, предхождащи покочването на еозинофилиите, увеличен брой активирани Т-клетки и еозинофилна дегранулация в дермата по време на симптомните епизоди, което подкрепя хипотезата, че активирането на кръвните и тъканните еозинофили от Т-лимфоцитите води до ЕАЕ. При единични клинични случаи е описана цикличност и на други серумни цитокини, включително IL-3, IL-6, IL-1 и разтворим рецептор на IL-2 (sIL-2R). Някои цитокини, като IL-6 например, достигат максимални нива само след пика на еозинофилията.

Khoury P, Herold J, Alpaugh A, Dinean E, Holland-Thomas N, Stoddard J, Gurpreet S, Maric I, Simakova O, Schwartz LB, Feng J, Lee CC, Xi L, Wang Z, Raffield M, Elson AD. Episodic angioedema with eosinophilia (Gleich syndrome) is a multiimmune cell cycling disorder. Haematologica. 2015 Mar;100(3):300-7. doi: 10.3324/haematol.2013.091264. Epub 2014 Dec 19. PMID: 25227564; PMCID: PMC4349267.

### СИНДРОМ НА GLEICH (ЕПИЗОДИЧЕН АНГИОЕДЕМ С ЕОЗИНОФИЛИЯ) - 2

- ▶ При трима пациенти с ЕАЕ е докладвана клонална Т-клетъчна популация с аберантен CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> повърхностен фенотип, обикновено присъстваща при лимфоцитния вариант на HES. Докато пациентите с лимфоцитен вариант на HES могат да се представят с интермитентни ангиоедем и/или уртикария, обичайната периодичност на еозинофилията и симптомите при ЕАЕ е отличителен белег, напомнящ на други циклични хематологични нарушения, като например циклична неутропения и циклична тромбоцитопения. За разлика от пациентите с циклична неутропения, при които се налага стартиране на терапия след поставяне на диагнозата с оглед предотвратяване на животозастрашаващи усложнения, пациентите с ЕАЕ често могат да бъдат проследявани без необходимост от лечение.

Khoury P, Herold J, Alpaugh A, Dinean E, Holland-Thomas N, Stoddard J, Gurpreet S, Maric I, Simakova O, Schwartz LB, Feng J, Lee CC, Xi L, Wang Z, Raffield M, Elson AD. Episodic angioedema with eosinophilia (Gleich syndrome) is a multiimmune cell cycling disorder. Haematologica. 2015 Mar;100(3):300-7. doi: 10.3324/haematol.2013.091264. Epub 2014 Dec 19. PMID: 25227564; PMCID: PMC4349267.

### СИНДРОМ НА GLEICH (ЕПИЗОДИЧЕН АНГИОЕДЕМ С ЕОЗИНОФИЛИЯ) - 3

- ▶ Еозинофилиите са най-вероятно основните (първичните) клетки, отговорни за патогенезата на клиничните симптоми при ЕАЕ. Въпреки това, наблюдава се циклична вариация и в броя на други периферни кръвни клетки, освен еозинофилиите, включително на неутрофилиите и лимфоцитите, което предполага, че ЕАЕ е циклично нарушение с клетъчна мултилинеарност. Пациентите с ЕАЕ могат да имат повишени серумни нива на IgM (за разлика от HES, където това се наблюдава рядко). Ако все пак се стартира терапия, кортикостероидите обикновено са средство на избор. Определени противотуморни медикаменти, включително тирозин-киназният инхибитор Иматиниб (Гливек), също са използвани успешно за лечение на ЕАЕ.

Khoury P, Herold J, Alpaugh A, Dinean E, Holland-Thomas N, Stoddard J, Gurpreet S, Maric I, Simakova O, Schwartz LB, Feng J, Lee CC, Xi L, Wang Z, Raffield M, Elson AD. Episodic angioedema with eosinophilia (Gleich syndrome) is a multiimmune cell cycling disorder. Haematologica. 2015 Mar;100(3):300-7. doi: 10.3324/haematol.2013.091264. Epub 2014 Dec 19. PMID: 25227564; PMCID: PMC4349267.

### СИНДРОМ НА GLEICH (ЕПИЗОДИЧЕН АНГИОЕДЕМ С ЕОЗИНОФИЛИЯ)



Fig 1. Representative of the clinical presentation of the patient.

### ИЗВОДИ

- ▶ Някои форми на ангиоедем и хронична уртикария могат да се приемат за редки, тъй като не се мисли за тях при диагностицирането им
- ▶ Самото диагностициране на ангиоедема и уртикарията изискват много задълбочени знания върху етиологията и патогенетичните механизми на двете болести
- ▶ Разнообразието на отключващите ангионевротичния оток и уртикарията фактори, и патофизиологични механизми изисква голям обем от информация и опит от страна на клинициста, за да се определи техният фенотип и ендотип

### Заклучение

- ▶ Ключов фактор при определяне типа на ангиоедема и уртикарията, и тяхното ефективно лечение се явяват знанията и опита на клинициста
- ▶ Точното диагностициране и успешното повлияване на редките форми на ангиоедем и хронична уртикария до голяма степен зависят от висококвалифицираната интерпретация на клиничните и параклинични данни и индивидуалния подход при всеки пациент

## **НАУЧНА СЕСИЯ 7**

- ▶ **Иновации в лечението на вродените коагулопатии**  
**В. Калева**

# ИНОВАЦИИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ВРОДЕНИТЕ КООГУЛОПАТИИ

Валерия Калева

## Вродени нарушения на коагулацията

- Хетерогенна група заболявания
  - ❖ вроден дефицит или непълноценност на един или по-вече фактори на кръвосъсирване
  - ❖ различно унаследяване
  - ❖ широк спектър на честота и тежест на кръвене
  - ❖ различни възможности за лечение
- 95 - 97%
  - ❖ хемофилия А (ХА)
  - ❖ хемофилия В (ХВ) и болест на Вилебранд (БВ)
- 3 - 5%
  - ❖ редки нарушения на коагулация (РНК)

Peirard F, et al. Semin. Thromb. Hemost. 2020; 50: 349-355

## Хемофилия А и В

- Генетични рецесивни заболявания, свързани с Х-хромозомата
  - ❖ хемофилия А (ХА): вроден дефицит или дисфункция на коагулационен фактор VIII (FVIII)
  - ❖ хемофилия В (ХВ): вроден дефицит или дисфункция на коагулационен фактор IX (FIX)
- Засягат предимно мъже
- Тежест на протичане
  - ❖ тежка хемофилия: < 1% FVIII/FIX
  - ❖ средно тежка хемофилия: 1 - 5% FVIII/FIX
  - ❖ лека хемофилия: > 5% - < 40% FVIII/FIX
- Отличителните клинични характеристики (тежка форма)
  - ❖ неконтролирано кървене при травми или хирургични интервенции
  - ❖ спонтанно ставно и мускулно кървене
  - хронично увреждане на опорно-двигателния апарат
- Средна продължителност на живота при пациенти с тежка хемофилия
  - ❖ до 1960-те: не по-вече от 20-30 години
  - ❖ след въвеждане на заместително лечение с коагулационни фактори: почти съвместима с останалата мъжка популация с многократно подобрено качество на живот

Marrucci PM. Hematology 2020; 19(5):345-351

## Еволюция в терапевтичния подход за лечение на хемофилия<sup>1-7</sup>

1969

Плазмени коагулационни и FVIII / FIX

Заместително лечение

1. Borchers E, Hematology 2011; 10(10):1000-1001. 2. Hematology 2011; 10(10):1000-1001. 3. Borchers E, Hematology 2011; 10(10):1000-1001. 4. Borchers E, Hematology 2011; 10(10):1000-1001. 5. Borchers E, Hematology 2011; 10(10):1000-1001. 6. Borchers E, Hematology 2011; 10(10):1000-1001. 7. Borchers E, Hematology 2011; 10(10):1000-1001.

## Еволюция в терапевтичния подход за лечение на хемофилия<sup>1-7</sup>

"При нужда" ⇒ Профилактика

1969

Плазмени коагулационни и FVIII / FIX

1990

Рекомбинантни коагулационни FVIII / FIX

Заместително лечение

Стандарт за лечение на хемофилия

1. Borchers E, Hematology 2011; 10(10):1000-1001. 2. Hematology 2011; 10(10):1000-1001. 3. Borchers E, Hematology 2011; 10(10):1000-1001. 4. Borchers E, Hematology 2011; 10(10):1000-1001. 5. Borchers E, Hematology 2011; 10(10):1000-1001. 6. Borchers E, Hematology 2011; 10(10):1000-1001. 7. Borchers E, Hematology 2011; 10(10):1000-1001.

## Еволюция в терапевтичния подход за лечение на хемофилия<sup>1-7</sup>

"При нужда" ⇒ Профилактика ⇒

1969

Плазмени коагулационни и FVIII / FIX

1990

Рекомбинантни коагулационни FVIII / FIX

2014

Фактори с удължен полуживот (EHL)

Заместително лечение

Стандарт за лечение на хемофилия

1. Borchers E, Hematology 2011; 10(10):1000-1001. 2. Hematology 2011; 10(10):1000-1001. 3. Borchers E, Hematology 2011; 10(10):1000-1001. 4. Borchers E, Hematology 2011; 10(10):1000-1001. 5. Borchers E, Hematology 2011; 10(10):1000-1001. 6. Borchers E, Hematology 2011; 10(10):1000-1001. 7. Borchers E, Hematology 2011; 10(10):1000-1001.

## Еволюция в терапевтичния подход за лечение на хемофилия<sup>1-7</sup>

"При нужда" ⇒ Профилактика ⇒ По-широко използване на профилактика

1969

Плазмени коагулационни и FVIII / FIX

1990

Рекомбинантни коагулационни FVIII / FIX

2014

Фактори с удължен полуживот (EHL)

Заместително лечение

Стандарт за лечение на хемофилия

- Нова форма на терапевтични FVIII и FIX
- Остават в кръвообращението по-дълго (1.5 пъти по-дълъг живот)
- Възможност за прилагане през по-големи интервали
  - удобство за пациентите с лош венозен път
  - повишаване на придържането към терапията
- Използвани техники за удължаване на полуживота на FVIII и FIX:
  - сливане с протеин с удължен полуживот (IgG-Fc)
  - модификация на протеини
  - пеплиране на специфични места

1. Borchers E, Hematology 2011; 10(10):1000-1001. 2. Hematology 2011; 10(10):1000-1001. 3. Borchers E, Hematology 2011; 10(10):1000-1001. 4. Borchers E, Hematology 2011; 10(10):1000-1001. 5. Borchers E, Hematology 2011; 10(10):1000-1001. 6. Borchers E, Hematology 2011; 10(10):1000-1001. 7. Borchers E, Hematology 2011; 10(10):1000-1001.

## Фактори с удължен полуживот (EHL)

Генерично име	Търговско име/лиценз	Технология	Производител	Плазмен полуживот (h)	Удължаване на полуживота*
Eltrombopag alfa (FVIII-Fc)	Elyllys (2014)	B-domain deleted Fusion with Fc of IgG1	Biogen/Sobi	19	1.5 – 1.7
Rurioctocog alfa pegol (BAX 855)	Adynovy (2015)	Full-length Random PEGylation with 20 kDa	Baxalta/Takeda	14.3	1.3 – 1.5
Ionoctocog alfa pegol (FVIII SingleChain)	Afstyla (2016)	Single-chain, B-domain truncated FVIII Covalently linked heavy and light chain with increased affinity for vWF	CSL Behring	14.3	1.3 – 1.5
Damoctocog alfa pegol (BAY 94-9027)	Jivi (2018)	B-domain deleted Site-specific PEGylation with 60 kDa	Bayer	19	1.6
Turoctocog alfa pegol (NS-GP)	Espanect (2019)	B-domain truncated Site-specific PEGylation with 40 kDa	Novo Nordisk	18.4	1.6
Eltrenonacog alfa (FVIII-Fc)	Aprolix (2014)	Fully recombinant coagulation FIX protein Fusion with Fc of IgG1	Biogen/Sobi	82	4.3
Albutreponacog alfa (FIX-PP)	Idelvison (2016)	Recombinant coagulation FIX protein Fusion with human albumin	CSL Behring	101	5.3
Nonacog beta pegol (NS-GP)	Refixia (2018)	Site-specific glycoPEGylated rFIX	Novo Nordisk	93	4.9

\*Изчислено от среден плазмен полуживот на стандартен коагулационен FVIII от приблизително 12 часа.

Ljung R, Pedersen draga 2018;20:455-464. Graf L, Transfus Med Hemother 2018;45:68-91. Marrucci PM. Hematology 2020; 19(5):345-351. Crebban SE, Pedder CH. An 2018;88:407-425



### Фактори с удължен полуживот (EHL)

**Клинично проучване: rFVIII-Fc-VWF-XTEN (BIVV001, Efanesoctocog alfa)**

XTEND-1: Отворено, фаза III интервенционално проучване на фузионен протеин Recombinant Coagulation Factor VIII-Fc-von Willebrand Factor-XTEN, Efanesoctocog alfa (BIVV001) за интравенозно приложение при пациенти с тежка форма на хемофилия А

- Едноверижни полипептиди на FVIII-Fc (IgG1)-D'D3 домейн VWF-XTEN
  - 4 пептиден фузионен протеин
- Прекъсване на взаимодействието между FVIII с циркулиращия VWF
  - премахване на бариерата за полуживот от VWF
- Полуживот на FVIII: 37.6-42.5 ч.
- Потенциал за инфузия веднъж седмично или на всеки 10 дни
- 18.02.2021 – FDA: Fast Track Designation (FTD)



Kawika, NEJM. 2020;383:2058. 2. Kawika, ISTH 2019. Abstr OC11.3.

### Хемофилия: нефакторни терапевтици

- Терапевтични миметици: имитиране на коагулационната активност на FVIII
  - Хемофилия А
    - лицензирани
    - клинични проучвания
- „Ребалансиращи“ хемостазата агенти: увеличаване образуването на тромбин чрез инхибиране на естествените антикоагуланти (антитромбин, инхибитора на пътя на тъканиния фактор и активирани протеин С)
  - Хемофилия А и В
    - клинични проучвания

Srivastava, Haemophilia. 2020;26 Suppl 6:1.

### Еволюция в терапевтичния подход за лечение на хемофилия А<sup>1-7</sup>

“При нужда” ⇒ Профилактика ⇒ По-широко използване на профилактика



- 1969: Плазмени коагулационни фактори FVIII / FIX
- 1990: Рекombинантни коагулационни фактори FVIII / FIX
- 2014: Фактори с удължен полуживот (EHL)

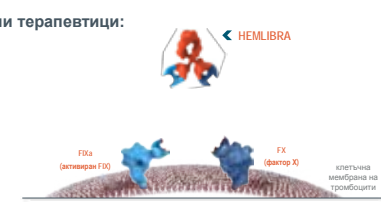
Заместително лечение  
Стандарт за лечение на хемофилия

- Неудовлетворени нужди от заместителното профилактично лечение
  - Пациенти продължават да получават кръвоизливи
  - Прогресия на ставно увреждане
  - Съществува риск за развитие на инхибитори
  - Невъзможност за прилагане при пациенти с инхибиторни антитела
  - Необходимост от венозен достъп

© 2019 U.S. Hemophilia Treatment Centers of the National Hemophilia Foundation. Last updated December 2019. Page 5. All rights reserved. 2019. 1. Kaye, P. et al. NEJM. 2019. 2. Kaye, P. et al. NEJM. 2019. 3. Kaye, P. et al. NEJM. 2019. 4. Kaye, P. et al. NEJM. 2019. 5. Kaye, P. et al. NEJM. 2019. 6. Kaye, P. et al. NEJM. 2019. 7. Kaye, P. et al. NEJM. 2019. 8. Kaye, P. et al. NEJM. 2019.

### Нефакторни терапевтици: миметици

**Hemlibra ▼ (emicizumab)**



- първи и единствен за сега нефакторен терапевтик, лицензиран за клинична употреба при деца и възрастни с хемофилия А със и без инхибитори (EMA 2018 / 2019)
- хуманизирано биспецифично моноклонално антитело (MoA) (модифициран IgG4)
- разпознава и свързва FIIa и FX имитиращи кофакторната активност на FVIII
- активността не зависи от степента на дефицит на FVIII и наличието на инхибитори към FVIII
- не индуцира инхибитори
- има дълъг плазмен полуживот и висока подкожна бионаличност при хора:
  - подкожно приложение еднократно седмично, на 2 или 4 седмици

Kawika T et al. NEJM. 2019;381:1070-1079. 2. Sampaio J et al. PLoS One. 2019;14:e0217170. 3. Weyand A. C. & Pfen S. W. New Therapies for hemophilia. Blood. 4. Hemophilia 2017.

### Еволюция в терапевтичния подход за лечение на хемофилия А<sup>1-7</sup>

“При нужда” ⇒ Профилактика ⇒ По-широко използване на профилактика ⇒



- 1969: Плазмени коагулационни фактори FVIII / FIX
- 1990: Рекombинантни коагулационни фактори FVIII / FIX
- 2014: Фактори с удължен полуживот (EHL)
- 2015: Нефакторни терапевтици

Заместително лечение  
Стандарт за лечение на хемофилия

Не се основават на заместване с коагулационен фактор  
Нови терапевтични подходи за лечение на хемофилия

© 2019 U.S. Hemophilia Treatment Centers of the National Hemophilia Foundation. Last updated December 2019. Page 6. All rights reserved. 2019. 1. Kaye, P. et al. NEJM. 2019. 2. Kaye, P. et al. NEJM. 2019. 3. Kaye, P. et al. NEJM. 2019. 4. Kaye, P. et al. NEJM. 2019. 5. Kaye, P. et al. NEJM. 2019. 6. Kaye, P. et al. NEJM. 2019. 7. Kaye, P. et al. NEJM. 2019. 8. Kaye, P. et al. NEJM. 2019.

### Нефакторни терапевтици: миметици

**Hemlibra ▼ (emicizumab)**



- първи и единствен за сега нефакторен терапевтик, лицензиран за клинична употреба при деца и възрастни с хемофилия А със и без инхибитори (EMA 2018 / 2019)
- хуманизирано биспецифично моноклонално антитело (MoA) (модифициран IgG4)
- разпознава и свързва FIIa и FX имитиращи кофакторната активност на FVIII
- активността не зависи от степента на дефицит на FVIII и наличието на инхибитори към FVIII
- не индуцира инхибитори
- има дълъг плазмен полуживот и висока подкожна бионаличност при хора:
  - подкожно приложение еднократно седмично, на 2 или 4 седмици

Kawika T et al. NEJM. 2019;381:1070-1079. 2. Sampaio J et al. PLoS One. 2019;14:e0217170. 3. Weyand A. C. & Pfen S. W. New Therapies for hemophilia. Blood. 4. Hemophilia 2017.

### Еволюция в терапевтичния подход за лечение на хемофилия<sup>1-7</sup>

“При нужда” ⇒ Профилактика ⇒ По-широко използване на профилактика ⇒ Профилактика с 24 / 7 плазмено покритие



- 1969: Плазмени коагулационни фактори FVIII / FIX
- 1990: Рекombинантни коагулационни фактори FVIII / FIX
- 2014: Фактори с удължен полуживот (EHL)
- 2015: Нефакторни терапевтици

Заместително лечение  
Стандарт за лечение на хемофилия

Не се основават на заместване с коагулационен фактор  
Нови терапевтични подходи за лечение на хемофилия

Преодоляване на неудобствата от заместителното профилактично лечение чрез:
 

- по-лесен (подкожен) начин на приложение
- по-големи интервали
- намалена имуногенност
- повишена ефикасност

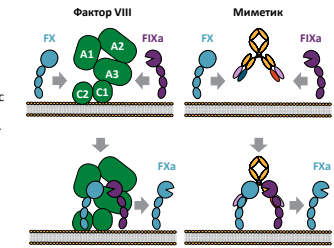
Нефакторни терапевтици
 

- моноклонални антитела (MoA)
- интерферирани малки молекули

© 2019 U.S. Hemophilia Treatment Centers of the National Hemophilia Foundation. Last updated December 2019. Page 6. All rights reserved. 2019. 1. Kaye, P. et al. NEJM. 2019. 2. Kaye, P. et al. NEJM. 2019. 3. Kaye, P. et al. NEJM. 2019. 4. Kaye, P. et al. NEJM. 2019. 5. Kaye, P. et al. NEJM. 2019. 6. Kaye, P. et al. NEJM. 2019. 7. Kaye, P. et al. NEJM. 2019. 8. Kaye, P. et al. NEJM. 2019.

### Нефакторни терапевтици: миметици

**Mim8: нова генерация FVIII миметици**

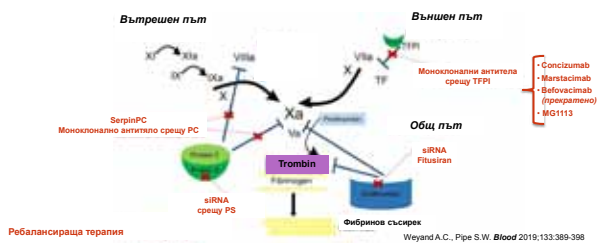


- Етап на клинично проучване
- Хуманизирано биспецифично антитяло
- 15 x по-висока ефективност в сравнение с emicizumab\*
- Дълъг полуживот и клинична ефикасност при животински модели\*
- 2021 г.: Многонационално, отворено, рандомизирано, контролирано проучване за изследване на ефикасността и безопасността на NNC0365-3769 (Mim8) при възрастни и юноши с хемофилия А със или без инхибитори

\* Kijewski, ASH 2019. Abstr 916. \* Ley et al. 2020

### Нефакторни терапевтици: „ребалансиращи“ хемостазата агенти

#### Инхибитори на естествените антикоагуланти



„Иновацията е единственият начин да победиш.“



Стив Джобс

### ХЕМОФИЛИЯ: НОВИ ТЕРАПЕВТИЧНИ СТРАТЕГИИ

Незаместващо ("non-factor treatment", нефакторно) лечение

Нови терапевтици	Фаза	Лечение	Коментар
Fitusiran	III	XA и XB	Синтетична малка интерферираща РНК (siRNA), която блокира производството на антитромбин в черния дроб
Инхибитори на TFP1	III Предклинична	XA, XB и XAВИ	Concizumab и Marstacimab – моноклонални антитела MG1113 – моноклонално антитяло *
Инхибитори на APC	III	XA, XB и XAВИ	Инхибитори за блокиране на естествения антикоагулантен механизъм на APC Водещ кандидат – KRK-α1AT (α1-антитрипсин)
Инхибитори на PS	Предварителни проучвания	Миши модели	Синтетична малка интерферираща РНК (siRNA), която блокира производството на PS в черния дроб **
Fxa	I	XA и XAВИ	Вариант на Fxa с повишена устойчивост на инактивиране от плазмени протеази (прекратено)
Super Fva	Предклинична	Предстои да се определи	Вариант на Fva, устойчив на разцепване от APC. Доказана синергична активност с rFVIIa в животински модели

APC, активан протеин C, PS, протеин S, Fva, активан фактор V, Fxa, активан фактор X, Xa, хемофилия A, XB, хемофилия B, XAВИ, хемофилия A или B с инхибитори; rFVIIa, рекомбинантен активан фактор VII; TFP1, инхибитор на пътя на тъмния фактор

Baltogh E, et al. W. Dis Pathol 2017;7-45; \*Matsuda JN, Front Med 2021; \*\*Prince RE, et al. Oral presentation 627, Session 321, ASH 2020; \*\* Prince RE, et al. Blood 2018;131(12):1360

### Вродени коагулопатии: нови терапии с реално приложение в клиничната практика

- **Фактори с удължен полуживот: EHL FVIII, EHL FIX**  
-- лечение и профилактика на кръвене при пациенти с хемофилия A и B
- **Терапевтични миметици: Hemlibra (emicizumab)**  
-- хемофилия A с инхибитори на FVIII  
-- тежка хемофилия A без инхибитори на FVIII

### Вродени коагулопатии: нови терапии с реално приложение в клиничната практика

- **Фактори с удължен полуживот: EHL FVIII, EHL FIX**  
-- лечение и профилактика на кръвене при пациенти с хемофилия A и B
- **Терапевтични миметици: Hemlibra (emicizumab)**  
-- хемофилия A с инхибитори на FVIII  
-- тежка хемофилия A без инхибитори на FVIII
- **Генна терапия: Roctavian (valoctocogene roxaparvovec)**  
-- тежка хемофилия A при възрастни пациенти  
-- 17 юни 2022 г.: препоръка от EMA за разрешение за употреба  
-- трето тримесечие на 2022 г.: очаква се окончателно разрешение от ЕК

## **ПОСТЕРНА СЕСИЯ**

## Клиничен случай на вроден нефрогенен инсипиден диабет

Айлин Г. Фейзуллова<sup>1,2</sup>, Димитър М. Троев<sup>2</sup>, Мария М. Орбецова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Медицински университет София; <sup>2</sup> Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“, МУ – Пловдив

### Въведение

**Нефрогенният инсипиден диабет (НИД)** се характеризира с нарушена възможност за концентриране на урината, въпреки нормалните или завишени нива на антидиуретичен хормон (АДХ) – аргинин вазопресин (АВР). НИД бива **вроден или придобит**. Вроденият може да се дължи на мутации в гена, кодиращ аквапорин 2 – **автомомно рецесивно или доминантно** унаследяване (в 10% от случаите); или на **AVP-V2 рецептора - X-свързано** (в 90% от случаите).

**Клиничната изява:** полиурия с хипостенурия, и полидипсия, водещи до тежка дехидратация с последващи усложнения, ако не се предприеме лечение. **Терапия:** достатъчен прием на вода, диета с ниско съдържание на натрий, включване на тиазиден диуретик, в някои случаи **СОХ-инхибитори** (индометацин) или **НСПВС**; или **хидрохлортиазид** в комбинация с **амилорид**.

### Ход на заболяването

Случай на **27 годишен мъж**, хоспитализиран неколккратно в Клиника по Ендокринология и болести на обмяната към УМБАЛ „Св. Георги“, гр. Пловдив. Първоначално, на **4-месечна възраст**, бива диагностициран със **синдром на полиурия-полидипсия**.

На **6-месечна възраст** бива хоспитализиран в Клиника по Педиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“ в гр. Пловдив. Всички клинични и лабораторни изследвания, както и **фамилната анамнеза за въicho с потвърден AVP-V2 рецепторен дефект** (генетичният анализ е проведен в Германия на по-ранна възраст), **водят до суспекция за вроден НИД**.

На **3-годишна възраст** – диагнозата е потвърдена в Клиника по детска ендокринология във ВМА, гр. София, **но не е започнато лечение**.

През 2006 г., на **11 годишна възраст**, пациентът е с **негативен тест с Вазопресин** и е започната **лекарствена терапия с Индометацин + Хидрохлортиазид**, но е приета за кратко време, поради липса на съществен ефект върху полиурията.

През 2013 г., на **18 годишна възраст**, пациентът е насочен към Клиника по ендокринология и болести на обмяната при УМБАЛ „Св. Георги“ с **клинична изява на заболяването, състояща се в прием на ок. 20 л вода дневно и диуреза 16-18 л. Ръст - 186 см; Тегло - 64 кг. BMI - 18.5 кг/м<sup>2</sup>**. **Всички тестове потвърждават НИД, нормални нива на АДХ**.

**УЗД на бъбреци** разкрива **билатерална хидронефроза**, 3-ти стадий на десен бъбрек с **хидроуретер** и 2-ри стадий на ляв бъбрек, потвърдени чрез **интравенозна урография**.

Открита е и **V12-дефицитна анемия**, която е повлияна успешно.

Назначена е терапия с **Индометацин, Хидрохлортиазид в комбинация с амилорид, Карбамазепин и високи дози Минирин /дезмопресин/,** вследствие на която се **повишава специфичното тегло на урината – до 1.020**, но поради **недобро толериране** и слаб ефект върху полиурията, е спряна от страна на пациента.

Пациентът е стриктно наблюдаван през следващите години:

Доказва се **бактериурия**, която е лекувана успешно с антибиотик.

Поставена е **временна нефростома**, която има добър ефект върху степента на хидронефроза на бъбреците.

Последната хоспитализация е през м. юни 2020 г. Пациентът е в добро общо състояние с **персистиращ полидипсо-полиуричен синдром**, но **без наличие на електролитен дисбаланс, анемия или бактериурия, с подобряване на хидронефрозата**.

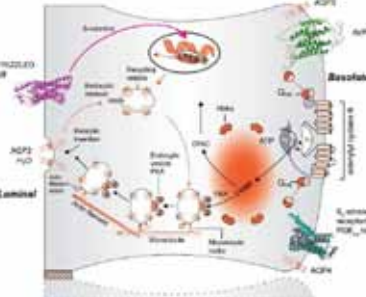
**Статус:** Мъж на видима възраст, отговаряща на действителната. В задоволително общо състояние. Ориентиран за време и пространство. Нормостеничен хабитус. **Височина - 186 см. Тегло - 77 кг. BMI - 22.26 кг/м<sup>2</sup>**. P - 68 bpm, RR - 120/80 mmHg

### Източници

- Bichet DG. GENETICS IN ENDOCRINOLOGY Pathophysiology, diagnosis and treatment of familial nephrogenic diabetes insipidus. *Eur J Endocrinol* 2020; 183: R29–R40.
- Duicu C, Pitea AM, Săsarau OM, Cozea I, Man L, Bănescu C. Nephrogenic diabetes insipidus in children (Review). *Exp Ther Med* 2021; 22: 746.
- Priya G, Kalra S, Dasgupta A, Grewal E. Diabetes Insipidus: A Pragmatic Approach to Management. *Cureus* 2021;13(11): e12498.
- Kalra S, Zargar AH, Jain SM, Sethi B, Chowdhury S, Singh AK, et al. Diabetes insipidus: The other diabetes. *Indian J Endocrinol Metab* 2016; 20(1):9-21.
- Hinrichs GR, Mortensen LA, Bistrup C, Dieperink NH, Jensen BL. Treatment of Nephrogenic Diabetes Insipidus Patients With cAMP-Stimulating Drugs Does Not Mitigate Polyuria or Increase Urinary Concentrating Ability. *Kidney Int Rep* 2020; 5: 1319–1325.
- Chen MC, Hsiao YC, Chang CC, Pan SF, Peng CW, Li YT, et al. Valine-279 Deletion-Mutation on Arginine Vasopressin Receptor 2 Causes Obstruction in G-Protein Binding Site: A Clinical Nephrogenic Diabetes Insipidus Case and Its Sub-Molecular Pathogenic Analysis. *Biomedicines* 2021; 9(3): 301.

### Физиологичен ефект на АДХ

Схематично представяне на ефекта на АДХ за увеличаване на водната пропускливост в клетките на събирателното каналче



AVPR2 - рецептор, свързан с G-протеин върху базалната мембрана.

АДХ активира аденилат циклаза 6, повишавайки вътреклетъчната концентрация на цАМФ.

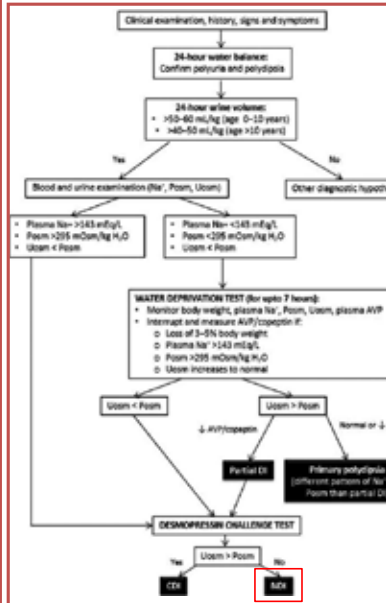
Повишаването на цАМФ се последва от рецепторно-свързано активиране на хетеромерния G-протеин (Gs) и взаимодействие на свободната Gs-верига с каталитозора на аденилат циклазата.

Протеин киназа A и вероятно обменният фактор са директно активирани от цАМФ (EPAC).

В дългосрочен план АДХ също повишава експресията на AQP2.

Цитоплазмените везикули, носещи протеините на водните канали, се сливат с луменната мембрана в отговор на АДХ, като по този начин повишават водната пропускливост на тази мембрана.

### Диагностициране



### Лабораторни изследвания

23-29.06.2020 г.:  
Uosm- 305 mosm/kg; Posm- 327 mosm/kg;  
Тест с жадуване - Uosm < Posm,  
СТ-ProAVP (копелтин) - 7.17 pmol/l [норма 1-28.2 pmol/l]

23.07-02.08.2013 г.:  
Урина: Диуреза – 15.6 л/24 ч.;  
pH - 6.0; спец.тегло - 1.002-1.005;  
Седимент: Глюкоза (-); Белтък (-)  
Кетон (-); Билирубин (-);  
Уробилиноген - непомвишен;  
K - 69; Na - 177 ммол/24ч;

23-29.06.2020 г.:  
Урина: Диуреза - 14.7 л/24ч;  
pH - 6.0; спец.тегло - 1.005; утайка -  
Гл (-); Прот (-)  
Кетон (-); Билирубин (-);  
Уробилиноген - непомвишен;  
Ca - 3.52; P - 52.9; K - 176.4;  
Na - 308.7 ммол/24ч;

УЗД на бъбреци при проследяване – хидронефроза (2-ри стадий на десен; 1-ви стадий на ляв бъбрек).

Тест на Зимницки за концентриране на урината:

1000 - 1600 ml	1000 - 1800 ml
1000 - 1700 ml	1000 - 2600 ml
1002 - 2300 ml	1001 - 2000 ml
1001 - 1800 ml	1001 - 1800 ml

### Дискусия

Клиничният случай се отнася за пациент с предполагаем **вроден X-свързан НИД и непостоянна лекарствена терапия. Генетично изследване е силно препоръчително във връзка с възможни бъдещи таргетни терапии**. В момента пациентът е в добро общо състояние, без анемия, с персистираща полиурия, достигаща до 10-14 л дневно, компенсирани чрез достатъчен прием на вода, **без прогресия на хидронефрозата**.

### Заклучение

Повечето случаи на НИД са при мъже с **X-свързана рецесивна форма на заболяването, какъвто е и нашият случай. Не съществува етиологично лечение**, но настоящите лечебни подходи имат за цел да облекчат симптомите чрез **адекватен прием на вода, неспецифични фармакологични терапии и диетични ограничения**. Този подход би осигурил нормална продължителност на живота с нормално физическо и психическо развитие. Докато **новите таргетни терапии** станат налични, са необходими всеобща **целенасочени усилия за осигуряване на ранна диагностика и добро клинично проследяване**, включващо специалисти **ендокринолози и нефролози**.

## Анализ на употребата на лекарства за лечение на спинална мускулна атрофия в България

Янна Хайвазова, Анна Петкова, Зорница Миткова, Мария Камушева

Катедра „Организация и икономика на фармацията“, Фармацевтичен факултет, МУ-София

адрес за контакт: annapetkova1998@gmail.com

### I. Въведение:

- Спиналната мускулна атрофия (СМА) е генетично заболяване, което се характеризира с дегенерация на мотоневроните на предните рога на гръбначния мозък(1)
- Оценката на лекарствената употреба (ЛУ) за лекарствата за лечение на СМА дава информация за финансовите аспекти и икономическата тежест на заболяването.
- По данни за последните години разходите за лечение нарастват.

### II. Цел:

- Целта е да се анализира употребата на лекарства за спинална мускулна атрофия, реимбурсирани в България.

### III. Материали и методи:

- Проведено е ретроспективно количествено проучване на лекарствената употреба (ЛУ) в България на лекарствени продукти за лечение на спинална мускулна атрофия (СМА), заплатени от Национална здравноосигурителна каса (НЗОК), за периода 2020 - 2021 година.
- На база на публичната официална справка на НЗОК е анализирана информацията за брой реимбурсирани опаковки и реимбурсирана сума (абсолютен показател на ЛУ). (2)
- Изчислен е относителният показател дефинирана дневна доза за 1000 души на ден (DDD/1000 жители/дневно) съгласно формулата на СЗО. (3) (4)
- Извършено е екстраполиране на реимбурсираните разходи за следващия 2-годишен период с функцията TREND в Microsoft Excel.



Фигура 1: съпоставка на DDD /1000 души/ден за 2020-та и 2021-ва година

### IV. Резултати:

- Реимбурсираните лекарства за лечение на СМА към юли, 2022 са nusinersen и risdiplam. Risdiplam е включен в позитивния лекарствен списък в края на 2021, като към момента не са налични данни за употребата и затова не е обект на проучването.
- Разходите за лечение с nusinersen, заплатани от НЗОК, са 14 951 090.40 лв. през 2020 г. и 25 099 009.10 лв., като тенденцията е за увеличаване в следващите 2 години.
- Лекарствената употреба, измерена чрез ДДД/1000души/ден, също нараства – 0.0043 ДДД/1000 души/ден през 2020 г. и 0.0077 ДДД/1000 души/ден през 2021 г. (фигура 1)

### V. Изводи:

- Проучването показва ръст в реимбурсираната сума на nusinersen през 2021 спрямо 2020, с пик в третия триместър на годината. Ръст се наблюдава и в относителния показател ДДД/1000 души/ден за 2021 г. Необходимо е последващо анализиране на ЛУ след започване на реалното заплащане на risdiplam от НЗОК от началото на 2022 г.

1. Фармако-терапевтично ръководство за лечение на неврологичните заболявания [Internet]. Available from: [https://www.ncpr.bg/images/Naredbi\\_za\\_priemane\\_na\\_FTR/23.10.2019/Naredba\\_7\\_FTR\\_nervni\\_bolesti\\_3\\_10\\_2019-red\\_compressed.pdf](https://www.ncpr.bg/images/Naredbi_za_priemane_na_FTR/23.10.2019/Naredba_7_FTR_nervni_bolesti_3_10_2019-red_compressed.pdf)
2. Национална здравноосигурителна каса [Internet]. Available from: <https://www.nhif.bg/page/218>
3. Методика за изчисляване на DDD/1000 души/ден според СЗО [Internet]. Available from: [https://www.whocc.no/use\\_of\\_atc\\_ddd/](https://www.whocc.no/use_of_atc_ddd/)



# Случай на Синдром на Jobert / мутации в *СЕР 120* ген / с атипично протичане

Антони Божков<sup>1</sup>, Илияна Пачева<sup>2,3</sup>, Иглика Соткова<sup>2,3</sup>, Маргарита Панова<sup>2,3</sup>, Е. Тимова<sup>3</sup>, Т. Тодоров<sup>4</sup>

<sup>1</sup>. Медицински факултет, Медицински университет Пловдив

<sup>2</sup>. Катедра по Педиатрия и медицинска генетика, МУ-Пловдив

<sup>3</sup>. Клиника по Педиатрия, УМБАЛ "Св. Георги" - Пловдив

<sup>4</sup>. Лаборатория Генника - София

Синдромът на Jobert е рядко аутозомно рецесивно заболяване. Дължи се на мутации в различни гени – до момента докладвани около 35 гена.

Характеризира се с вродена атаксия, мускулна хипотония, изоставане в развитието и една от следните характеристики: неонатални респираторни нарушения, абнормни очни движения, включващи нистагъм и окуломоторна апраксия. При този генетичен синдром е нарушена функцията на цилиите на клетките, имащи значение за клетъчното взаимодействие и сигнализация. Много характерна е МРТ находката - „белег за моларен зъб“. При част от пациентите има бъбречно, чернодробно засягане, очни промени и скелетни аномалии.

Представя се случай на 3г. и 8м. момче с доказан синдром на Jobert, вследствие мутация в *СЕР 120* ген. Диагнозата е поставена на 3г 1м.в. чрез цялостно екзомно секвениране.

## Анамнеза:

Касае се за дете на 3г.9м.в. Родено от първа нормално протекла бременност, по оперативен механизъм в 32 г.с, с тегло- 2250 гр. На ИБВ- 5 дни и кувъз 10 дни. Имунизирано по календар. ННР- Проходил на 18м.в., все още с тромава походка. На 2г.в. произнасял 2-3 думи, рядко изпълнявал команди. Все още не е проговорил. Не контактува адекватно с връстниците си. Имал епизоди с хиперпнея. На 1г 10 м.в. при фебрилитет 39,2 гр. прави първи гърч с отклоняване на погледа нагоре, изпъване на тялото, клонични потрепвания с леви крайници и периорална цианоза. На 1г 11м.в. с нов подобен пристъп, без фебрилитет. Започнато лечение с валпроат. На 2г7м.в. с генерализиран тонично-клоничен гърч. На 3г.в. в хода на инфекция с фебрилитет по време на сън направил вторично генерализиран епилептичен пристъп до епилептичен статус. Прибавен леветирацетам и редуциран валпроат заради предполагаема хиперпролинемия.

## Обективен статус:

За първи път постъпва на 1г 10м. в детска клиника; долихоцефална конфигурация на главата. С дискретна дисморфия, по-къс врат; данни за леко степенна мускулна хипотония и забавена груба и фина моторика; непостоянен хоризонтален нистагъм; леко изоставане в ННР с различни аутистични прояви, липса на адекватна комуникация; КОР – 51 при ADOS –6. Задържащо се изоставане в ННР, най-изразено в говорното развитие.

## Изследвания :

Първоначална EEG- в норма, повторна EEG- леки възбудни промени задномозъчно повече в ляво.; Chgromoseq - не са установени хромозомни микроаберации; ЯМР на главен мозък на 1г11м и на 2г8м -липса на морфология на ЦНС; метаболитен скрининг - установен завишен пролин от АК профил, нормални органични киселини.

Цялостно екзомно секвениране - откриване на два хетерозиготни варианта на в *СЕР120* гена; Абдоминална ехография-бо. ; Очни дъна – б.о.

## Дискусия:

Касае се за дете на 3г.в., от нормална бременност, родено преждевременно, с първа степен недоносеност, преживяло перинатална асфиксия, с долихоцефалия и дискретна дисморфия, лека мускулна хипотония с дискоординационен синдром, изоставане в ННР с аутистични черти и епилептичен синдром.

Първоначално обсъждана диагноза развитийна епилептична енцефалопатия за етиологично уточняване на която са провеждани генетични изследвания – chgromoseq и цялостно екзомно секвениране, чрез които е достигната диагноза JS , вследствие мутация в *СЕР 120* .

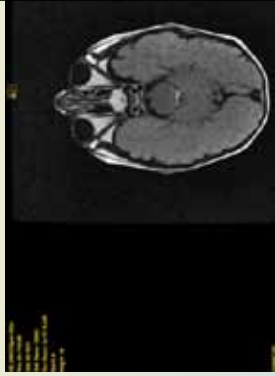
Особено в клиничната картина на нашия случай е липсата на типичната МРТ находка, липса на скелетни аномалии, ретинални и ренални прояви, а също епилептичният синдром, появил се от валпроат и леветирацетам. Епилепсия не е типична за синдрома, но е описана при някои варианти. Водеща симптоматика е изоставането в ННР с нарушение в поведението с аутистични прояви, а не атаксията и окуломоторната апраксия. Възможна причина за епилепсията е да е резултат от понесена ХИЕ, а не да е свързана с генетичния синдром.

## Заклучение:

Синдромът на Jobert е наследствена цилиопатия, свързана с мутации в повече от 35 гена, чийто фенотип ще продължи да се обогатява с описание на нови случаи. Познанието на характерните клинични и образни находки при JS са насочващи за диагнозата, но случаи с нетипично протичане могат да се диагностицират чрез цялостно екзомно секвениране, както е при нашия случай. Генетичната диагноза е важна за прогноза, проследяване и пренатална диагностика при следваща бременност.

## Библиография:

Acosta MT, Pearl PL. Joubert syndrome. In: The NORD Guide to Rare Disorders. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2003:542; Bachmann-Gagescu R, Dempsey JC, Bulgheroni S, et al. Healthcare recommendations for Joubert syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2020; 182: 229– 249. MedlinePlus. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); Last updated 8/18/20; Online Mendelian inheritance in Man (OMIM). The Johns Hopkins University. Joubert Syndrome; JBTS. Entry No: 213300. Last Edited 02/22/2024; Boltshauser E, Isler W, Joubert syndrome: episodic hyperopia, abnormal eye movements, retardation and ataxia, associated with dysplasia of the cerebellar vermis. *Neuropediatrics*. 1977; 8:57–66; Choh SA, Choh NA, Bhat SA, Jehangir M. MRI findings in Joubert syndrome. *Indian J Radiol*. 2009; 76(2):233–235. Bachmann-Gagescu R, Ishak GE, Dempsey JC, Adkins J, O Day D, Phelps IG, Gunay-Aygun M, Kline AD, Szczaluba K, Marotoell L, Alswaid A, Alrasheed S, Pai S, Izatt L, Ronan A, Paris MA, Metford H, Glass I, Doherty D. Genotype-phenotype correlation in CC2D2A-related Joubert syndrome reveals an association with ventriculomegaly and seizures. *J Med Genet*. 2012; 49(2):126-37.



## Рядка изява на хронична ектопична бременност, имитираща маточен тумор

*Виктория Спасова<sup>1</sup>, Лилия Колева<sup>2,3</sup>, Силвия Николова<sup>4</sup>, Кирил  
Генов<sup>4</sup>, Анатоли Колев<sup>4</sup>, Весела Карамешева<sup>5,6</sup>*

<sup>1</sup>Катедра по Медицинска генетика, МУ – София,

<sup>2</sup>Клиника по оперативна гинекология, УМБАЛСМ Пирогов

<sup>3</sup>Отделение по Акушерство и Гинекология, УМБАЛ Софиямед

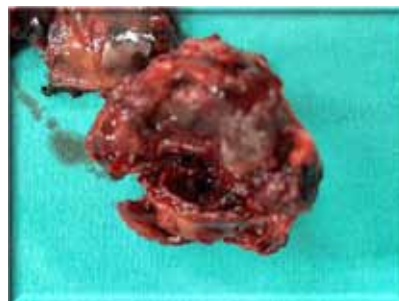
<sup>4</sup>Медицински факултет, МУ-София

<sup>5</sup>Катедра по Акушерство и гинекология, МУ – София

<sup>6</sup>Втора гинекологична клиника, СБАЛАГ „Майчин дом“ -София

Ектопичната бременност (ЕБ) е състояние, при което фаталните тъкани се имплантират извън матката или на необичайно място в матката. Хроничната ектопична бременност е рядък вариант на ЕБ, която е резултат от повтаряща се руптура със слабо кървене от тубарна бременност. Това резултира във формиране на хематоцеле, съдържащо кръв, съсиреци и дегенерирани трофобластни структури. Хроничната ектопична бременност се характеризира с липсата на повишаване на нивото на бета-хорионгонадотропин и резистентност към метотрексат. Най-честите симптоми, включват нерегулярно вагинално кървене, абдоминална болка, а в 18% от случаите липсва клинична изява. Най-опасното усложнение при това състояние е рискът от внезапна руптура, поради което е важно навременното разпознаване и лекуване на състоянието.

Пациентка на 38 години идва на преглед поради нерегулярно маточно кървене по време на менструация и извън нея. Няма хронични заболявания, бременности и раждания. Майка ѝ е имала карцином на ендометриума. Гинекологичният преглед не показва патологични изменения. От ултразвуковото изследване има данни за миомен възел с необичаен изглед, суспектен за миосарком. След провеждане на необходимите консултации и при липса на контраиндикации, се взема решение за провеждане на отворена операция с коремен достъп. Детектира се интрамурален миомен възел в десния маточен рог с размер около 6см в диаметър, с неравна повърхност и множество разширени съдове. На срез – силно кръвоснабден, с множество кухини, пълни с кръв. Аднексите и коремните органи са без особености. Последващият хистологичен анализ показва хеморагично инфарцирана децидуа с възпалителни инфилтрати, некротични и фиброзни въси, групи трофобласти и гладки мускули.



## Клиничен случай: Жена с паратиреоиден карцином с мутация в CDC75 gena

Дж. Башчобанов<sup>1</sup>, Х. Николова<sup>1</sup>, И. Балтова<sup>1</sup>, Г. Попиванов<sup>2</sup>, В. Мутафчийски<sup>2</sup>, И. Димова<sup>3</sup>

1- Медицински факултет, Медицински университет- София

2- Военна медицинска академия- София

3- Катедра по медицинска катедра, Медицински университет- София

### Въведение

Паратиреоидният карцином (PC) е изключително рядко злокачествено заболяване, представляващо по-малко от 1 % от всички паратиреоидни неоплазми, и рядка причина за първичен хиперпаратиреоидизъм (PHPT), характеризиращ се с прекомерна секреция на паратиреоиден хормон (PTH) и тежка хиперкалциемия.

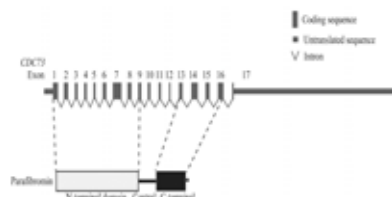
Герминативните хетерозиготни инактивиращи мутации на туморния супресорен ген CDC73, със соматична загуба на хетерозиготност в локус 1q31.2, са причина за около 50-75 % от фамилен случаи, над 75 % от спорадичните PC имат билелна соматична инактивация/загуба на CDC73. [1]

### Материали и методи

Случай на 46-годишна жена с оплаквания от болки в таза, мускулна слабост и прекомерна диуреза. Без фамилен анамнез за хиперпаратиреоидизъм. При физикалния преглед е установена палпируема маса вдясно на шията. Кръвният анализ показва повишен серумен калций до 4,02 mmol/l, паратиреоиден хормон 1433,2 pg/ml, FT4 17,49 pmol/l, TSH 0,377 µIU/ml и ниво на креатинина 296 µmol/l. Взета е кръвна проба за екзомно секвениране чрез Next Generation Sequencing (NSG). Извършен е биоинформативен анализ на резултатите доказващ мутация в CDC75-гена.

### Резултати

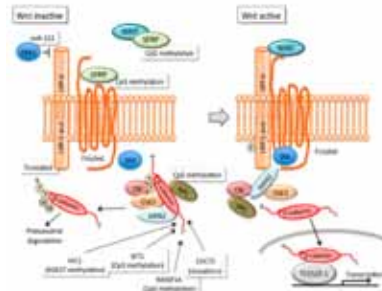
CDC73 (Cell Division Cycle 73-известен преди като HRPT2)) е ген със 17 екзона, който се намира в 1q31.2 и кодира протеина парафибромин. CDC73 функционира като тумор супресорен ген, който участва в регулацията на p53, а също и като компонент на човешкия комплекс PAF1. [2]



Фиг 1. Схематично представяне на структурата на CDC73 гена и парафибромина [1]

PAF1- комплекса участва в:

- Модификация на хистоновите белтъци.
- Регулацията на Wnt -сигналния път.
- Взаимодействие с РНК полимеразата II, като координира правилното включване на механизмите за удължаване на транскрипта и процесинга на РНК.



Фиг 2. Wnt/β-катенин сигналния път- активиран и дерегулиран при PC [3]

- Взаимодействието между РНК полимеразата II и PAF1 зависи от C-крайния домейн на парафибромина, който липсва при над 80 % от клинично значимите мутации на гена CDC73.
- Загубата на парафибромин води до значително намаляване на свързването на комплекса PAF1 с РНК полимеразата II, до намаляване на Ser2 фосфорилирането на CTD на РНК полимеразата II и до скъсяване на поли(A) опашките на повечето клетъчни транскрипти, което променя правилната експресия на няколко гена.
- При спорадични PC загубата на парафибромин е свързана със свързекспресия на H1.2, H2A и H2B., H1.2 инхибира транскрипцията на гени, потискащи растежа, чрез модулиране на хроматиновата структура, поради което повишената експресия на H1.2 може да доведе до насърчаване на клетъчната пролиферация. [2]



Фиг 3. Част от функциите на PAF1- комплекса [2]



Фиг 4. Влияние на загубата на CDC73 върху епигенетичните регулаторни механизми при PC [3]

Компютърната томография на нативното тяло показва добре демаркирана маса на десния дял на щитовидната жлеза и лезия с счупване на sup. ossa pubis dex. Костната биопсия показва osteitis fibrosa cystica или кафяв тумор съвместим с хиперпаратиреоидизъм. Интраоперативно е установен добре демаркиран тумор на десния дял на щитовидната жлеза с размер 2,5x1,5x1,5 cm. Първоначално е извършена дясна лобектомия, след това и ипсилатерална и централна лимфна дисекция и отстраняване на m. Sternothyroideus dextra в контакт с тумора.

Хистопатологията показва паратиреоиден рак с инвазия на паратиреоидната капсула, щитовидната жлеза и микроваскуларна инвазия (T2N0M0).



Фиг 5. Отстранен тумор на пациентката

### Заклучение

Паратиреоидният карцином е рядко злокачествено заболяване като в англоезичната литература са докладвани около 1000 случаи [4]. Основни диагностични критерии могат да бъдат повишените нивана PTH и серумен калций, както и палпируема маса на шията. Характеризирането на генетичните и молекулярни промени е важна стъпка за отdeferенцирането на PC от доброкачествени аденоми на жлезата. Предвид голямата честота на мутации в CDC73 гена при PC, доказването на такава би могло да се ползва като диагностичен критерий.

### References

- 1- Genetics and Epigenetics of Parathyroid Carcinoma- Francesca Marini et al. Frontiers in Endocrinology (2022) doi: 10.3389/fendo.2022.834362
- 2 - Genotype of CDC73 germline mutation determines risk of parathyroid cancer- Y Li et al. Endocrine-Related Cancer (2020) <https://doi.org/10.1530/ERC-20-0149>
- 3- Epigenetic Alterations in Parathyroid Cancers- Chiara Verdelli and Sabrina Corbetta, International Journal of Molecular Sciences (2017) DOI:10.3390/ijms18020310
- 4- Parathyroid Carcinoma, B. Givi, J.P. Shah, Clinical Oncology 22 (2010) 498



## Случай на автоимунен полигандуларен синдром (АПС) тип I

Димитър М. Троев, Мария В. Павлова, Мария М. Орбецова

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“, Катедра Ендокринология, МФ, МУ–Пловдив



### Въведение

Автоимунните полигандуларни синдроми представляват съчетание на две или повече автоимунни ендокринни заболявания или една автоимунна ендокринопатия с наличие на антитела към други ендокринни органи, независимо от наличието или липсата на функционални нарушения в тях.

АПС тип I представлява съчетание на ендокринни и неендокринни автоимунни заболявания, от които задължителни са кожнолигавична кандидоза, първичен хипопаратиреоидизъм и болест на Addison.

В пълната си клинична изява е рядко заболяване. Във Финландия, откъдето са болшинството публикации, честотата е оценена на 1:25000 жители. Предполага се, че АПС-I се среща при 10-20% от всички случаи с първичен хипопаратиреоидизъм. Инфекция с кандида се наблюдава в 14% от болните с хипопаратиреоидизъм. Приблизително 45% от децата с рефрактерна на лечение монилиаза изявяват автоимунно ендокринно нарушение.

Случаите на АПС-I са спорадични или фамилни, като родствениците на пробанд с АПС-I обикновено проявяват само 1 или 2 от заболяванията.

Генетичните анализи показват **автозомно-рецесивен тип** на унаследяване и превес на кръвно-родствените бракове. Заболяването се установява по хоризонтала в семейството. При изследване на семейства с АПС-I е намерена връзка с гени, локализирани в **21 хромозома - 21q22.3**.

Въпреки, че болшинството проучвания не показват връзка с HLA гените, напоследък се демонстрира, че **HLA-A28 и HLA-A3** са по-чести при носители на синдрома, в сравнение с контроли. HLA-A28 преобладава при болни с хипопаратиреоидизъм, а HLA-A3- при жени с овариални нарушения.

### Ход на заболяването

Представяме жена с АПС-I на 46 г. Оплакванията датират от 5 годишна възраст с гърчове по типа на grand mal без температура. Извършена ЕЕГ и поставена диагноза епилепсия, лекувана с антиконвулсанти.

На 6 години се появяват болезненост и спазми на подбедрената мускулатура от тетаничен тип, нестабилна походка, понижен калций и повишен фосфор, субкапсуларни помътнявания на лещите, калцификати в голямомозъчните хемисфери и базалните ядра. Поставена диагноза **първичен хипопаратиреоидизъм**, започнато лечение с калций, витамин Д, тахистин, впоследствие рокалтрол с много добър ефект върху клиничните симптоми.

В детска възраст е установена **онихо-кутанна форма на кандидоза**, за която е провеждала системно лечение с кетоконазол.

На 15 годишна възраст по повод астено-адинамия, гадене, повръщане, редуция на тегло с 8-10 kg, артериална хипотония, долно-гранични стойности на серумния кортизол със загуба на циркадният ритъм, повишен АСТН е поставена диагноза **болест на Addison** в рамките на АПС-I и е започнато лечение с дехидрокортизон и кортинеф.

Менархе на 12 години с редовен менструационен цикъл до 28 годишна възраст, когато се появяват нарушения по типа на олигоменорея, след около 2 г. и аменорея (2007 г.). Силно повишените LH и FSH насочват към **хипергонадотропен хипогонадизъм**, най-вероятно автоимунен, в рамките на АПС-I, поради което е иницирирано лечение с фемостон.

Допълнително е открит **автоимунен тиреоидит на Hashimoto** - промени по типа на автоимунен тиреоидит при ехографско изследване на щитовидната жлеза и повишени Anti-TPO антитела – 17,9 IU/ml. Първоначално и до момента състоянието е еутиреоидно.

**Статус:** Жена на видима възраст, отговаряща на действителната. В добро общо състояние. Ориентирана за време и пространство. Нормостеничен хабитус. Шия – подвижна, изразена мастна гърбичка, запълнени супраклавикуларни ямки. Дих. с-ма – симетричен гръден кош, ясен перкуторен тон, чисто везикуларно дишане без хрипове. ССС – пулс 84 уд/мин, АН - 130/75 mmHg, ясни сърдечни тонове без шумове. Корем – на нивото на гръдния кош, респираторно подвижен, мек, палпаторно неболезнен. Черен дроб и слезка – не се палпират увеличени. SR – двустранно отриц. ОДА – без отоци по крайниците, запазени пулсации на периферни артерии.

**ЕКГ**- синусов ритъм, индиферентен тип.

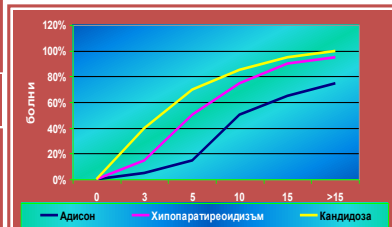
**УЗД на щитовидна жлеза** – истмус 2,4 мм, десен лоб - 14,2/14,3/44,2мм Ляв лоб - 10,1/11,8/48,4 мм. Нормална форма, размер и разположение на щит. жлеза. Дифузно хипоехогенна нехомогенна ехоструктура, с неравност на контурите на лобовите, изразена фиброза сред паренхимата на жлезата и дилатирани съдове. ПЛВ: неувеличени. Заключение - УЗД - образ за АТБ.

**Лечение:** Кортинеф - 1/2-1/4 т. през ден, Дехидрокортизон - 1+1/2т дневно, Калций - 600 мг 1+1/2 т., Остео Д - 2х1 т., Магнезиум-допел херц - 1/2 т. дн., Бизогамма 5 мг - 2х1/2 т. дневно, Фемостон.

### Класификация на АПС

ТИП	БОЛЕСТНИ ЕДИНИЦИ	КРИТЕРИИ
I	Хронична кандидоза Хипопаратиреоидизъм Болест на Addison	Поне 2 от 3 <sup>те</sup> заболявания да са налице
II	Болест на Addison Автоимунна тиреоидна болест (АТБ) Захарен диабет тип 1	Адисонова болест плюс 1 или 2 от асоциираните заболявания
III	АТБ (без болест на Addison) в съчетание с: A Захарен диабет тип 1 B Пернициозна анемия C Витилиго / Алопеция	АТБ без болест на Addison, но с едно от заболяванията в А, В, С. Едновременната изява на 3Д тип1 и пернициозна анемия се класифицира като АПС тип III-A, вместо тип III-B
IV	Други комбинации от автоимунни заболявания, невключени в горепосочените групи	

### Диагностициране на АПС-I



- Клинично начало в детството. Средната възраст на изява е около 8 годишна възраст, рядко след 10 годишна възраст.
- Засяга почти еднакво често двата пола (жени : мъже = 4:3)
- Клиничната последователност на трите основни компонента е кандидоза, хипопаратиреоидизъм и болест на Addison, които се изявяват най-често около 5, 9 и 14 години.

### Лабораторни изследвания

**М. януари 2007 г. при аменорея**  
Общ Са 2,22-2,66 ммол/л (2,12-2,62),  
Са<sup>++</sup> - 1,21-1,29 ммол/л (1,06-1,31),  
фосфор - 1,34-1,58 ммол/л (0,77-1,36),  
магнезий - 0,84 ммол/л (0,7-1,20).  
**PTH - 3,7 pg/ml (8,8-76,6),**  
**LN - 214,78 IU/l, FSH - 114,47 IU/l,**  
**TSH - 1,299 mIU/ml (0,46-4,69).**  
**Anti-TPO - 17,9 IU/ml (0-12);**  
**Anti-TG - 28,7 IU/ml (0-34).**  
Св. кортизол урина - 139,6 мкмол/24 ч

**УЗД – яйчници**  
Матка в AVF с р-ри 59/33 мм.  
Ендометриум линеарен.  
Десен яйчник с р-ри 31/17 мм,  
5-6 фоликула < 5 mm. Ляв яйчник-  
27/15 mm с 6-7 фоликули < 5 mm.

**МРИ на главен мозък:**  
Синдром на Fahr.  
Нормална находка за хипофиза.

### М. май 2022 г. – периодически проследяване

Кортизол серум 8 ч. – 221.52 nmol/l; 23 ч. - 90.68 nmol/l; Кортизол – урина - 273.2 nmol/24 ч.; АСТН - 13.11 pg/ml; TSH - 3.08 mIU/l (0,46-4,69); Свободен Т4 (FT4) - 12.78 pmol/l (7,86-14,41); Паратиреоиден хормон (PTH) – 0,4 pg/ml (11-67), Глюкоза - 3.9 mmol/l; Креатинин - 120.0 μmol/L; Пикочна киселина - 344.0 μmol/L; Общ белтък - 71.8 g/l; Албумин - 41.6 g/l; Холестерол - 5.83 mmol/l; HDL-хол. - 1.9 mmol/l; Триглицериди - 1.85 mmol/l; АсАТ - 24.1 U/l; АлАТ - 17.1 U/l.

Йонизиран Са (ISE.Ca)	1.13 mmol/l	1.06 - 1.31
Калий (K)	5.7 mmol/l	3.5 - 5.6
Калций-общ (Ca) - серум	2.47 mmol/l	2.12 - 2.62
Магнезий (Mg)	0.68 mmol/l	0.73 - 1.06
Натрий (Na)	136.0 mmol/l	136 - 151
Фосфор - серум (PHOS)	1.36 mmol/l	0.77 - 1.45
Хлор (Cl)	94.0 mmol/l	96 - 110

### Дискусия

Нашият случай е типичен по отношение на основните автоимунни прояви на АПС-I и последователността на тяхната изява: кандидоза, хипопаратиреоидизъм, болест на Addison, който впоследствие се разгръща с настъпване на преждевременно отпадане на яйчничкова дейност – най-вероятно автоимунен първичен хипергонадотропен хипогонадизъм, и поява на автоимунно заболяване на щитовидната жлеза – тиреоидит на Hashimoto в еутиреоидно функционално състояние.

Диагнозата на отделните компоненти на АПС-I е поставяна своевременно и е иницирирано съответно лечение. Болната се проследява периодически повече от 20 години – отчита се много добро повлияване на общото състояние, клиничните, биохимичните и хормоналните показатели от дългогодишната заместителна терапия, която непрекъснато се адаптира, основно според нивата на калций и кортизол.



## Роля на SLC13A5 гена при синдрома на Kohlschütter–Tönz (KTZS)

Елена Килфанова<sup>1</sup>, Джанер Башчобанов<sup>1</sup>

1-Медицински факултет; Медицински университет-София



### Въведение:

Синдромът на Kohlschütter–Tönz (KTZS) или Амелопереброхиопохидротичният синдром е рядко автозомно рецесивно-заболяване с честота <1/1 000 000. Характеризира се фенотипно с епилептични припадъци, спастичитет, нарушения в интелекта и развитието с или без регресия и деменция, и amelogenesis imperfecta (AI). [1]

KTZS се причинява от хомозиготна или съставна хетерозиготна мутация в ROGDI гена (върху хромозома 16). В последните години се доказва и участието на ген SLC13A5 в етиологията на заболяването. Той кодира протеин- solute carrier от семейство 13, член 5. Това е Na<sup>+</sup>-куплиран транспортер на цитрат, който има високо ниво на експресия в хепатоцитите, както и в мозъка и тестисите. Транспортерът осъществява инфлукса на цитрат от екстрацелуларното пространство в клетките. [2]

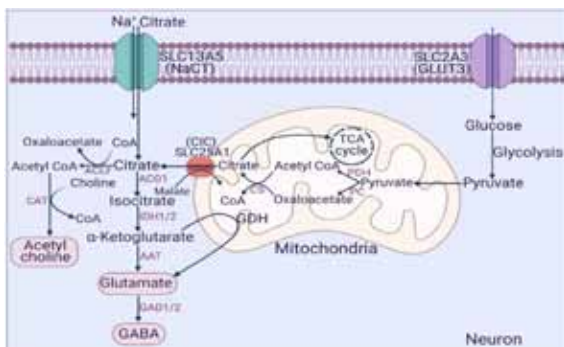
### Материали и методи:

Направихме литературно търсене в електронната база данни като селектирахме статии публикувани в периода 2010-2022 година във връзка с KTZS, от тях сортирахме 10 публикации разглеждащи мутации в SLC13A5 гена, както и неговата функция.

### Резултати

SLC13A5 генът се намира върху 17-та хромозома у човека. В мозъка се експресира предимно в невроните. Астроцитите отделят цитрат в екстрацелуларното пространство и SLC13A5 транспортерът медира неговия ъптейк от невроните. [3]

Цитратът играе съществена роля в невроните при производството на енергия чрез цикъла на Кребс- в другите пътища, участващи в генерирането на NADPH за поддържане на клетъчния антиоксидантен механизъм, и в ацетил-КоА-зависимата посттранслационна модификация. Важна роля на цитрата в невроните е като прекурсор в синтеза на невротрансмитерите ацетилхолин, глутамат и GABA. Холин-ацетилтрансферазата, която синтезира ацетилхолин от ацетил-КоА и холин, е цитоплазмен ензим. Следователно цитоплазменият цитрат е необходим за този път, тъй като той е единственият източник на ацетил-КоА извън митохондриите. Цитратът може да се превърне и в глутамат и GABA. [4]

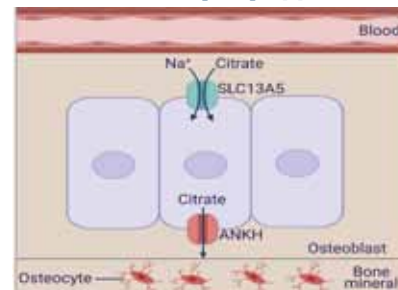


Фиг.1-роля на цитрата в невроните

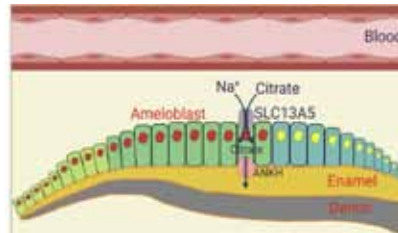
Цитратът е от съществено значение за образуването на костите и зъбите: ~70% от цитрата в организма се намира в тези две тъкани . Той участва в образуването и стабилизирането на апатитовите кристали в костите.

Проучванията на Pemberton и сътр. и Hsu и сътр., използващи микрочипове за гена експресия, показват повишена регулация на NaCT по време на развитието на зъбите при мишки. Освен това цитратният транспорт чрез повишена експресия на NaCT подпомага диференциацията на човешки мезенхимни стволови клетки в остеобласти. Заедно тези открития показват значението на NaCT за правилното развитие на костите и зъбите.

Ето защо не е изненадващо, че дефицитът на NaCT води до нарушено образуване на кости и зъби при хора [4]



Фиг.2-потенциална роля на NaCT/SLC13A5 в остеобластите при минерализацията



Фиг.3-роля на NaCT/SLC13A5 в амелобластите при образуване на емала

### Заклучение

Мутации в SLC13A5 са с доказана етиологична роля в KTZS, поради нарушения цитратен инфлукс.

Цитратът е междинен метаболит, ключов за обмяната на аеробните клетки. Той е важен регулатор и прекурсор за синтез на вещества.

И трите невротрансмитера (ацетил-КоА, глутамат и GABA) са от решаващо значение за функционирането на невроните с контрол върху множество физиологични функции и нарушаването на техния синтез може да доведе до широк спектър от заболявания. Холинергичните неврони са отговорни за моторния контрол и за паметта и когнитивните функции. Глутаматергичните неврони са възбуждащи и също играят роля в паметта и познавателните функции. ГАМК-ергичните неврони са инхибиторни. Дисбалансът в ацетилхолина, глутамата и GABA може да бъде етиологичен в патогенезата на болестта на Алцхаймер, епилепсията, загубата на мускулна координация и забавеното развитие на мозъчните функции [4]

### References

- 1- Kohlschütter-Tönz Syndrome: Clinical and Genetic Insights Gained From 16 Cases Deriving From a Close-Knit Village in Northern Israel—AdiMory PhD et al. Pediatric Neurology Volume 59, Issue 4, April 2014, Pages 421-426- <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.01.006>
- 2.SLC13A5 is the second gene associated with Kohlschütter-Tönz syndrome- Anna Schwegg et al. Journal of Medical Genetics- January 2017 - Volume 54 - 1 <https://doi.org/10.1093/jmg/54.1.1>
- 3-Molecular Mechanisms of the SLC13A5 Gene Transcription- Zhihui Li and Hongbing Wang, Metabolites 2021, 11(10), 706; <https://doi.org/10.3390/metab11100706>
- 4-Consequences of NaCT/SLC13A5mINDY deficiency- Good versus evil, separated only by the blood-brain barrier- Jonathan J. Kopel et al. Biochemical Journal (2021) 478:463–486 <https://doi.org/10.1042/BJC20200877>



## Нова патогенна мутация в *ARID1B* гена при дете със синдромен захарен диабет – презентация на Кофин – Сирис синдром (CSS)

Ивамина Балтова<sup>1</sup>, Джанер Башчобанов<sup>1</sup>, Христиана Николова<sup>1</sup>, Маргарита Аршинкова<sup>2</sup>, Радка Савова<sup>2</sup>, Иванка Димова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Катедра по Медицинска генетика, Медицински Университет София

<sup>2</sup>Катедра по Педиатрия, МУ-София, Клиника по Ендокринология на СБАЛДБ

### Презентация на случая:

Представяме случай на дете на 6 години, развило инсулино-зависим захарен диабет на 2-годишна възраст, с инсулинова помпа; интелектуален дефицит/аутизъм, със силно забавяне в речевото развитие; мускулна хипотония и трудно хранене. Родителите се интересуват от генетична етиология на състоянието при детето.

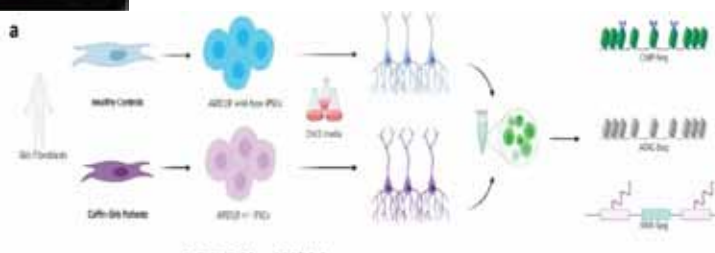
### Методи и материали:

Извършено е клинично екзомно секвениране чрез NGS, покриващо кодиращите участъци на около 5000 гена. Открита е мутация (генетичен вариант) с.2025C>G, р.(Tyr675\*) в гена *ARID1B*. Този вариант се описва за пръв път и генерира преждевременен стоп кодон, което води до скъсен и увреден белтък. При хора с мутация в *ARID1B* е нарушено диференцирането на CNCC- cranial neural crest cells, което е причината за изразения интелектуален дефицит. Клиничната картина на пациентката съвпада с тази на пациенти с мутации в *ARID1B*, имащи Кофин-Сирис синдром (CSS). Намереният генетичен вариант се определя като вероятно патогенен.



### Дискусия:

Кофин-Сирис синдром е рядко генетично заболяване, предавано по автозомно-доминантен път. Не са описани случаи на родители със заболяването, от което следва, че всички мутации причиняващи синдрома са *de novo*. CSS се характеризира с изоставане в умственото и физическото развитие, микроцефалия, плътни устни, плосък корен на носа, хипоплазия на дисталните фаланги (най-често 5ти пръст) и други лицеви особености. Заболяването се асоциира с неврологични проблеми- промени в ЕЕГ, епилепсия, ниски стойности на IQ, ендокринологични промени - хипотиреоидизъм, рядко диабет, дефицит на растежен хормон; зрителни (най-често миопия) и слухови проблеми (най-често конгенитална глухота, билатерална).



### Заключение:

Ново-генерационното секвениране е мощен инструмент в поставянето на точна диагноза при деца, страдащи от диабет в съчетание със симптоми от други органи и системи и дисморфизъм. Нашият случай представя синдромен захарен диабет, дължащ се на Coffin- Siris syndrome (CSS) и подпомага последващото клинично поведение при детето.

**Благодарности:** Проект №7400/19.11.2021 г. към СМН, ГРАНТ 2022 г., МУ-София

### Източници:

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.04.02.438227v1.full>

<https://medlineplus.gov/genetics/condition/coffin-siris-syndrome/>

The *ARID1B* spectrum in 143 patients: from nonsyndromic intellectual disability to Coffin-Siris syndrome



# УВРЕЖДЕНИЯ НА ГРЪБНАЧНИЯ СТЪЛБ ПРИ ШИВАЩИ РАБОТНИЦИ

## Ирена Стоялова, Стела Георгиева, Пенка Косталнова

### Факултет "Обществено здраве", Медицински Университет - Плевен



**Въведение**  
Редица рискови фактори могат да доведат до развитието на здравословни проблеми при шиващите работници. Факторите на работната среда в шивачкото производство са основно два типа – физически и ергономични. Физическите включват: шифросекстъррен, предимно височестотен шум (над 80 Hz); производствен прах – от растителен (памук, лен), животински (вълна, коприна) и синтетичен (накупувени влакна) произход; вибрации на цяло тяло, най-интензивни за жените; честоти (до 35 Hz); неблагоприятен производствен микроклимат, свързан основно с повишене стойности на температурата на въздуха през летния период и намаляна скорост на движение на въздуха. Ергономичните фактори на работната среда са използването на повтарящи се движения, прилагане на сила, скорост на работа, принудителна работна поза и др. Ергономичните фактори оказват влияние на психо-социалните аспекти на работата, удовлетвореността на заетите от труда, тяхното здраве и благополучие.

Влияние върху здравето на работещите в шивачкото производство имат и фактори, свързани организационно от начина на устройство на работните помещения и оборудването.  
Към индивидуалните фактори спадат физическите възможности, възрастта на работещия, минали заболявания, вредни навики, загледване.  
Обезпаваните рискови фактори могат да създадат условия за възникване на различни по характер увреждания на опорно-двигателния апарат и на гръбначния стълб, като основна негова част.  
Уврежданията на гръбначните стълб са придружени от нарушения на функциите на гръбначния мозък и неговите коренища. Съгласно Списъка на професионалните болести, приет с ПМС № 175 от 16.07.2008 г., професионалните увреждания на гръбначния стълб са следните:

- Увреждане на междупрешленните дискове с радикулопатия
  - Хронична болка в кръста
  - Лумбална или лумбо-сакрална неспецифична радикулопатия
  - Цервикална спондилоза с радикулопатия, радикулоневропатия, плексопатия
  - Цервикална остеохондроза с радикулопатия, радикулоневропатия, плексопатия
  - Цервикални неврогенни радикулонити, радикулоневропатии, плексопатии (периферични)
  - Цервикална (хронична болка в шийно-раменната област).
- Основните клинични симптоми на разглежданите заболявания са болков, вертебрален и радикуларен.

**Целта** на изследването е подобряване на здравето и превенция на уврежданията на гръбначния стълб при шиващите работници.

#### Материал и методи

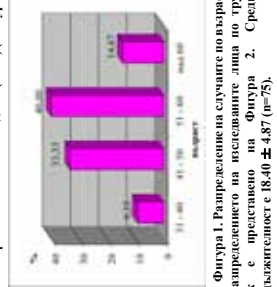
Обект на изследването са 75 случая на увреждания на гръбначния стълб при шиващи работници. Личната са хоспитализирани в Отделение по професионални болести и Клиника по физиотерапия и рехабилитация, УМБАЛ – Плевен през периода 2017 – 2021 год. Използвани са клинични, лабораторни, функционални, образни и статистически методи на изследване. Проведено е лечение с медикаменти и физикални фактори.

Източник на здравна информация са историята на заболяването и личните амбулаторни карти на пациентите. Вечери участниците са подписали декларации за информирано съгласие за изследването.

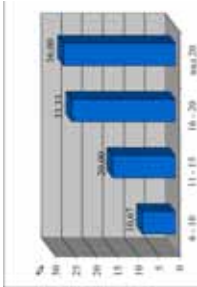
#### Резултати и обсъждане

Общия брой на изследваните лица е 75.

Разпределението по възраст е от 26 до 63 години, със средна възраст = 50,47 ± 6,22 години (n=75) (Фигура 1).

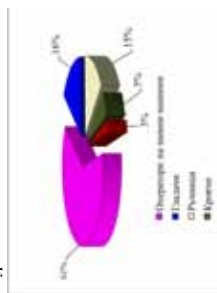


Фигура 1. Разпределение на случаите по възраст  
Разпределението на изследваните лица по трудов стаж е представено на Фигура 2. Средната продължителност е 18,40 ± 4,87 (n=75).



Фигура 2. Разпределение на случаите по трудов стаж

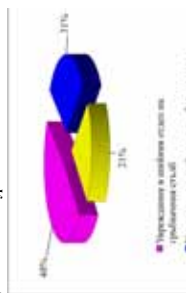
Разпределението на лицата по професии е показано на Фигура 3.



Разпределението на лицата по професии по локализираните епитизи включват: Увреждания в шийния отдел на гръбначния стълб (цервикална спондилоза с радикулонити, цервикална неврогенна радикулонити, цервикална остеохондроза с радикулонити, цервикалгия).

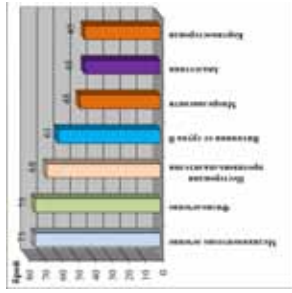
Уврежданията в лумбалния и лумбо-сакралния отдел на гръбначния стълб (увреждане на междупрешленните дискове в лумбален или лумбо-сакрален отдел с радикулонити, лумбални или лумбо-сакрални неврогенни радикулонити, лумбалгия).

Разпределението по локализираните епитизи е представено на Фигура 4.



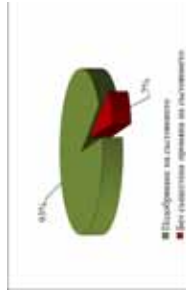
Фигура 4. Разпределение на случаите по локализираните епитизи

При изследваните пациенти бе проведено лечение, изготвяно на Фигура 5.  
При всички пациенти бе приложено лечение с физикални фактори – парадиф, суша, лебеден масаж, мануално поле, електрически термиза, електрофореза, ПЧР, интерферентни токове, ултразвук с ПМС.



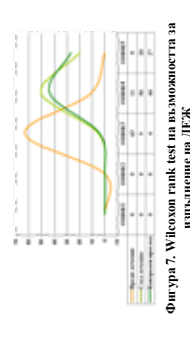
Фигура 5. Проведено лечение с приложимите процедури на пациентите.  
Средният престой на хоспитализираните е 6 дни. При излизането и на 30-я ден след лечението пациентите са проведени клинични прегледи на личната и пръка индикаторна анкета.

Като резултат от лечението е отчетено е подобрене при 70 случая, а 5 от пациентите са без съществена промяна на състоянието. Същите са изсочени за допълнителни консултации и изследвания за доуточняване на диагнозата (Фигура 6).



Фигура 6. Резултати от лечението  
Направен е статистически анализ чрез непараметричен Wilcoxon rank test за развитието на възможността за излизане на работното място – ежедневния живот (ДЕЖ) за три контролни точки – приемане, хоспитализацията и контролен преглед на 30-я ден (Фигура 7).

Кривата на Wilcoxon представя резултатите на ДЕЖ в началото, в края на лечението и на 30-ия ден след излизането. Изместването на кривата на Wilcoxon наляво е показател за съществено подобрене в състоянието и самостоятелността на пациентите.



Фигура 7. Wilcoxon rank test на възможността за излизане на ДЕЖ

#### Изводи

- Уврежданията на гръбначния стълб са актуален здравен проблем при шиващите работници.
- Коварнопрото медицинското и физическото е ефикасен и приложим в практиката и терминичен подход при изследваните увреждания.

#### Литература

1. Алексеева Пв. и колеги. Професионална патология, С1982, стр. 218-238
2. Пазеров ЕФ., Професионална патология. Национално ръководство, ГЗОУАР-Медиа, 2011, с.784-785
3. Колева П., Алгоритми за физикална превенция, терапия и рехабилитация на някои често срещани и социално значими заболявания, С2106, стр. 36-38, 114-116
4. Кръстановна М., Вацева Д., Мирчева А., Стефанова Кр. Медицинска рехабилитация и еротиерация при пациентите с полиартроза. Ревматология, 2012, 4, 55-59.
5. Молчева, С., Е. Николова. Процеси и машини в шивачкото производство, С., 1991
6. Юмашев Г.С., Патология на гръбначния стълб, Мелниша и физиотерапия, С. 1978, стр. 7-19.
7. International Labour Office Geneva. Labour practices in the footwear, leather, textiles, and clothing industries, 10-16-2000. Geneva: International Labour Organization (ILO); TMLF/2000.8-1.2004.
8. Maigre R. Diagnosis and treatment of pain of vertebral origin: A manual medicine approach. Baltimore: Williams&Wilkins Co, 1996
9. Vesseldinka Dinitrova Nestorova, Iskra Slavcheva Mitreva. Work-related musculoskeletal disorders (WMSDs): risk factors, diagnosis and prevention. Scripta Scientifica Salutis Publicae, vol. 4, 2018, online first, Medical University of Varna

#### За кореспонденция:

Ирена Стоялова  
8800 Плевен, България  
Ул. "Св. Кирил и Методи" № 1  
Тел: телефон: 359 04 866 22 6  
Е-mail: irena.stoyalova44@ubv.bg



## Рядък вариант в *NIPBL*, установен чрез цялостно геномно секвениране, води до синдром на Cornelia de Lange при момиче от българската популация

Любомир Балабански<sup>1</sup>, Славяна Янева<sup>1</sup>, Мая Атанасоска<sup>1,2</sup>, Ирена Брадинова<sup>1,3</sup>, Радослава Въжарова<sup>1,4</sup>, Мария Средкова<sup>5</sup>, Траян Делчев<sup>5</sup>, Даниела Авджиева-Тзавелла<sup>5</sup>, Драга Тончева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГМДЛ „CellGenetics“, София, България; <sup>2</sup> СУ „Св. Климент Охридски“, Биологически факултет, Катедра по Генетика, София, България; <sup>3</sup> СБАЛАГ „Майчин дом“, Национална Генетична Лаборатория, София, България; <sup>4</sup> СУ „Св. Климент Охридски“, Медицински факултет, Катедра по Биология, Медицинска генетика и Микробиология, София, България; <sup>5</sup> СБАЛДБ „Проф. Д-р Иван Митев“, София, България

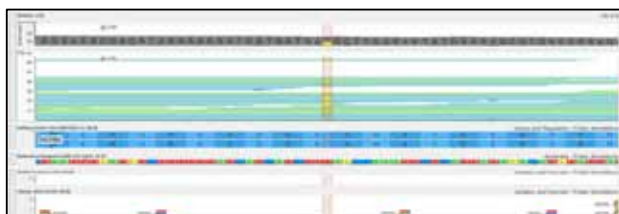
**Въведение:** Момиче на 2 години бе насочено за генетично изследване по повод синдром на вродени аномалии с предимно засягане на лицевата област. Клиничната картина на детето включва къса шия с ограничена подвижност, нисък ръст, аномалия във вертебралните прешлени, дефицит в експресивната реч и двигателни стереотипии. Цитогенетичен анализ показва нормален женски кариотип (46,XX). Изказани са съмнения за синдром на Klippel-Feil.

**Материали и методи:** ДНК беше изолирана от кръв, взета от пациентката. Пробата беше изпратена за цялостно геномно секвениране от компанията BGI по технологията DNBSEQ на секвенатор от ново поколение BGISEQ-500. След получаване на данните бе извършен таргетен анализ на целите последователности на 1604 гена от панел „Вродени малформации“ на Лаборатория „CellGenetics“.

**Резултати:** При пациентката беше установен един вероятно патологичен вариант в хетерозиготно състояние в гена *NIPBL* (NM\_015384.5:c.3339A>C; NP\_056199.2:p.Lys1113Asn). Патологични варианти в *NIPBL* са асоциирани със синдром на Cornelia de Lange, тип 1 (CdLS). Вариантът *NIPBL*:c.3339A>C беше класифициран като вероятно патологичен въз основа на следните критерии по препоръките на ACMG:

- Находката не е описана в популационната база данни gnomAD Exomes v2.1.1. [PM2]
- Към момента на анализа се предполага, че вариантът е възникнал *de novo*. *De novo* мутации в *NIPBL* са чест механизъм на възникване на синдром на Cornelia de Lange. Предстои сегрегационен анализ за установяване на носителския статус при родителите на изследваното лице. [PM6]
- Вариантът е missense, като замената попада в ген, в който има нисък брой бенигни missense вариации и в който missense варианти са чест механизъм за заболяване. [PP2]
- Компютърен алгоритъм (MetaSVM Score), показва, че вариантът *NIPBL*:c.3339A>C може да има увреждащ ефект. [PP3]
- Клиничната картина отговаря на очакваната при носителство на патологични варианти в *NIPBL*. [PP4]

Ген:	<i>NIPBL</i>		
Наименование на варианта по HGVS:	NC_000005.9:g.37000509A>C NM_015384.5:c.3339A>C NP_056199.2:p.Lys1113Asn	Популационна честота (gnomAD Exomes v2.1.1):	0
ID:	-	Вид на мутацията:	missense
Генотип:	хетерозигот	Класификация по ACMG:	Вероятно патологичен вариант



**Дискусия:** Синдромът на Cornelia de Lange представлява мултисистемно заболяване с характерен лицев дисморфизъм, включващ ниска предна линия на косата, синофрис, максиларен прогнатизъм, дълъг филтрум и тънки устни, пренатално и постнатално забавяне на растежа, умствено изоставане, аномалии на горните крайници, както и засягане на шийния отдел на гръбначния стълб при някои пациенти. При синдрома е налице широка клинична вариабилност с разнообразна фенотипна изява, което прави болестта трудна за диагностициране въз основа на физически характеристики. Широкоаспектърни генетични изследвания като цялостното геномно секвениране дават най-голяма вероятност за поставяне на генетична диагноза при състояния с възможност за множество диференциални диагнози.

Контакт с автора: Любомир Балабански, PhD; тел.: 0887312926, email: lubobal@yahoo.co.uk

# Оценка на стойностната ефективност на терапията за акромегалия в България – данни от реалната терапевтична практика

Русенова Я<sup>1</sup>, Пешева М<sup>1</sup>, Ганов Н<sup>1</sup>, Въндева С<sup>2</sup>, Герасимов Н<sup>3</sup>, Еленкова А<sup>2</sup>, Камушева М<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Катедра “Организация и икономика на фармацевтиката”, Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София

<sup>2</sup>Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет – София

<sup>3</sup>Трайкийски университет - Стара Загора

Разработката е по проект, финансиран от СМН, Медицински университет – София, Договор № Д-137/2021 г. Конкурс „Млад изследовател – 2021“.

## I. Въведение

- ✓ Акромегалията е рядко, хронично, ендокринно заболяване, характеризиращо се с повишена секреция на растежен хормон (РХ) от хипофизната жлеза;
- ✓ Оценка на икономическата тежест на прилаганите терапии е от съществено значение за заплащащите институции и лечебните заведения, както и за семействата на пациентите;
- ✓ Непрекъснато нарастващите разходи за лечение и появата на иновативни терапии изискват внимателно анализиране на ефективността и стойностната ефективност на прилаганите терапии.

## II. Цел

- ✓ Оценка на стойностната ефективност на комбинираната терапия SSA (somatostatin analogue) + pegvisomant в сравнение с монотерапия със SSA, прилагани при пациенти с акромегалия в България.

## III. Материали и методи

- ✓ Анализ разход-ефективност е проведен от гледна точка на Националната здравноосигурителна каса (НЗОК), като избраният времеви хоризонт е 2 години (2019 г. - 2021 г.);
- ✓ Проучването е проспективно като са събрани данни за ефективността на лечението (промяната в нивата на insulin-like growth factor 1 (IGF-1) (nmol/l), сред пациенти с акромегалия, лекувани в УМБАЛ „Акад. И. Пенчев“;
- ✓ Остойности са разходите за всяка алтернатива (SSA+pegvisomant и pegvisomant), определено е инкременталното съотношение разход-ефективност (ICER);
- ✓ Приложен е еднопосочен анализ на чувствителността, като резултатите от него са представени чрез Торнадо диаграма;
- ✓ Ключовите параметри са вариращи в интервали +/-5% за ефективността и +/-5%, +/-15% и +/-30% за разходите;
- ✓ Проведен е пробабилистичен анализ на чувствителността, за да се определи вероятността терапията да е стойностно-ефективна при определен праг на рентабилност.

## IV. Резултати

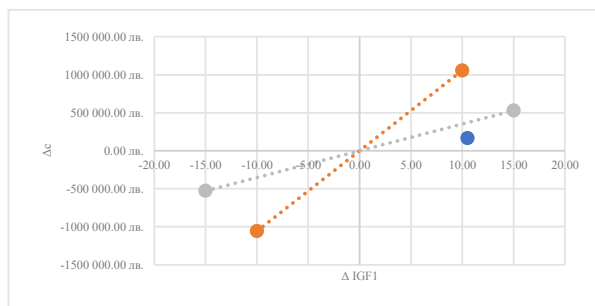
- ✓ Инкременталното съотношение разход-ефективност е 15 651.74 лв. за намаление на IGF-1 допълнително с 1 nmol/l (таблица 1);
- ✓ ICER е под прага на рентабилност от 1 път брутният вътрешен продукт на глава от населението съгласно модел, разработен от Световната здравна организация (фигура 1);
- ✓ Намалението на разходите за SSA+Pegvisomant с 30% е съпроводено с най-значително повлияване на ICER (фигура 2);
- ✓ При готовност за заплащане 35 230.52 лв. допълнителни разходи за единица допълнително подобрене, вероятността терапията SSA+Pegvisomant да е стойностно ефективна спрямо SSA е 61,4 % (фигура 3 и 4).

Терапия	IGF-1	Разходи за 2 години за 1 пациент	Σс	ΣIGF-1	CER/ICER
Соматостатинови аналози	28.31	43 615.27 лв.	43 615.27 лв.	0.64	68 148.86 лв.
Соматостатинови аналози + pegvisomant	17.80	208 070.36 лв.	164 455.10 лв.	10.51	15 651.74 лв.

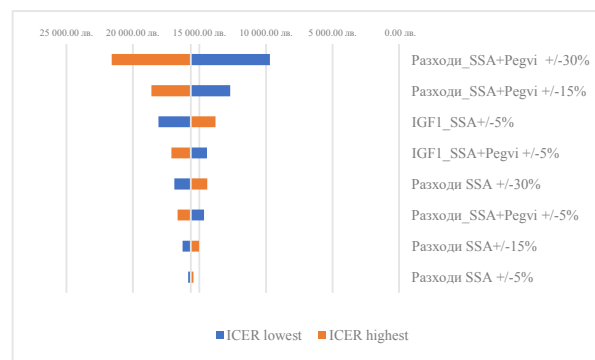
Таблица 1. Анализ разход-ефективност

## V. Изводи

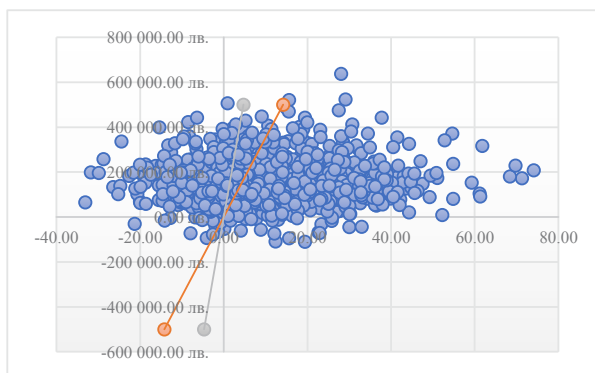
- Комбинираната терапия води до по-добри терапевтични резултати и по-високи разходи за лечение на пациентите с акромегалия;
- Терапията остава стойностно ефективна от гледна точка на НЗОК в повече от половината от проведените симулации.



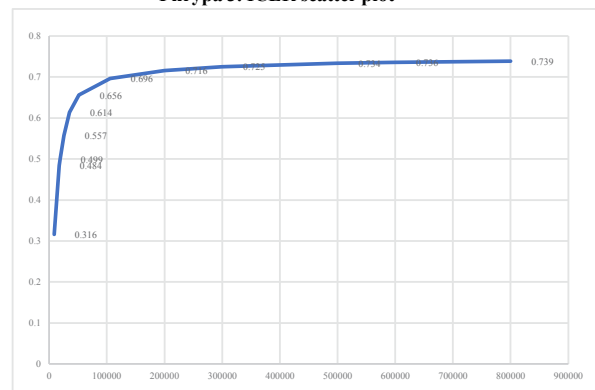
Фигура 1. Стойностно-ефективна диаграма за ICER



Фигура 2. Торнадо диаграма при вариране на разходите и резултатите



Фигура 3. ICER scatter plot



Фигура 4. Крива на приемлива рентабилност (Cost-effectiveness acceptability curve)



# Масов неонатален скрининг в България – нагласи и перспективи за разширяване

Ангелова В1, Бочев Б1, Вълчинова В1, Генчева Т1, Джулева Д1,  
Дичев Ю1, Недкова Т1, Палкова М1, Тютюкова А1, Христова М1,  
Искров Г2, Стефанов Р2



1 - Медицински факултет,  
Медицински университет - Пловдив  
2 - Катедра по социална медицина,  
Факултет по обществено здраве,  
Медицински университет - Пловдив



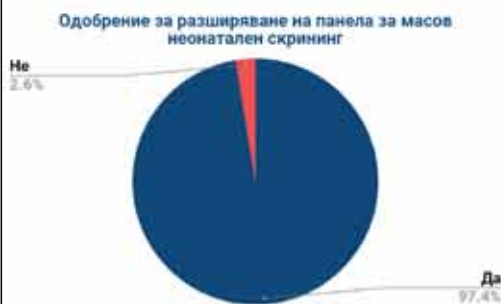
България попада сред страните с най-ограничен като брой заболявания панел (само три - фенилкетонурия, вродена надбъбречнокорова хиперплазия и вроден хипотиреозизъм).

## Цел и методи:

Да се проучат нагласите на специалистите по педиатрия, неонатология, медицинска генетика и биохимия относно перспективите за разширяване на панела от заболявания за масов неонатален скрининг у нас. Осъществено е срезово онлайн анкетно проучване през периода март - май 2022 г.

## Резултати и изводи:

- Разширяването на действащия панел за масов неонатален скрининг е наложително (97.4%)



- Необходимо е увеличаване на публичното финансиране
- Повишаване на информираността сред бъдещите родители

## Одобрение за включване в панела за масов неонатален скрининг



## Заклучение:

Резултатите от настоящото проучване могат да послужат като основа за по-детайлен здравен анализ и вземане на политическо решение за включване на допълнителни нозологични единици в панела за масов неонатален скрининг в България.



# Скъсяване на диагностичната одисея при пациенти с редки заболявания чрез WES

М. Атанасоска<sup>1,2</sup>, Р. Вържарова<sup>1,3</sup>, Л. Балабански<sup>1</sup>, С. Янева Стайкова<sup>1</sup>, Д. Тончева<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> ГМДЛ CellGenetics, София, България;

<sup>2</sup> Софийски Университет „Св. Климент Охридски“, Биологически факултет, Катедра по Генетика, София, България;

<sup>3</sup> Софийски Университет „Св. Климент Охридски“, Медицински факултет, Катедра по Биология, Медицинска генетика и Микробиология, София, България;

<sup>4</sup> Българска академия на науките, София, България

Контакти: majatanasoska@gmail.com и radvazh@yahoo.com

## Въведение

Редките болести са комплексни състояния не заради честотата им, а защото са клинично хетерогенни, хронични, прогресивни и често животозастрашаващи [1].

Към момента 80% от редките болести са генетични, възникващи в резултат на моногенни дефекти, хромозомални аномалии, полигенни фактори, докато останалите са в резултат на рискови фактори на околната среда, тератогенни или в резултат на инфекции. 70% от моногенните заболявания се проявяват перинатално, скоро след раждането или в ранна детска възраст [1,2].

Поставянето на генетична диагноза при повечето редки заболявания е сериозно предизвикателство защото все още съществуват ограничени възможности за изследване на пациентите с редки заболявания чрез съвременни геномни технологии. Диагностичната одисея на тези пациенти продължава между 5 и 30 години, като в този период получават поне една грешна диагноза [3].

Касае се за шест пациенти между 1 и 17 годишна възраст с комплексни и недиагностицирани заболявания. Част от тях са преминали през множество стандартни генетични, клинични и инвазивни изследвания.

При пет от пациентите беше ясно изразена неврологична симптоматика с ИНПР, епилепсия, спастична парализация, атаксия. При един от пациентите клиничната картина се изразяваше в болки в мускулите и прогресираща мускулна слабост.

## Материали и методи

От кръвните проби на пациентите изолирахме геномна ДНК. Цялостното екзомно секвениране беше извършено в лаборатория изпълнителя (BG1) на платформа DNBSEQ. Подготвихме таргетни виртуални гени панели индивидуално за всеки пациент в зависимост от клиничната насоченост и извършихме индивидуализиран биоинформатичен анализ на данните от WES.

## Резултати

При проведеня биоинформатичен анализ при пациентите бяха установени следните патологични варианти:

**Пациент 1:** Момче на 15 години с диагноза – спастична парализация.

Ген:	<b>MSL3</b>	Популационна честота (gnomAD Exomes v2.1.1):
Наследяване на варианта по ВСУС:	NC_000023.10:g.11783802_11783818dup; NM_078629.4:c.1125_1141dup; NP_060209.4:p.Arg63Ter	0
rs ID:	-	Вид на мутацията: frameshift insertion
Геномни:	хемизигот	Класификация по ACMG: <b>Патологичен</b>

Вариантът е асоцииран със синдром на Basilicata-Akhtar. Състоянието се унаследява по X-доминантен тип и се проявява при хетерозиготни (жени) и хемизиготни (мъже) носители на патологични алели в гена *MSL3*. Описан е за първи път през 2018 година от Basilicata F. и Akhtar A [4]. Оттогава са регистрирани общо около 37 пациенти в света.

**Пациент 2:** Момиче на 4 години с диагноза – ИНПР.

Ген:	<b>POMGNT1</b>	Популационна честота (gnomAD Exomes v2.1.1):
Наследяване на варианта по ВСУС:	NC_000001.10:g.46662690C>A; NM_017739.4:c.187C>T; NP_060209.4:p.Arg63Ter	0
rs ID:	rs193919337	Вид на мутацията: nonsense
Геномни:	хомозигот	Класификация по ACMG: <b>Патологичен</b>

Вариантът е асоцииран с мускулната дистрофия - дистрогликанопатия, тип A3 (синдром на Walker-Warburg) и е докладван при пациенти с заболяването [5]. Засяга 1-9/1 000 000 новородени и се унаследява по автосомно-рецесивен начин, като се проявява при хомозиготни и съставни хетерозиготни носители на патологични алели в гена *POMGNT1*.

**Пациент 3:** Момиче на 1 година с диагноза – ИНПР.

Ген:	<b>ERCC6</b>	Популационна честота (gnomAD Exomes v2.1.1):
Наследяване на варианта по ВСУС:	NC_000010.10:g.50684322_50684323del; NM_000124.4:c.2321_2322del; NP_000115.1:p.Lys774Serfs*7	0
rs ID:	-	Вид на мутацията: frameshift deletion
Геномни:	хомозигот	Класификация по ACMG: <b>Патологичен</b>

## Резултати

Патологичните варианти в гена *ERCC6* са асоциирани със синдром на Соскауле, тип В. Заболяването се унаследява по автосомно-рецесивен начин и засяга 3/1 000 000 новородени. Вариантът p.Lys774Serfs\*7 до момента не е докладван при пациенти със синдром на Соскауле.

**Пациент 4:** Момче на 1 година с диагноза – епилепсия и ИНПР.

Ген:	<b>TH</b>	Популационна честота (gnomAD Exomes v2.1.1):
Наследяване на варианта по ВСУС:	NC_000011.9:g.2189135C>T; NM_000360.4:c.605G>A; NP_000351.2:p.Arg202His	0.0001160
rs ID:	rs80338892	Вид на мутацията: missense
Геномни:	хетерозигот	Класификация по ACMG: <b>Патологичен</b>

Ген:	<b>TH</b>	Популационна честота (gnomAD Exomes v2.1.1):
Наследяване на варианта по ВСУС:	NC_000011.9:g.2189126A>G; NM_000360.4:c.614T>C; NP_000351.2:p.Leu205Pro	0.00001228
rs ID:	rs121917763	Вид на мутацията: missense
Геномни:	хетерозигот	Класификация по ACMG: <b>Вероятно патологичен</b>

Пациентът е съставен хетерозиготен носител на описаните варианти, асоциирани със тирозин хидроксилазна недостатъчност (синдром на Segawa). Заболяването се характеризира с генетична и клинична хетерогенност, като се наблюдават форми с различен тип на унаследяване (автосомно-рецесивно или автосомно-доминантно) и засяга 1-9/1 000 000 новородени. При пациентът е налице тежката автосомно-рецесивна форма от която има описани около 40 случая в света.

**Пациент 5:** Момиче на 17 години с диагноза – полимозит.

Ген:	<b>FDX2 (FDXL)</b>	Популационна честота (gnomAD Exomes v2.1.1):
Наследяване на варианта по ВСУС:	NC_000019.9:g.10426672T>A; NM_001031734.4:c.10A>T; NP_001026904.2:p.Met4?	0
rs ID:	rs58777600	Вид на мутацията: missense / start loss
Геномни:	хомозигот	Класификация по ACMG: <b>Патологичен</b>

Вариантът е асоцииран с митохондриална миопатия с/без оптична атрофия и обратима левкоенцефалопатия. Унаследява се по автосомно-рецесивен начин и се проявява при хомозиготни и съставни хетерозиготни носители на патологични алели в гена *FDX2*. Находката е описана в научната литература и докладвана при пациенти с митохондриална миопатия [6].

**Пациент 6:** Момче на 2 години с диагноза – малкомозъчна атаксия.

Ген:	<b>COL18A1</b>	Популационна честота (gnomAD Exomes v2.1.1):
Наследяване на варианта по ВСУС:	NC_000021.8:g.46897323A>G; NM_030582.4:c.1469-2A>G	0.00002178
rs ID:	rs765919785	Вид на мутацията: Splice acceptor
Геномни:	хетерозигот	Класификация по ACMG: <b>Патологичен</b>

Ген:	<b>COL18A1</b>	Популационна честота (gnomAD Exomes v2.1.1):
Наследяване на варианта по ВСУС:	NC_000021.8:g.46925341C>A; NM_030582.4:c.3623C>A; NP_085059.2:p.Ser1208Ter	-
rs ID:	-	Вид на мутацията: nonsense
Геномни:	хетерозигот	Класификация по ACMG: <b>Патологичен</b>

Пациентът е съставен хетерозиготен носител на описаните варианти, асоциирани със синдром на Knobloch, тип 1. Състоянието се унаследява по автосомно-рецесивен начин и се проявява при хомозиготни и съставни хетерозиготни носители на патологични алели в гена *COL18A1*. Заболяването засяга <1/1 000 000 новородени в света.

## Заклучение

Получените резултати потвърдиха предимствата, приложимостта и необходимостта на WES в ежедневната клинична практика при български пациенти с недиагностицирани заболявания. Установяването на правилна генетична диагноза прекрати диагностичната одисея на пациентите, даде възможност за прогноза на хода на заболяванията, терапия и планиране на превенцията за установените заболявания в засегнатите семейства.

## Използвана литература

- Solomon M, et al. Improving diagnosis for rare diseases: the experience of the Italian undiagnosed Rare diseases network. *Italian Journal of Pediatrics* (2020) 46:130
- Yankel M, et al. Improving diagnostics of rare genetic diseases with NGS approaches. *Journal of Community Genetics* (2021) 12:247-256
- Thompson J, et al. Diagnostic odyssey in severe neurodevelopmental disorders: toward clinical whole-exome sequencing as a first-line diagnostic test. *Clin Genet* 2016;89: 700-707.
- Bushnell M, et al. De novo mutations in MSL3 cause an X-linked syndrome marked by impaired histone H4 lysine 16 acetylation. *Nature Genet* 2018; 50: 1442-1451.
- Taniguchi K, et al. Worldwide distribution and broader clinical spectrum of muscle-eye-brain disease. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 527-534.
- Speigel et al. Deleterious mutation in FDXL gene is associated with a novel mitochondrial muscle myopathy. *Hum Mol Genet* 2014; 23(7):902-6.



## Рядък случай на пациент с хероинова интоксикация, усложнен с тежка рабдомиолиза



М. Мазнев<sup>1,2</sup>, Св. Дерменджиев<sup>1,2,3</sup>, С. Туфкова<sup>2</sup>, В. Божилов<sup>2</sup>, В. Низамова<sup>2</sup>, М. Мурджева-Манолова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Секция по професионални заболявания и токсикология, Втора катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински Университет – Пловдив

<sup>2</sup>Клиника по клинична токсикология, УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД-Пловдив, България

<sup>3</sup>Отделение по професионални болести с дейност по клинична алергология, УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД-Пловдив, България

[mihailmaznev93@gmail.com](mailto:mihailmaznev93@gmail.com)

### РЕЗЮМЕ

Хероинът е един от най-често използваните наркотици сред интравенозните наркомани. Едно от възможните усложнения при интоксикация с хероин е развитие на рабдомиолиза. Рабдомиолизата често може да бъде асимптоматична, но може също да протече със сериозни усложнения, включително хиперкалциемия, хипокалциемия и остра бъбречна недостатъчност.

Представяме случай на пациент с токсична епидермална некролиза с подлежащо туморно заболяване и употреба на антибиотик. Случаят служи, за да покаже комплексността на диагностично-терапевтичните мероприятия при това рядко заболяване.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ:

Касае се пациент на 38г., който е намерен в коматозно състояние след прием на хероин и алкохол – налични данни за подобни инциденти в миналото. След първична обработка в спешно отделение и установени нива на опиати от токсикохимичен алнализ на урина - над 2000µg/l – насочен за хоспитализация в клиника по токсикология.

#### Общ физикален преглед:

Пациентът постъпва в клиниката в увредено общо състояние. Оценка по Глазгоу кома скалата – 13-14т. Дихателна система - ефективно спонтанно дишане без кислородна суплементация. Сърдечно-съдова система - ритмична сърдечна дейност, артериално налягане - 95/60 mmHg, Опорно-двигателен апарат - без отоци, запазени периферни пулсации. Неврологичен статус- менинго-радикулярно дразнене - отрицателно, запазени сухожилно-нервни рефлексии, без патологични. Налична диуреза 500мл регистрирана в спешно приемно вътрешно отделение.

От първоначалните лабораторни изследвания се установиха завишени стойности на креатинин - 279µmol/l; завишени стойности на урея – 10.7mmol/l; завишени стойности на калий – 6.2mmol/l. От направените инициални лабораторни изследвания най-голямо впечатление прави драстично завишените стойности на креатинкиназата – 219394U/l при горна граница 200.

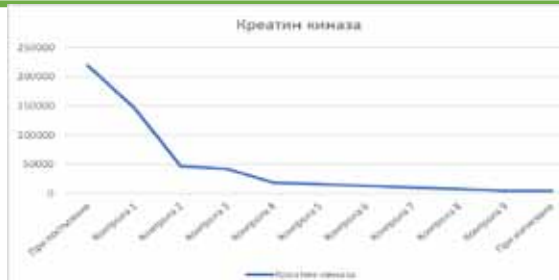
#### Ход на заболяването и терапевтично поведение:

Още в първите часове след постъпването на пациента в клиниката се отчита намаление на отделената урина въпреки допълнителното стимулиране. В рамките на 24 часа се разви остра бъбречна недостатъчност. В хода на заболяването се регистрираха епизоди на дезориентация на пациента и субфебрилитет. Наблюдаваха се още оток и болка на ляв долен крайник и десен горен крайник с намалена подвижност и сетивност.

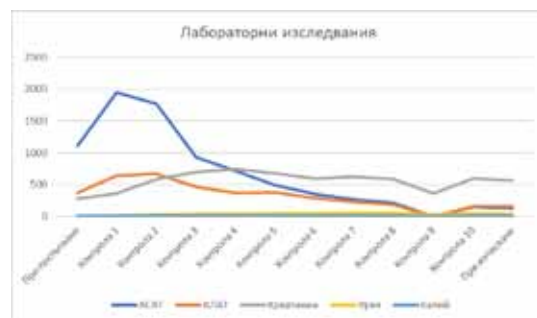
Проведена комплексна терапия включваща хемодиализа, диуретици, водно-солева реанимация, кортикостероиди, антибиотик, хепато- и гастропротектори, симптоматични средства.

След проведената комплексна депурационно-детоксична терапия се повлияха дисметаболичните, общотоксичните и церебротоксичните синдроми. Пациентът възстанови отделяне на спонтанна диуреза. По отношение на рабдомиолизата се наблюдава значително подобрение със значително понижаване стойностите на креатинкиназата.(таблица 1). Отокът и нарушената подвижност на ляв долен и десен горен крайник се повлияха в по-малка степен.

При останалите лабораторни показатели също се наблюдава подобрение(Фигура 2).



Фигура 1. Стойности на креатин киназа(СК) по време на престоя в клиниката \*стойностите са в U/l



Фигура 2. Лабораторни изследвания

### Обсъждане:

Представяме случай на тежка рабдомиолиза в резултат на хероинова интоксикация, която води до остра бъбречна недостатъчност, оточност и нарушена подвижност на крайници в резултат на предозиране с хероин. Рабдомиолизата често може да бъде асимптоматична, а сериозните усложнения могат да бъдат ограничени чрез превантивни мерки, ако се разпознае рано. Лекарствата, причиняващи мускулна исхемия и рабдомиолиза, включват опиати, етанол, бензодиазепини, барбитурати и циклични антидепресанти. Проследяване стойностите на креатинкиназата трябва да се обмисли при всички случаи на интоксикация, приети в болница предвид високата честота на рабдомиолиза, установена в такива случаи.

### Заклучение:

Рабдомиолизата като усложнение на хероиновата интоксикация, ако не бъде разпозната рано и не се започнат навременни и адекватни терапевтични мерки, да доведе сериозно полиорганно увреждане на организма и дори фатален край. Имайки предвид това усложнение, рутинният скрининг на креатин киназата при подобни интоксикации ще помогне при диагностицирането и бързото лечение на това състояние, като по този начин ще намалят заболяемостта и смъртността.

### Библиография

1. R. Kumar, D. M. West, M. Jingree and A. S. Laurence. Unusual consequences of heroin overdose: rhabdomyolysis, acute renal failure, paraplegia and hypercalcaemia. Br J Anaesth 1999; 83: 496-8
2. Huerta-Alaridin AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis—an overview for clinicians. Crit Care. 2005 Apr;9(2):158-169.
3. Lie B, Os I, and Bisgaard MB, et al. Rhabdomyolysis in cases of acute intoxication: a prospective study [in Norwegian]. Tidsskr Nor Lægeforen. 1992 112:2359-2361.
4. Curry SC, Chang D, Connon D. Drug and toxin induced rhabdomyolysis. Ann Emerg Med. 1989;18:1068-1084.0196-0644(1989)018:1068:DATIR>2.0.CO;2
5. Koppel C. Clinical features, pathogenesis and management of drug induced rhabdomyolysis. Med Toxicol Adverse Drug Exp. 1989;4:108-126.0112-5966(1989)004<0108:CFPAMO>2.0.CO;2
6. De Gans J, Stam J, Van Wijngaarden GK. Rhabdomyolysis and concomitant neurological lesions after intravenous heroin abuse. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1985;48:1057-1059.0022-3050(1985)048<1057:RACNLA>2.0.CO;2
7. Madhusoodanan S, Gupta S, Calleja G, Bogunovic O, Brenner R. A Case of Rhabdomyolysis After Intravenous Heroin Use. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2004;6(5):221-222. doi: 10.4088/pcc.v06n0509. PMID: 15514694; PMCID:



## Рядък случай на пациент с токсична епидермална некролиза (синдром на Лайел)



М. Мазнев<sup>1,2</sup>, Св. Дерменджиев<sup>1,2,3</sup>, С. Туфкова<sup>2</sup>, В. Божилов<sup>2</sup>, В. Низамова<sup>2</sup>, М. Мурджева-Манолова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Секция по професионални заболявания и токсикология, Втора катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински Университет – Пловдив

<sup>2</sup>Клиника по клинична токсикология, УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД-Пловдив, България

<sup>3</sup>Отделение по професионални болести с дейност по клинична алергология, УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД-Пловдив, България

mihailmaznev93@gmail.com

### РЕЗЮМЕ

Токсичната епидермална некролиза, въпреки че е рядко срещано заболяване, е животозастрашаващо състояние с висока смъртност (25–70%), характеризиращо се със свличане на епидермиса и засягане на лигавиците. Най-често токсичната епидермална некролиза може да възникне в следствие на употреба на различни групи медикаменти, но възможни причинители могат да бъдат също инфекция, тумори и ваксини. Синдромът на Стивън-Джонсън се счита, че е в същия спектър на епидермолизата, предизвикана от лекарства като разликата е в степента на засягане на кожата.

Представяме случай на пациент с токсична епидермална некролиза с подлежащо туморно заболяване и употреба на антибиотик. Случаят служи, за да покаже комплексността на диагностично-терапевтичните мероприятия при това рядко заболяване.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ:

Касае се за пациент на 71г, с установена туморна формация на ляв бял дроб с пулмо-пулмонални метастази и метастази в ЦНС. Направени имуно- и лъчетерапия по 1 курс. Малко след тях се появил фебрилитет до 39 градуса. Станал силно отпаднал. Давани му били антипиретици вкл. и Аналгин по 1 амп. дневно. Появили се обриви, които постепенно се засилили, като на гърба и по слабините се появили мехури и пустули. Изписана му е антибиотична терапия- Сефпотек 200мг., който приемал до момента на приема в клиника по токсикология. В МБАЛ –Сливен е прегледан неколнократно, назначена терапия венозно с кортикостероиди, калциев глюконат, вит. С, антибиотик, без съществен ефект. Няколко дни преди приема в клиниката със значителна прогресия на обривите, появили се множество мехури и разязвявания, а общото му състояние значително се влошило. Появили се рани и в устна кухина, поради което спрял да се яде и да приема течности.

#### Общ физикален преглед и терапевтичен подход:

При постъпването в силно увредено общо състояние. Фебрилен. Лек оток по лицето, хиперемия и инекция по конюнктивите и лигавиците. Некротични и булзни огнища по лицето, лигавицата на устна кухина, увула и език, лесно кървящи, васкулитно- петнист обрив по цялото тяло, конфлуиращ на големи плаки, покриващи почти цялото тяло. Гръден кош – симетричен, двете гръдни половини вземат еднакво участие в дишането. Затруднена перкусия поради болезненост. Везикуларно дишане, отслабено ляво върхово и средно поле, наличие на сухи свиркащи и единични дребни влажни хрипове пръснати. Стабилна хемодинамика.

Проведена комплексна терапия включваща кортикостероиди в непрекъснато понижавачи се дози, антибиотик според антибиограма, гастропротектори, антихистамини, локална терапия, инфузионна терапия и симптоматични средства.

След проведената комплексна локална, органопротективна и симптоматична терапия, настъпи процес на обратно развитие на общотоксичния и кожно-лигавичен синдроми и поява на спонтанна епителизация на засегнатите зони.



### Обсъждане:

Токсичната епидермална некролиза е тежка кожно-лигавична екسفолитивна реакция. Тя се проявява със засягане на най-малко две лигавици, загуба на сливащи се листове от епидермиса, излагачи дермата на поне 20% от общата повърхност на тялото, треска и съвместима кожна биопсия (пауцицелуларни инфилтрати и широко разпространен некротичен епидермис, включващ всички слоеве). В Европа токсичната епидермална некролиза се определя, когато са включени повече от 30% или 10% от общата повърхност на тялото, независимо дали се представя с или без петна, съответно. В Съединените щати синдромът на Стивън-Джонсън се определя като епидермално отлепване >10% от общата повърхност на тялото, а токсична епидермална некролиза се определя като епидермално отлепване >30% от общата повърхност на тялото, докато и синдром на Стивън-Джонсън, и токсичната епидермална некролиза могат да имат засягане на лигавицата. Между тях (общата повърхност на тялото между 10–30%) има припокриване на синдромът на Стивън-Джонсън и токсична епидермална некролиза.

Въпреки че се среща рядко, токсичната епидермална некролиза е потенциално животозастрашаващо заболяване. Докладваната смъртност при случаите на токсична епидермална некролиза е 25 до 30% в сравнение с 1 до 5% при случаите на синдром на Стивън-Джонсън. Прогнозата на случаите на токсична епидермална некролиза зависи от степента на кожно увреждане. Колкото по-голяма е засегнатата телесна повърхност, толкова по-висока е смъртността. Инфекцията е основната причина за смърт. Други потенциални летални усложнения са синдром на респираторен дистрес при възрастни, белодробна емболия, бъбречна и сърдечна недостатъчност и кървене от гастро-интестиналния тракт.

**Заключение:** Токсичната епидермална некролиза е много повече от остра кожно заболяване. Всички органи могат да бъдат засегнати, което води до потенциално животозастрашаващ процес с висока смъртност (25–70%). Клиничното разпознаване и ранното започване на диагностично-терапевтични процедури са от съществено значение.



### Библиография

- LYELL A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. Br J Dermatol. 1956 Nov;68(11):355-61.
- Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. Arch Dermatol. 1993 Jan;129(1):92-6.
- Nunes JM, Santarero S, Guerreiro L, Margallo AF. Lyell's Syndrome and Antimalarials: A Case Report and Clinical Review. J Glob Infect Dis. 2017 Jan-Mar;9(1):23-30. doi: 10.4103/0974-777X.199994. PMID: 28250622; PMCID: PMC5330040.
- Lissia M, Mulas P, Bulla A, Rubino C. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease) Burns. 2010;36:152-63.
- Chan HL, Stern RS, Arndt KA, Langlois J, Jick SS, Jick H, et al. The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. A population-based study with particular reference to reactions caused by drugs among outpatients. Arch Dermatol. 1990;126:43-7.
- Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, Hall AP, Hutchinson PE. Toxic epidermal necrolysis: Current evidence, practical management and future directions. Br J Dermatol. 2005;153:241-53.
- Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol. 2000 Aug;115(2):149-53.
- Labib A, Milroy C. Toxic Epidermal Necrolysis. [Updated 2021 Oct 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan
- Mukasa Y, Craven N. Management of toxic epidermal necrolysis and related syndromes. Postgrad Med J. 2008 Feb;84(988):60-5



## „Огледалните хора“ - Клинико-генетичен подход при пациенти с Situs inversus

Павло Славов<sup>1</sup>, Моника Христова<sup>1</sup>, Диннар Яхя<sup>2,3</sup>, Мари Хачмериян<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Факултет по Медицина, Медицински университет, Варна  
<sup>2</sup> Катедра по медицинска генетика, Медицински университет, Варна  
<sup>3</sup> Лаборатория по медицинска генетика УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна



Дефектите на страничната ориентация са известни също като дефекти на моделирането на ембрионалната ляво-дясна ос или комплекси на неправилно положение. Те включват спектър от нарушения, които варират в нарастваща тежест от изолирана декстрокардия, situs inversus (SI) abdominis до situs inversus totalis (SIT)<sup>(1)</sup>. SI е рядко генетично заболяване, предаващо се по автосомно-рецесивен път<sup>(2)</sup>.

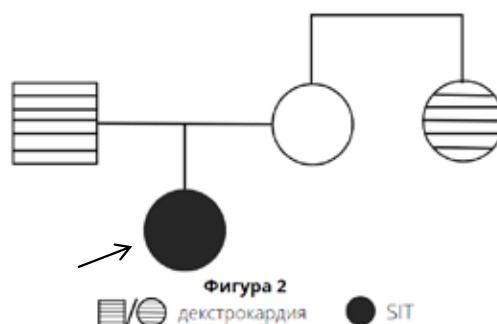


**Фигура 1.** Симетричен образ на гръдна клетка. AP в изправено положение. Декстро позиция на сърдечната сянка. Силуетът на аортното колене е в дясна гръдна половина. Левият диафрагмален купол е разположен по-високо от десния. Под десен диафрагмален купол има просветляване от въздушен мехур.

Представяме пациент на 1 год. и 7 месеца от женски пол с диагностицирана декстрокардия в 5 месец след раждането. Постъпва в клиника по педиатрия на МБАЛ „Света Анна“, гр.Варна, по повод бронхиолит, където се установява SIT (Фиг. 1). Данни за чести инфекции на горни дихателни пътища. Фамилна анамнеза - данни за баща и леля по майчина линия с декстрокардия (Фиг. 2). Направихме справка в Pubmed за известните към момента гени и състояния, асоциирани с SI. Справка в Orphanet ни даде информация за етиопатогенезата, клиниката, диагностиката, мониторинга и потенциалните усложнения.

### Използвана литература:

- (1) Lin AE, Krikov S, Riehle-Colarusso T, Frias JL, Belmont J, Anderka M, Geva T, Getz KD, Botto LD; National Birth Defects Prevention Study. Laterality defects in the national birth defects prevention study (1998-2007): birth prevalence and descriptive epidemiology. *Am J Med Genet A*. 2014 Oct;164A(10):2581-91. doi: 10.1002/ajmg.a.36695. Epub 2014 Aug 6. PMID: 25099286; PMCID: PMC4462240.  
(2) Eitler K, Bibok A, Telkes G. Situs Inversus Totalis: A Clinical Review. *Int J Gen Med*. 2022 Mar 3;15:2437-2449. doi: 10.2147/IJGM.S295444. PMID: 35264880; PMCID: PMC8901252.  
(3) <https://www.omim.org/entry/244400?search=%22kartagener%20syndrome%22&highlight=%22kartagener%20%28syndromic%7Csyndrome%29%22>



Поради налична информация за експертен център, се появи възможност за целококзно изследване на индексния пациент, родителите и лелята по майчина линия за гени, асоциирани със SI с подозрение за синдром на Картагенер (OMIM – #244400)<sup>(3)</sup>. След проведена медико-генетична консултация на семейството и получени писмени информирани съгласия, изпратихме проби в University Children's Hospital - Мюнстер, Германия. Към момента се очакват резултати, след което е предвидена пост-аналитична медико-генетична консултация.

Редките заболявания изискват методично и последователно действие по алгоритъм, целящ практически и дефинитивно изясняване на диагнозата. Това обикновено е обвързано с мултидисциплинарен подход, подробно снемане на анамnestични данни и актуална фенотипизация. Икономически ограничения обикновено възпрепятстват рутинното провеждане на високоинформативни молекулярни анализи. Затова е важно да се търсят и познават порталите за информация и международните експертни центрове, фокусирани върху конкретни редки и ултразредки заболявания. Такъв подход би позволил възможно най-адекватна оценка и най-точна медико-генетична консултация за пациента и неговите родственици.



# Рядък генетичен вариант на болест на Ушер Клиничен случай

Н. Сергеева<sup>1,2</sup>, Р. Христова<sup>1,2</sup>, Г. Марков<sup>1,2</sup>

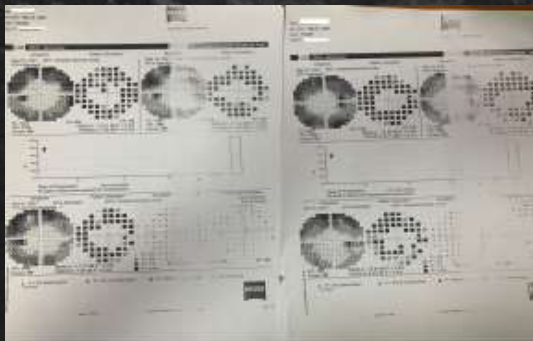
УМБАЛ „Александровска“ Клиника по очни болести<sup>1</sup>  
МУ- София, Катедра по офталмология<sup>2</sup>

[sergeevaneda@icloud.com](mailto:sergeevaneda@icloud.com)

Касае се за момиче на 21г.в., което съобщава за влошаване на зрението 3 месеца след прекарана COVID-19 инфекция. От статуса: VOD = 1.0 с 2.0 дсф и VOS = 1.0 с – 2.0 дсф, TOS = TOD = TN; Очни дъна: леко заволярани граници на папилата двустранно, останалата част – без патологични промени; Пациентката е диагностицирана с невросензорна загуба на слуха след употреба на антибиотици в ранна детска възраст. От направените изследвания - ДО/ЛО ОСТ – 6.о. FAF – 6.о. ФА патологична хиперфлуоресценция на папилата в ранните фази, без застигане в късните; КТ 30-2 концентрично стеснени зрителни полета; ЕРГ – намалена биоелектрична активност. Приемна диагноза на пациентката беше папилит като проява на постковидна симптоматика. Приложено беше лечение с Метилпреднизолон i.v. по схема - без ефект. Въпреки липсата на фамилна анамнеза и поради намалената биоелектрична активност, се реши да се вземе проба за генетично изследване. Резултатът бе мутация в USH2Aс. (1644+1\_1645-1), която се среща в изключително редки случаи. Смята се, че се проявява като синдромна форма на ретинитис пигментоза със загуба на слух.

## Клиничен случай

- Касае се за жена на 21г.
- "черни петна" в зрителното поле
- ЛО>ДО от м. юли 2021г.
- миопична корекция.
- прекарана КОВИД инфекция през м. април 2021г.
- Глухота (след лечение с гентамицин в детска възраст; Проведени изследвания: потвърдена от УНГ (а))

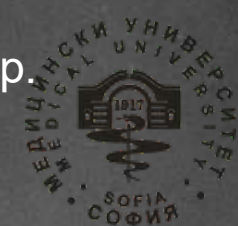


## Дискусия:

Генът USH2A (MIM \*608400) кодира протеин, наречен usherin. Usherin е голям гликопротеин, който се намира в клетъчните мембрани, специално във фоторецепторните на ретината и развиващи кохлеарните клетки (PMID: 17360538. Ретинопатията USH2A е честа причина за несиндромна рецесивна дегенерация на ретината. При пациенти с USH2A-свързан arRP, missense вариант с.2276G>T, р.(Cys759Phe) представлява 4,5% от случаите (PMID: 10775529, 12525556). USH2 се характеризира от умерено до тежко увреждане на слуха, поява на RP през първото или второто десетилетие от живота и липса на вестибуларно увреждане (GeneReviews: NBK1341). Представлява повече от 50% от всички пациенти. Патогенни варианти в гена USH2A са открити при приблизително 75% от пациентите с USH2 (PMID: 9624053, 18273898), но идентифицираната хетерозиготна делеция USH2A с.(1644+1\_1645-1)\_(1971+1\_1972-1)дел, обхващащ екзони 10-11 на USH2A е описана само в 7 случая.

## Библиография:

1. Liu X, Bulgakov OV, Darrow KN, Pawlyk B, Adamian M, Liberman MC, Li T. Usherin is required for maintenance of retinal





# Клиничен подход към пациенти със синдром на Gilles de la Tourette



Д-р Десислава Караджова<sup>1,2</sup>, Д-р Ралица Маринова<sup>1,2</sup>,  
Мария Върбанова<sup>3</sup>, Николай Момчев<sup>3</sup>,

<sup>1</sup> Катедра по психиатрия и медицинска психология, Медицински университет Варна

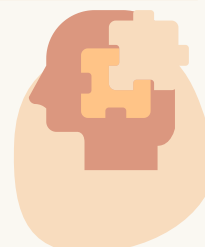
<sup>2</sup> Втора психиатрична клиника, УМБАЛ "Св. Марина", гр. Варна

<sup>3</sup> Факултет медицина, Медицински университет Варна



## 1 Синдром на Турет

е невро-психиатрично разстройство, характеризиращо се с множество вокални и моторни тикове с продължителност поне една година и най-честа начална проява преди 14 годишна възраст. Това е рядко заболяване с честота около 0,05% или 1 на 2000. Етиологията е комплексна – генетични фактори и такива на околната среда играят важна роля. Наблюдава се фамилност и преваляване на мъжкия пол.



## 2 Клинична картина

Тиковете са внезапни, повтарящи се, неритмични, стереотипни, моторни и вокални и не могат да бъдат контролирани от пациентите. Те започват най-често около 4-6 годишна възраст, в началото са прости като мигане с очи, повдигане на вежди (моторни), прочистване на гърлото, кашляне (вокални), в последствие прогресират към сложни – гримасничене, скачане, ритане (моторни), ехолоалия, копролалия (вокални). Вокалните тикове обикновено се проявяват около година след моторните. С прогресиране на възрастта тиковете стават все по-комплексни. Често срещана при тези пациенти е психиатричната коморбидност – обесивно-компулсивно разстройство, тревожност, дефицит на вниманието и концентрацията, хиперактивност и нарушения на съня. При тези пациенти не се наблюдават когнитивни дефицити.

## 3 Клиничен случай

Момиче на 14 годишна възраст, диагностицирана с Комбинирани гласови и множествени моторни тикове (Синдром на Турет) преди 6 години. Понастоящем е със спонтанни сложни гласови и двигателни тикове. В симптоматиката преобладават копролалия, несъзнателно удряне, проява на агресия и инсомния. При провокация – симптоматиката се обостря, а при повишена концентрация – намаля. Посещавала е редовно детски психиатър, но предписваната терапия е без особен ефект върху състоянието. КТ на глава без патологични находки. Настоящата ѝ терапия включва лекарствена терапия (табл. 1), трудотерапия, арттерапия.

Лекарствена терапия	Дозировка
Aripiprazole	до 20 mg/дн
Haloperidol	до 4 mg/дн
Quetiapine	50 mg/вечер
Clonazepam	до 3 mg/дн;
Akineton	4 mg/дн

## 4 Заключение и подход

Значително по-добро състояние на пациентката след хоспитализацията. Лека редуция на тиковете по отношение на честотата, времетраенето и обема им. Подобен нощен сън. За облекчаване на симптоматиката са препоръчани концентрация, особено включваща фини движения – свирене на музикален инструмент, танци и спорт, както и трудотерапия, но медикаментозното лечение е най-ефективно.

(Табл. 1)

Източници:

Обща и клинична психиатрия, проф. Меглена Ачкова  
Psychiatrie und Psychotherapie, Hans-Jürgen Möller, Gerd  
Laux, Arno Deister

[www.movementdisorders.org](http://www.movementdisorders.org)  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)  
[www.nhs.uk](http://www.nhs.uk)  
[www.tourette.org](http://www.tourette.org)



### РЯДЪК СЛУЧАЙ НА АСОЦИАЦИЯ МЕЖДУ УРТИКАРИЯ, АНГИОЕДЕМ И ТИРЕОДИТ НА ХАШИМОТО



Петър Паскалев<sup>1,2</sup>, Светлан Дерменджиев<sup>1,2,3</sup>, Nicoleta Димитрова<sup>1,4</sup>, Михаил Мазнев<sup>1,3</sup>, Владимир Божилов<sup>1,3</sup>, Велчо Велев<sup>1,2</sup>, Мария Гиритлиева<sup>1,2</sup>, Петя Илкова-Хараламбова<sup>2</sup>, Nicoleta Дойчева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Секция по Професионални заболявания и токсикология, Втора катедра по Вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински Университет - Пловдив

<sup>2</sup> Отделение по Професионални болести, вкл. дейност по клинична алергология, УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД - Пловдив

<sup>3</sup> Клиника по Клинична токсикология, УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД - Пловдив

<sup>4</sup> Отделение по Фтизиатрия, УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД - Пловдив

petyr\_paskalev@abv.bg

#### РЕЗЮМЕ:

Уртикарията се класифицира според продължителността си като остра и хронична. Последната, от своя страна, се подразделя на спонтанна и индуцирана. В развитието на хроничната спонтанна уртикария може да играе роля автоимунитетът. Антитиреоидните автоантитела, особено анти-тиреопероксидазните, представляват тясната връзка между уртикарията и автоимунната патология на щитовидната жлеза, обуславяйки нередко наблюдаваната в клиничната практика коморбидност на тези състояния. Тиреоидната дисфункция трябва да се има предвид и при идиопатичен ангиоедем (с неизвестна етиология). При хроничната спонтанна уртикария, асоциирана с тиреоидит на Хашимото, освен автоимунна активност, може да се открие и субклиничен хипотиреоидизъм. Подобряването на симптомите на уртикария/ангиоедем след хормонално лечение с левотироксин в подходящи дози доказва влиянието на тиреоидния автоимунитет върху възникването и прогресирането на кожно-лигавичните прояви. Представеният от нас рядък клиничен случай допринася за изясняване на асоциацията между изявените кожно-лигавични изменения и имунологично активния автоимунен тиреоидит, подчертава значението на ранното и насочено изследване на тиреоидните хормони и автоантитела при пациенти с уртикария/ангиоедем и показва благоприятния терапевтичен ефект от добавянето на L-Тироксин към лечебната схема. Интердисциплинарната колоборация между специалисти по алергология и ендокринология е важна с оглед на своевременното и точно диагностициране при асоциирани с тиреоидит на Хашимото случаи на уртикария/ангиоедем.

#### ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧНИЯ СЛУЧАЙ:

Данни от общата и целенасочена алергологична анамнеза: Касае се за пациентка на 44 години с дебют на уртикариални обриви през месец декември 2021. Подобни епизоди на уртикария получава периодично. В края на месец април 2022 се явява петнист конfluиращ обрив, прогресиращ, локализиран по туловището и крайниците, съпроводен със силен сърбеж и еритем. Паралелно се развива ангионевротичен оток по клепачите и устните. Като придружаващо заболяване е документиран тиреоидит на Хашимото, за който лицето е на терапия с L-Тироксин в „самоволно“ редуцирана дневна доза от 50 µg.

Общо физикално изследване с акцент алергологичен статус: Пациентката е в задоволително общо състояние. Обективно се наблюдава генерализиран уртикариален обрив, конfluиращ на големи плаки, еритемен и сърбящ, както и ангиоедем по меките тъкани на лицето.

Лабораторни изследвания:

Повишени стойности на тиреостимулиращ хормон (18.656 mIU/l) и тиреопероксидазни антитела (>1000 IU/ml). Хематологичните, биохимичните и имунологичните (общи IgE) изследвания са в норма.

Терапия, протичане на заболяването и изход от него: Стартира лечение със системен кортикостероид, H1-антихистаминово средство от първа и от втора генерация. В хода на пролежаването кожно-лигавичната симптоматика се повлия благоприятно, без настъпили усложнения. След консултация с ендокринолог се коригира и повиши дозата на L-Тироксин, във връзка с имунната активност на тиреоидита на Хашимото. При контролния преглед уртикарията и ангиоедемът бяха напълно копирани, претърпели обратно развитие. Дадох се препоръки за проконтролиране стойностите на тиреоидните хормони след 2 месеца.



Уртикариален обрив по ляв долен крайник

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

При неизвестна етиология на уртикария и ангиоедем, трябва да се има предвид възможността за участие на автоимунитета като провокиращ или агравирещ фактор. Наличието на антитиреоидни автоантитела в повишени количества при пациенти с уртикария/ангиоедем е доказателство за взаимовръзката между тези кожно-лигавични прояви и автоимунната патология на щитовидната жлеза. Открива се асоциация между хормоналната активност на тиреоидита на Хашимото (субклиничен хипотиреоидизъм) и възникването и прогресирането на уртикарията и ангиоедема. Лечението с L-Тироксин, освен за третиране на автоимунното тиреоидно заболяване, може да допринесе за обратното развитие на уртикарията и ангиоедема. При подобни случаи е необходима целенасочена колоборация между специалисти по алергология и ендокринология. Комплексният диагностично-терапевтичен подход изисква физикално обективизиране на кожно-лигавичните изменения, детайлно имунологично и хормонално изследване за уточняване функционалната и имунна активност на тиреоидита, и комбинирано лечение, включително с L-Тироксин в необходимите дози. Интердисциплинарният подход е от ключово значение при пациентите, страдащи от този тип патология.



## РЯДЪК СЛУЧАЙ НА АСОЦИИРАНА С АНГИОЕДЕМ СЕРУМНА БОЛЕСТ СЪС СМЕСЕНА ЕТИОЛОГИЯ

Светлан Дерменджиев<sup>1,2,3</sup>, Михаил Мазнев<sup>1,3</sup>, Петя Илкова-Хараламбова<sup>2</sup>

Секция по професионални заболявания и токсикология, Втора катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински Университет – Пловдив  
Отделение по професионални болести с дейност по клинична алергология УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД-Пловдив  
Клиника по клинична токсикология, УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД-Пловдив

mihailmaznev93@gmail.com

### РЕЗЮМЕ

Серумната болест се дефинира като системно имунокомплексно заболяване, отключващо се от приложение на хетероложни антисеруми (класическа форма) или медикаменти, протича по III – ти (имунокомплексен) тип алергична реакция по класификацията на Coombs и Gell, чиято характерна клинична изява се явява васкулитът. Съвременните разбирания за заболяването дават основание да се причисли към хиперсензитивните васкулити, предизвикани от доказани или подозирани екзогенни причини (медикаменти или антисеруми). Практиката показва, че заболяването се среща по-често, отколкото се регистрира официално. И вероятно поради факта, че по-рядко се мисли за него, клиничната симптоматика често подвежда клиницистите да го диагностицират под друга форма и регистрират като друга диагноза. Точното идентифициране на проблема е причина заболяването да се приема едва ли не за „рядка болест“. Този феномен се обяснява с обстоятелството, че в исторически аспект серумната болест е добре известна и клинично описана, но етиологията и особеностите в клиничното и протичане, я правят все още трудна за разпознаване и точно регистриране. Този извод категорично се подкрепя от представения по-долу от нас клиничен случай.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ:

Касае се за пациентка на 42 години. Симптомите дебютират през месец октомври 2020 година, когато повишава телесната температура до 38.5<sup>0</sup>, с лека болка в гърлото и обща отпадналост. Приема антипиретик и аналгетик - ацетаминофен и метамизол натрий (metamizole sodium), а след консултация по телефона с личния си лекар започва лечение с антибиотик от групата на макролидите. Около 3-4 денонощия след приема на посочените по-горе медикаменти получава силно сърбящ генерализиран уртикариален обрив със съпътстващ ангионевротичен оток в областта на коленните и глезенни стави. Въпреки отзвучаване на острия катар на горните дихателни пътища, предвид персистирането на кожно-лигавичния токсикоалергичен синдром и необходимостта от диагностично уточняване и лечение, пациентката е насочена за консултация със специалист-алерголог.

#### Общ физикален преглед и алергологичен статус:

При първичния преглед на пациентката се обективизираха увеличени и леко болезнени на палпация субмандибуларни ЛВ. Наличен уртикариален обрив в областта на лява лакътна става (снимка 1\*) и съпътстващ ангионевротичен едем в областта на коленните стави и стъпалата. Физикално изследване на дихателната и сърдечно-съдовата системи - б.о. Черен дроб и слезка не се палпират увеличени.

Назначени са допълнително лабораторни изследвания за диагностично и етиологично уточняване на заболяването. Резултатите от имунологичните, вирусологични и хормонални изследвания са представени на таблицата. Проведено лечение: системен КС по схема за 10 дни в комбинация с H1- и H2-блокери, като на първия контролен преглед се обективизира значителна редукция на клиничните прояви, а при втория, на 15-ия, се регистрира пълно обратно развитие на симптомите. Уртикарията, артритът и ангиоедемът претърпяха пълно обратно развитие.

### Имунологични, вирусологични и хормонални изследвания

Показатели	Метод	Резултат/Единици	Референтни стойности (за възрастни)
<b>Серумни имуноглобулини</b>			
Ig G	нефелометрия	5.18 g/l	6,58 – 18,37 g/l
Ig M	нефелометрия	0.19 g/l	0,40 – 2,63 g/l
Ig E	ELISA	67.5	над 9г. до 87 IU/ml
<b>Серумен комплемент</b>			
C3	нефелометрия	1.26 g/l	0,61 – 2,09 g/l
C4	нефелометрия	0.25 g/l	0,122 – 0,495 g/l
C1 естеразен инхибитор протеин	RID	42 mg/dl	21.0 – 39.0 mg/dl
C1 естеразен инхибитор (функционален)		179%	70-130
C-реактивен протеин (CRP)		16.18 mg/l	до 5 mg/l
Ревматоиден фактор (RF)		9.60 IU/ml	<30 IU/ml
PCR SARS-CoV-2		(-) negative	
ANA скрининг		< 1:100	< 1:100 (-) negative
TAT		0.52 IU/ml	<4.11
MAT		0.10 IU/ml	0-5.61
TSH		1.749 uIU/ml	0.350-4.940
FT3		2.660 pg/ml	1.580-3.910
FT4		1.270 ng/dl	0.700-1.480

### Обсъждане:

Медикаментите се сочат като водещи етиологични фактори при серумната болест. Приетите НСПВС и антибиотик са сред съобщаваните в медицинската литература отключващи заболяването тригери. Те могат да бъдат израз както на алергични, така и на неимунни (от метаболитно естество) реакции. Интересна е ролята на НСПВС, за които има противоречиви съобщения, от една страна като етиологични за СБ фактори, а от друга като включвани в терапевтичната схема фармакологични агенти, чиито противовъзпалителни ефекти са съзнателно търсени при този тип васкулити.



**Заключение:** В описания от нас случай, освен най-често срещаните симптоми (фебрилитет, екзантем, артралгия) е регистрирана и лимфаденомегалия, която по литературни данни се среща само в 10-20% от случаите със СБ. (26) Интерес в диференциално диагностично отношение предизвикват както артритът, така и установените отклонения при някои от изследваните лабораторни показатели. Анамнезата за остро начало на заболяването с фебрилитет, болка в гърлото и регистрираните при физикалното изследване симптоми на остро ставно възпаление, биха могли да се интерпретират като инфекциозен артрит. В подкрепа на възпалителен процес са и установеното, макар и в не толкова висока степен повишение стойностите на някои лабораторни показатели, като например CRP, нивата на антигенния и функционален C1 INH. От гледна точка на клиничната интерпретация на случая интерес представляват съчетанието от медикаментозни и инфекциозни фактори отключващи заболяването, комбинацията от медикаменти, всеки един от които би могъл да задейства пусковия механизъм, пълната изява на клиничната картина, включваща и по-рядко срещани симптоми/синдроми, възможната асоциация с други заболявания със системна или инфекциозна етиология и патогенеза.

### Библиография\*

1. Димитров В., Божков Б., Петранов, Е., Бойкирева М. Алергични болести – принципи, диагноза, лечение. Изд. APCO. 2000; 169-171
2. Милева Ж. Клинична алергология, първо издание, изд. "Знание" ЕООД, 2001;305-307
3. Петрунов Б., Димитров В., Киселова-Янева А., Клинична имунология, клинична алергология, дентална клинична алергология. Изд. APCO. 2009; 116-117
4. Eapen A., Klorfer KM., Serum sickness-like reaction in a pediatric patient using omalizumab for chronic spontaneous urticaria. Pediatric Allergy and Immunology 2018, 29 (4): 449-450
5. Спасова Св., Костова П., Серумната болест. Практическа педиатрия, брой 3 2019

\* Пълно описание на клиничния случай и цялостният списък на използваните източници са на разположение при кореспонденция автор.



XIII Национална конференция за редки болести и лекарства сираци 9-10 септември гр. Пловдив

### Сакрококцигеален тератом тип II-клиничен случай

**Николова С<sup>1</sup>**, Ибрям И<sup>1,2,3</sup>, Битолска Ю<sup>1</sup>, Хитрова-Николова Ст. <sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Медицински университет- гр. София, <sup>2</sup>СБАЛАГ, „Майчин дом“-гр.София, Клиника Майчин риск<sup>3</sup>, Клиника по неонатология<sup>4</sup>.

**Въведение:** Сакрококцигеалните тератоми са вродени тумори с честота 1 : 25 000 живородени. Разположени са в основата на опашната кост и произхождат от слоеве ембрионални, зародишни клетки. Класифицират се в четири типа според местоположението. Тип I е външен тумор с минимална пресакрална част, при тип II по-голяма част е разположена в таза (най-чест). Тип III-интраабдоминална туморна маса. Тип IV-в по-късна възраст с изцяло вътрешен растеж.

Сакрококцигеалните тератоми имат солидни и кистозни компоненти, много добре васкуларизирани и с риск от масивни кръвоизливи.

**Фигура 1.** Класификация на сакрококцигеални тератоми\*



**Пренаталната диагноза** се поставя чрез фетална ехографски най-често през втори триместър. Антенатално установените тератоми имат три пъти по-висока смъртност и съпътстващи усложнения като неимуен фетален хидропс, кръвоизливи, преждевременно раждане, полихидрамнион.

**Клинично представяне:** Жена на 28 години с първа патологична бременност. По време на рутинен ехографски преглед във втори триместър е установен сакрококцигеален тератом на плода, хидропс, кардио и хепатомегалия, полихидрамнион.

Проведен е магнитно-ядрен резонанс, който потвърждава туморна формация на плода, изхождаща от дисталната част на гръбначния стълб, нехомогенна със солидни и кистични компоненти.

**Фигура 2.** Магнитно-резонансно изображение на сакрококцигеален тератом, проведено в 28 гестационна седмица.

Туморът е с неправилна форма и размери 110/105 мм, изпълващ таза и проминиращ екстракорпорално.

Пациентката е насочена за хоспитализация в Клиника Майчин риск СБАЛАГ, „Майчин дом“-гр. София.



Раждането настъпва по нормален механизъм в 28 гестационна седмица. Непосредствено преди това са изтекли над 5 литра кървениста, околоплодна течност. Майката е с параклинична възпалителна активност преди раждането.

**Новородено дете** е от мъжки пол, в тежка асфиксия с Апгар скор 1 минута-2 на 5 та минута - 2, рН 7,34, BE-3,1.

Антропометрични данни: тегло 1400 грама, ръст 38 см, обиколка глава 26 см. Детето бе с хидропичен изглед, оточено, бледо, атонично. Брадикардна сърдечна дейност, неефективно собствено дишане. Установи се голяма, туморна формация в сакралната област с разкъсана и кървяща повърхност. Липсват движения в долни крайници. Проведена първична реанимация включваща апаратна вентилация, парентерално хранене, адреналин, антибиотици. Параклиника- тежък анемичен синдром и хипопротеинемия. Взета кръв за ДНК банкиране.

Консултирано с детски хирург, според който случая е неоперабилен. Настъпи летален изход през първия час.



**Фигура 3 и 4.** Изображение на новороденото дете

Патоанатомично се потвърди незрял тератом с размери 16/14 см., изхождащ от малкия таз и проминиращ през разширеното си отворение екстракорпорално. Туморът не е свързан с костите, има множество некрози и кръвоизливи. Установи се хипоплазия на стомаха, хепатомегалия и умерено изразен хидропс. Хипопластични бели дробове с ателектази. Останалите вътрешни органи са правилно устроени.

**Обсъждане и заключение:** В представеният случай, сакрококцигеалният тумор бе с големи размери, съчетан с тежък фетален хидропс и хидрамнион. Ранната диагноза, развитието на хидропс с последвалите усложнения са неблагоприятни прогностични фактори за изхода. В хода на преципитираното раждане настъпи руптура на тератома и масивно кървене, което доказва връзката между специфичността на тумора и условията за оперативно родоразрешение. Засегнатите деца подлежат на спешна оперативна интервенция-резекция на тумора и включително и кокцигектомия. Пренаталното мониториране на феталния хидропс и прецизирането на метода за родоразрешение са решаващи за изхода на бременността.

**Библиография:**\* Yoon HM, Byeon SJ, Hwang JY, et al. Sacrococcygeal teratomas in newborns: a comprehensive review for the radiologists. Acta Radiol. 2018; 59(2):236-46

Lee SM, Suh DH, Kim SY, et al. Antenatal Prediction of Neonatal Survival in Sacrococcygeal Teratoma. J Ultrasound Med. 2018;37(8):2003-9.

Hu, Q., Yan, Y., Liao, H. et al. Sacrococcygeal teratoma in one twin: a case report and literature review. BMC Pregnancy Childbirth 20, 751 (2020).

**Контакти :** silveton@abv.bg



## Клиничен случай: миопатия на Bethlem, тип 1

Славяна Янева<sup>1</sup>, Мая Атанасоска<sup>1,2</sup>, Радослава Въжарова<sup>1,3</sup>,  
Любомир Балабански<sup>1</sup>, Ирена Брадинова<sup>1,4</sup>



<sup>1</sup>ГМДЛ CellGenetics, София, България; <sup>2</sup>СУ „Св. Климент Охридски“, Биологически факултет, Катедра по Генетика, София, България; <sup>3</sup>СУ „Св. Климент Охридски“, Медицински факултет, Катедра по Биология, Медицинска генетика и Микробиология, София, България; <sup>4</sup>СБАЛАГ “Майчин дом”, Национална Генетична Лаборатория, София, България

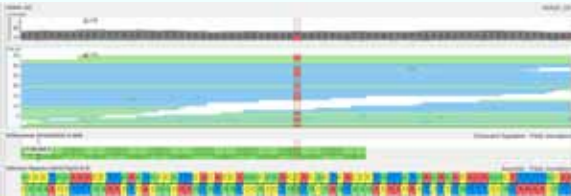
**Въведение:** Касае се за дете на седем години от мъжки пол, родено от трета патологично протекла бременност (майка, прекарала варицела в 6 м.л.). На осем месечна възраст е установено изоставане в нервно-психичното развитие, слаб контрол на главата, хипотония и невъзможност за седнало положение без подкрепа. Проходил на 1г. 6м., със слабо ненадаване на тегло и затруднения при придвижване. Към момента със **затруднена клатушкаща се походка с двустранно подпомагане, генерализирана мускулна слабост, предимно за проксималните мускули на крайниците.** Дисморфични стигми – високо небе, дефектно съзъбие, кариозни зъби. Неврологичен статус: миопатен синдром – вяла квадрипареза, арефлексия на долни и хипорефлексия на горни крайници, невъзможност за изправяне от клекнало положение, затруднено изправяне от легнало положение, лумбална хиперлордоза, ригиден гръбнак, контрактури на Ахилесовите сухожилия, ходила в екеквиноварус. Когнитивен дефицит.

**Материали и методи:** За целта на изследването ДНК беше изолирана от кръвна проба. Извършено беше **цялостно геномно секвениране** по технологията DNBSEQ на секвенатор от ново поколение BGISEQ-500 и **таргетен анализ на 466 гена, асоциирани с вредена миопатия.**

**Резултати:** При пациента беше установен патологичен вариант в хетерозиготно състояние в гена **COL6A3: NM\_004369.4:c.6220G>T(p.Gly2074Cys)**, който поставя диагнозата **миопатия на Bethlem, тип 1.** Вариантът е класифициран като патологичен въз основа на следните **критерии по препоръките на ACMG (Richards et al, 2015):**

- *De novo* възникнал вариант при пациент с миопатия на Bethlem, тип 1 (Quijano-Roy et al, 2014). **[PS4\_supporting]**
- Замяна във функционален домейн в район с множество патологични missense варианти, засягаща важен глицинов остатък, необходим за правилната структура на тройно-спиралния мотив в колагена (Butterfield et al, 2013). **[PM1\_strong]**
- Неописан вариант в популяционната база данни gnomAD Exomes v2.1.1. **[PM2]**
- Класифицирана като патологична, асоциирана с миопатия на Bethlem, тип 1 замяна на същата позиция NM\_004369.4:c.6220G>A(p.Gly2074Ser), ClinVar (Variation ID: 289755). **[PM5]**
- По презумпция *de novo* възникнал вариант. *De novo* мутации в COL6A3 са чест механизъм на възникване на заболяването. **[PM6]**
- Компютърен алгоритъм (MetaSVM Score), показва, че вариантът COL6A3:c.6220G>T може да има увреждащ ефект. **[PP3]**
- Клиничната картина отговаря на очакваната при носителство на патологични варианти в COL6A3. **[PP4]**

Ген: COL6A3			
<b>HGVs:</b>	NC_000002.11:g.238268793C>A NM_004369.4:c.6220G>T NP_004360.2:p.Gly2074Cys	<b>Популационна честота (gnomAD Exomes v2.1.1):</b>	0
<b>rs ID:</b>	rs886044252	<b>Вид на мутацията:</b>	missense
<b>Генотип:</b>	хетерозигот	<b>Класификация по ACMG:</b>	патологичен вариант



**Дискусия:** Миопатията на Bethlem, тип 1 е автозомно-доминантно заболяване, засягащо скелетните мускули и съединителната тъкан и характеризира се с бавно прогресираща мускулна слабост. До момента в литературата са описани около 100 случая на заболяването (честота <1 / 1 000 000). Миопатията на Bethlem, тип 1 се проявява фенотипно при наличие на **патологични варианти на гена COL6A3 в хетерозиготно състояние.** Пациентът е хетерозиготен носител на варианта COL6A3:c.6220G>T, като се очаква мутацията да е възникнала *de novo*. Изясняването на генетичната диагноза на пациента дава възможност за коректна медико-генетична консултация на семейството и планиране на подходящи мерки за профилактика и терапия на заболяването.

\*Източници: Quijano-Roy et al, 2014, PMID: 24314752; Butterfield et al, 2013, PMID: 24038877; Richards et al, 2015, PMID: 25741868



## СИНДРОМ НА КЛЕФСТРА

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ

СОФИЯ



Х. Николова<sup>1</sup> Дж. Башчобанов<sup>1</sup>, И. Балтова<sup>1</sup>, И. Димова<sup>1</sup>

### Въведение:

Синдромът на Клефстра е рядко заболяване, характеризиращо се с определен лицев дисморфизъм, умерена до тежка интелектуална недостатъчност, детска хипотония. Наблюдава се още забавено развитие на речта (невербалната комуникация е възможна), бъбречни смущения (хидронефроза), сърдечни дефекти, респираторни инфекции.

### Материали и методи:

Случай на жена на 26-годишна възраст с гърлен дискомфорт, трудно преглъщане, чувства езика си оточен. След прекарана тежка неонатална жълтеница – изказано становище за минимална мозъчна дисфункция

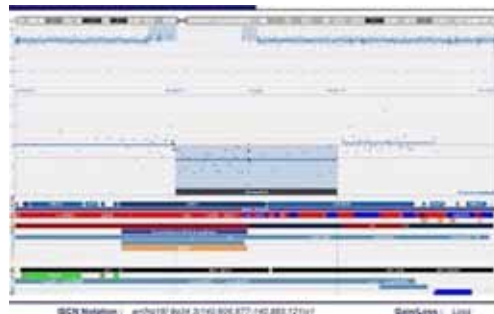
Използван метод: Микрочип-базирана сравнителна геномна хибридизация, използвайки олигонуклеотидна микрочипова платформа G4449 SurePrint G3 Hmn CGH 4x180K Oligo и използвани данни според UCSC hg19

### Резултати

След микрочип-базирана сравнителна геномна хибридизация (aCGH) е установена хетерозиготна делеция в хромозомен район 9q34.3 с размер 276 Кб, засягаща 22 екзона (от 3-ти до 24-ти екзон от гена ENMT1 и първите 15 екзона от гена CASNA1B

: Генът ENMT1 кодира ензим – еухроматинова хистон-лизин N-метилтрансфераза 1, който променя хистоновите функции и е от съществено значение за нормалното развитие. Хетерозиготни мутации със загуба на функция в този ген са свързани с изявата на синдром на Клефстра. Генът CASNA1B кодира N-тип потенциал-зависим калциев канал, контролиращ невротрансмисията на медиатори от невроните.

Синдромът се характеризира с лицев дисморфизъм, включващ брахи-микроцефалия, устна на купидон, пълна долна устна. Наблюдават се зъбни аномалии включително задръжка на първично съзъбие. Голяма част от децата са обезитетни. Детската хипотония причинява забавено моторно развитие. Наблюдават се още умерен до тежък интелектуален дефицит, сърдечни дефекти (септални дефекти, пулмонална стеноза, бicuspidна аортна клапа), ренални дефекти, генитални дефекти при мъжете, епилепсия, гърчове, рекурентни инфекции, констипация



### Заклучение

Хетерозиготни мутации със загуба на функция в гена ENMT1 са свързани с изявата на синдром на Клефстра. Характеризира се с определен лицев дисморфизъм, интелектуален дефицит, сърдечно и бъбречно засягане

### Източници

[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=261494](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=261494)

Kleefstra T, de Leeuw N. Kleefstra Syndrome. 2010 Oct 5 [Updated 2019 Mar 21]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47079/>

Изготвил: Христина Палаханова  
Юлия Битолска  
МУ София

# Порфирии

## 1 Същност

Порфириите представляват наследствени заболявания, дължащи се на специфичен дефект на ензимите, участващи в биосинтеза на хемоглобина. Те се класифицират в две основни групи – чернодробни и еритропоетични в зависимост от мястото на първична свръхпродукция и натрупване на порфиринови прекурсори или порфирины.

## 2 Етиология

Генно носителство на ензимният дефект + въздействие на допълнителни:

- екзогенни причини (лекарства, алкохол, слънчево облъчване и др.)
- ендогенни фактори (хормонални колебания, бременност);



## 3 Клиника

По-голямата част от хетерозиготните индивиди са без клинични симптоми, освен ако не бъдат изложени на фактори, които могат да доведат до повишаване на производството на порфирины.



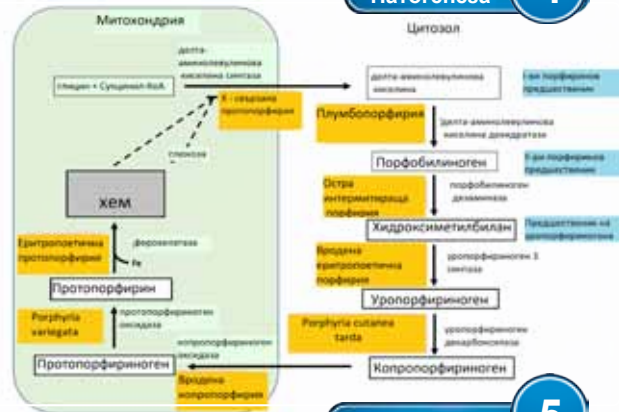
### Анамнестични критерии за диагнозата:

- гастроентерологичен синдром: коремни болки, гадене, повръщане, запек, субилеус;
- неврологичен синдром: мускулни болки в гърба, крайниците, гръдния кош; мускулна слабост, десцендентно развиващи се парези и парализи на крайниците; сетивни нарушения;
- психичен синдром: депресия, тревожност;
- Червена урина;
- Фоточувствителност ;

### Физикална находка:

- Болезненост при палпация на корема;
- Изразена в различна степен периферна или централна невропатия.
- При започваща парализа на дихателната мускулатура отслабват гласът и експириумът.

## 4 Патогенеза



## 5 Усложнения

- чернодробна или бъбречна недостатъчност
- високо кръвно налягане
- затруднено дишане
- холелитиаза
- трайно увреждане на кожата
- парализа
- внезапна сърдечна смърт

## 6 Диагноза

1. Очертаването на трите клинични синдрома - гастроинтестинален (с коремни болки като най-чест симптом), неврологичен и психичен.
2. Червената урина след излагане на светлина
3. Положителната проба на Hoesch.
4. Специфичните промени при количественото изследване на урината.
5. ДНК анализът е средство за доказване на генетичния дефект.
6. За определяне типа на порфирията може да се приложи плазмена флуоресцентна емисионна спектроскопия.
7. Изследване на кръв, фецес и урина.



## 7 Лечение

### Патогенетично лечение:

- масивни интравенозни вливания на глюкоза
- алтернативен (и по-нов) терапевтичен патогенетичен подход е интравенозното прилагане на хем-аргинат (Normosang)\* не се внася в България

### Симптоматично лечение



XIII Национална конференция за редки болести и лекарства сираци

## Мезодермална дисгенезия на ириса и ретината

Юлия Битолска, Силвия Николова, Христина Палаханова

Медицински Университет София; Медицински факултет



**Въведение:** Синдромът на Аксенфелд-Ригер (АРС) е рядко генетично заболяване с автосомно доминантно унаследяване с пълна пенетрация или вариабилна експресивност, което засяга окото, както и други части на тялото. Гените, които са идентифицирани в приблизително 50% от случаите, са PITX2 и FOXC1. Смята се, че се среща при приблизително 1 човек на 200 000 по света. Разстройството засяга еднакво мъже и жени и се наблюдава при пациенти от различни етнически произход от цял свят.

Признаците и симптомите на АРС се разделят на очни и неочни (системни). Очните характеристики включват хипоплазия на ириса, коректопия, разкъсвания с пълна дебелина в ириса на очите, заден ембриотоксон и много рядко микрокорнея. Системните характеристики включват зъбни и краниофациални аномалии, загуба на слуха и прекомерна кожа около пълта.

Синдромът на Ригер е резултат от анормално ембрионално развитие. Състоянието обикновено се диагностицира в ранна детска възраст. Сериозна последица от АРС е глаукомата, която обикновено се развива по-късно в детството или в зряла възраст. Често може да доведе до пълна постоянна слепота, ако не се лекува. Ефективното лечение на глаукома е медикаментозно или хирургично.

**Диагноза:** АРС обикновено се разпознава по наличието на характерни очни характеристики като ембриотаксон, като в тежки случаи ирисът може да е прилепнал към роговицата отпред на линията на Швалбе. Малформацията обаче може да не е ограничена до окото. Когато АРС е свързан с генетична мутация PITX2, обикновено включва вродени малформации на лицето, зъбите и скелетната система.

В зависимост от клиничната ситуация, генетичното изследване може да помогне за потвърждаване на предполагаема диагноза АРС. Около 40% от хората с АРС показват мутации в гените PITX2, FOXC1 и PAX6. Осъществява се първоначален очен преглед за откриване на очни аномалии, свързани със заболяването и проследяване на евентуалното развитие на глаукома.

**Етиология:** АРС се причинява от мутации в няколко различни гена и следва автосомно доминантен модел на наследяване. Рискът от предаване на неработещия ген от засегнат родител на потомство е 50% за всяка бременност, като той е еднакъв за мъжете и жените. Няколко генетични изследвания откриват два основни гена, свързани с АРС: FOXC1 и PITX2. Въпреки това, генетичната причина за АРС остава неясна при около 60% от пациентите.

Съществуват три вида АРС. Тип I е свързан с мутации в гена PITX2 на хромозома 4 (4q25), докато тип III е свързан с мутации в гена FOXC1 на хромозома 6 (6p25). АРС тип II е свързан с хромозома 13 (13q14), като се предполага, че гентът, който е отговорен, е FOXO1A. Обикновено пациентите, които се проявяват системни аномалии, са склонни да имат PITX2 мутация, докато пациентите, които имат само очни характеристики, понякога заедно със сърдечни дефекти и загуба на слуха, са склонни да имат FOXC1 мутация. Други генетични промени, свързани с АРС са: делеция на гена PAX6 на хромозома 11 (11p13), както и делеция на региона на хромозома 16q23-q24.

Механизмът на АРС не е напълно ясен, но се смята, че структурните аномалии, наблюдавани при АРС, произхождат от дефекти в развитието и функциите на клетките, които образуват окото.

**Епидемиология:** Смята се, че АРС се среща при около 1 на 200 000 новородени по света. Наблюдава се при пациенти от различен етнически произход, включително от Близкия изток, както и от населението на Европа, Африка, Азия и Южна и Северна Америка. АРС засяга мъже и жени в приблизително еднакъв брой и обикновено се диагностицира при бебета и деца. Обикновено по-късно в детството или в зряла възраст се развива глаукома.

### Клинична картина:

#### Очни признаци и симптоми

Очните характеристики на АРС обикновено се появяват и в двете очи. Основните очни признаци включват хипоплазия на ириса, коректопия, едно или повече разкъсвания с пълна дебелина в ириса на окото и заден ембриотоксон. Други характеристики включват сраствания в предната част на окото, между ириса и ръба на роговицата.

Вторично може да се развие глаукома. Тя се наблюдава при приблизително 50% от пациентите с АРС и може да доведе до пълна постоянна слепота, ако не се лекува.

#### Системни признаци и симптоми

Системните признаци включват зъбни аномалии, включително хиподонтия, микродонтия, олигодонтия, анодонтия и/или конусовидни зъби.

Други характеристики включват краниофациални аномалии, водещи до изпъкнало чело, лице, което изглежда сплескано, хипертелоризъм, недоразвити кости на горната челюст, тънка горна устна и/или изпъкнала долна устна, хипоспадия, аномалии на хипофизната жлеза, забавяне на растежа, сърдечни дефекти и аномалии на слуха, анална стеноза.



**Лечение:** Лечението е медикаментозно и/или хирургично. Основният курс на лечение е лечението на глаукомата, което може да се осъществи чрез капки или оперативно. Една от хирургичните техники, използвани за лечение на това рядко заболяване, е Phakic Retroiridian Pupiloplasty- оригинална хирургическа техника, включваща създаването на склерокорнеален разрез чрез периферна иридотомия, като хирургът работи зад ириса. Изисква много малко последващи посещения и възстановяването на пациента е бързо.

#### Източници:

1. <https://rarediseases.org/rare-diseases/rieger-syndrome/>
2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11092457/>
3. <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/rieger-syndrome>



## ПРИДЪРЖАНЕ КЪМ ТЕРАПИЯТА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНА МИЕЛОИДНА ЛЕВКЕМИЯ - ГЛЕДНАТА ТОЧКА НА КЛИНИЧНИЯ ФАРМАЦЕВТ

Георгиева В<sup>1</sup>, Гетова В<sup>2</sup>, Кокудева Н<sup>1</sup>, Хайгърова И<sup>2</sup>, Камушева М<sup>2</sup>, Гетов И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания, София

<sup>2</sup> Катедра „Организация и икономика на фармацевта“, Фармацевтичен факултет, Медицински университет, София

**Кореспонденция:** Виктория Георгиева; e-mail: viki.georgieva.mu@gmail.com

### I. Въведение

- Хроничната миелоидна левкемия (ХМЛ) е миелопролиферативно заболяване;
- Съставлява около 15% от новодиагностицираните случаи на левкемия при възрастни (2018);
- Успехът на лечението с тирозин киназни инхибитори (ТКИ) в хронична фаза е зависим от придържането на пациентите към него.

### II. Цел

- Да се оцени ролята на клиничния фармацевт (КФ) при проследяването на пациенти с ХМЛ и периодичната оценка на нивото на придържане към терапията.

### IV. Резултати

#### 1. Придържане към терапията при ХМЛ и преки последствия от ниското ниво на придържане

- Съзнателно и несъзнателно непридържане към терапията;
- По-ниско придържането при жените и при повече предписани лекарства и при тежко протичане на заболяването [Darkow et al., 2007] (таблица 1);
- Нивото на придържане повлиява терапевтичния отговор (ADAGIO study; Hammersmith Hospital study) [Noens et al., 2009; Marin D et al., 2010];

#### 2. Роля на клиничния фармацевт в терапията на пациенти с ХМЛ

- Международни проучвания доказват важната роля на КФ за намаляване на нивото на не придържане и за постигане на терапевтични резултати [Moulin et al., 2016; Muluneh et al., 2018; Lam MS, Cheung N, 2016];
- В редица европейски държави се препоръчва участие на КФ като част от мултидисциплинарните дискусии относно избора на лечение, наблюдението и управление на заболяването (фигура 1).

#### 3. Оценка нивото на придържане в България и наличието на ръководства

- Само 1 проспективно проучване в България сред 40 пациенти с ХМЛ (35% ниско ниво на придържане); [Georgieva S, Petrova G, 2016];
- Не са създадени добри практики и ръководства за оказване на клинични фармацевтични услуги за пациенти с ХМЛ;

### V. Дискусия

- С оглед на резултатите, за подобряване придържането към лечението с ТКИ, са важни не само приема на дозите, но и навременното разрешаване на лекарство-свързани проблеми и изясняване на факторите, повлияващи придържането към терапията;
- Нужно е разработването на национални програми и подходи за регулярна оценка на ефективността и безопасността на фармакотерапията, периодична оценка на поведението на пациентите с ХМЛ и предприемане на подходящи стратегии за оптимално придържане;
- Дългосрочното проследяване на пациентите с ХМЛ с активното участие на КФ е задължително и необходимо за подобряване на състоянието и оптимизиране на лечението;
- Пациентите с редки заболявания трябва да бъдат във фокуса на специално разработени национални програми, инициативи и ръководства за регулярна оценка и подобряване на нивото на придържане.

### III. Материали и методи

Извършен е критичен анализ на:

- литературата за оценка нивото на придържане при пациенти с ХМЛ;
- публикувани насоки и ръководства за включване на КФ в грижата за пациенти с ХМЛ.

Категории	Фактори, повлияващи придържането	Стратегии за справяне
Фактори свързани със заболяването	Хроничен характер Продължителност на лечението	Продуктивни мониторинг Консултации на пациентите Поддръжка на мотивацията за лечение
Фактори свързани с пациентите	Възрастта към проблема Непознати емоционални преживявания Грамотност Лоша више и забравни Мотивация за лечение Унищожено висуване на дома	Консултации на пациентите Поддръжка на мотивацията за лечение
Достъп до медицински специалисти	Липса или недостъпни лекар-фармацевт Затруднен достъп до специализирана грижа (грещи отдалечени локации) Недостъп на специалисти	Подобрване на комуникацията пациент-медицински специалист Брошури, аудио-видео-източници на информация Телемедицина
Фактори свързани с лечението	Усложнена схема на прием на лекарството Специални специфични дигитални режими	Открояване на схемата докато е възможно Обучаване на пациентите да се придържат към терапията
Стратегични резултати	Могат да върнат от изключително неудобствено до-инвалидизиращо състояние	Наремитно лечение за състоянието и активен мониторинг Продуктивна оценка на Real-World Data (RWD)
Липса на възможности от лечението Съществуващи икономически фактори	Демонстриране на пациентите и ниско ниво на придържане Икономически ограничения при избора на лекарства	Продуктивни консултации и мониторинг Смисъл на ТКИ Обучение на пациентите да приоритизират

Таблица 1. Фактори, определящи рисковете при придържане към лечение



Фигура 1. Клиничният фармацевт в лечението на ХМЛ

**Familial amyloid polyneuropathy in N. Macedonia: from 2016 until now**

Ivan Barbov<sup>1</sup>, Goce Kalcev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University Clinic for Neurology, Skopje, North Macedonia

<sup>2</sup>University of Cagliari, Italy

**Introduction:** Familial amyloid polyneuropathies (FAPs) are a group of life-threatening multisystem disorders transmitted as an autosomal dominant trait. Nerve lesions are induced by deposits of amyloid fibrils, most commonly due to mutated transthyretin (TTR).

**Methods:** Describing the current evidence about TTR-FAP patients in N. Macedonia.

**Results:** In 2016, the first 3 cases of FAP in our country were diagnosed. Today, after six years, the number of diagnosed TTR-FAP patients is 15 in total. 12 of them are in the first stage of polyneuropathy, while 3 are in the second stage. Regarding the treatment, 12 patients have been placed on therapy with tafamidis, and 3 are on the waiting list. The Glu89Gln mutation is the most common finding in patients of Macedonian origin. Interestingly, it was also detected an unusual, rare single-point mutation replacing the amino acid phenylalanine with valine at position 33 (Val33Phe) in a 23-year-old man. Moreover, a significant fact is that 15 asymptomatic carriers have been identified, family members of patients with established TTR-FAP. Most of the patients with TTR-FAP are from the eastern part of our country.

**Conclusion:** In the future, screening for this rare disease should be taken in consideration, especially in endemic areas.

**Keywords:** TTR-FAP, North Macedonia, tafamidis, gene, mutation



## „И заживели щастливо...“ - роля на физикалната медицина в терапията на autoimmune ревматични болести



Г. Котов<sup>1</sup>, Т. Троев<sup>2</sup>, Р. Рашков<sup>1</sup>, А. Заралиева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Клиника по ревматология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ - София; Катедра по ревматология, МФ, МУ-София

<sup>2</sup>Отделение по физикална и рехабилитационна медицина - МБАЛ „Св. София“ - София

<sup>3</sup>Медицински център „СпортМед“ - София

**Дерматомиозитите** са група хронични, autoimmune, възпалителни заболявания, протичащи с характерен кожен обрив, симетрична проксимална мускулна слабост, характерна ЕМГ находка, високи стойности на мускулните ензими и наличие на специфични антители в серума. Често в клиничната картина могат да се наблюдават симптоми и от други органи и системи, в частност бял дроб, сърце, бъбреци, стомашно-чревен тракт.

Близо 20% от случаи на дерматомиозит в българската популация са тумор-асоцирани.

**Анкилозиращият спондилит (AS)** е възпалително ставно заболяване, което по-често засяга мъжкия пол във възрастта между 18 и 40 години, асоциира се с HLA-B27 алела и протича с ангажиране на гръбначния стълб и сакроилиачните стави, но може да засяга и периферни стави и вътрешни органи.

### КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ:

**Анамнеза:** Пациентка на 37 г., с първоначални оплаквания от болка и слабост в мускулатурата на горни и долни крайници, поява на виолетов обрив в зоната на деколтето, предмишници и бедра, макулопапулозен обрив по ръцете (м. август 2019г.). От проведените изследвания със силно завишени стойности на СРК, АСАТ и АЛАТ, ANA 1:1280 при негативен имуноблот.

ПЗ и МЗ: 2013 г. - установен нискодиференциран серозен карцином на десния яйчник, проведена тотална хистеректомия с двустранна аднексектомия, последвани от 6 курса ХТ с Цисплатин, Паклитаксел и Авастин. 2019г.: метастаза в слезката, извършена спленектомия; юни - август 2019г. 4 курса ХТ с Карбоплатина.

**Обективно:** Жена на видима възраст, отговаряща на действителната, в задоволително общо състояние. Ливиден обрив на широка основа по дорзалната повърхност на предмишници и бедра; папули на Готрон в областта на ПИФС, МКФС. Статус на ОДА: походка - б.о.; хипотрофия на проксималната мускулатура на горни и долни крайници, намалена мускулна сила, положителен табуретъчен тест; дифузно оточни пръсти на ръцете по типа на "puffy fingers"; без синовит на периферни стави. СVE 30, CRP 6.80, АСАТ 155, АЛАТ 110, СРК 2798, СРК-МВ 340.8, LDH 2370; имунологични изследвания: anti-Mi-2alpha: 30, anti Mi-2 beta: 73 (0-5 отр.; 6-10 гранич.; 11-50 полож.; >50 сил. пол.); ЕМГ данни за миогенна увреда; мускулна биопсия - в интра- и перимизиалната съединителна тъкан се виждат огнищни струпвания на лимфоцити и плазматични клетки - картина на хроничен миозит, възможна изява на паранеоплазия.

**Терапия и проследяване:** Метилпреднизолон 60 мг/дн. и Метотрексат 15 мг/седм. на фона на фолиева киселина с много добър ефект (изчезване на кожния обрив, възстановена мускулна сила, нормализирани на мускулните ензими) и постепенна редукция в дозата на кортикостероида до 8 мг/дн. Юни 2021г. след прекарана вирусна инфекция, на фона на която е спрял приемът на Метотрексат, пациентката е с рецидив на симптоматиката. След увеличаване на дозата на кортикостероида до 60 мг/дн. е постигната ремисия. С оглед изявената мускулна слабост, се стартира се индивидуално изработена кинезитерапевтична програма, включваща дихателна гимнастика, общоукрепващи упражнения, аналитични упражнения за засилване на мускулите на горни и долни крайници, трениране на походка.

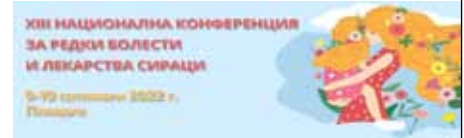
**Анамнеза:** Пациент на 49 години с дългогодишна болка от възпалителен тип ниско в кръста, най-изразена при продължителен престой в седнало положение, придружена и от скованост в кръста. Установена дискова херния L4-L5. От 2019 г. има болка по залавните места на ребрата и в областта на ребрената дъга. Амбулаторно са установени завишени стойности на СVE и CRP; HLA-B27 +/- . ПЗ: АХ. ФА: не съобщава.

**Обективно:** Мъж на видима възраст, отговаряща на действителната, в задоволително общо състояние. Статус на ОДА: болка в стернокосталните съчленения; скованост и леко ограничена подвижност в шийен гръбнак; болка, скованост, ограничена подвижност в торакален и лумбален гръбнак; обем движения: Форестие 2 см; От 30/32 см; Шобер: 10/13 см; разстояние пръсти-под: 40 см; ограничена дорзална флексия; Ласег +/- двустранно на 45°. SPECT/CT данни за двустранен сакроилеит III-IV рентгенов стадий (метаболитно активен) и повишени гръбначно-сакрални индекси - находка, свързана с AS централна форма.

**Терапия и проследяване:** Адалimumаб (TNFα-инхибитор) - с много добър ефект за 1 г., след което пациентът е с възобновяване на оплакванията. Не се установява причина за изчерпване на терапевтичния ефект (без данни за инфекциозен фокус; негативен квантиферонов тест; оптимално серумно ниво на медикамента и липса на антители срещу него). Лечението продължава с друг TNFα-инхибитор - Цертолизумаб, с добър ефект. След овладяване на възпалителната активност пациентът стартира ежедневни занимания с индивидуализиран кинезитерапевтичен протокол - дихателна гимнастика, аналитични упражнения за изграждане на мускулен корсет; аналитични упражнения за поддържане на гъвкавостта на ставите на гръбначния стълб; общоукрепваща гимнастика.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

*Представените клинични случаи са интересни с това, че съчетават две редки autoimmune заболявания при съпруг и съпруга, които нямат родствена връзка и фамилна predispozitsiya. Дабавянето на индивидуализирани кинезитерапевтични програми в лечението им значително подобри качеството на живот на тези пациенти и постави въпроса за ролята на физиотерапията като компонент от цялостната терапията при болни със съответни показания и постигната ремисия в резултат от патогенетичната терапия.*



## ЕДРОКЛЕТЪЧЕН Т-КЛЕТЪЧЕН АНАПЛАСТИЧЕН ЛИМФОМ С ДИФУЗНА КОЖНА ЛОКАЛИЗАЦИЯ НА ЛЕЧЕНИЕ С ADCETRIS ПРИ ВЪЗРАСТЕН ПАЦИЕНТ

Таня Попова<sup>1</sup>, Вера Дамянова<sup>2,5</sup>, Драгомира Николова<sup>2,5</sup>,  
Георги Чернев<sup>4</sup>, Иван Терзиев<sup>3</sup>, Атанас Радинов<sup>1</sup>

1 Клиника по Хематология на УМБАЛ „Св.Иван Рилски“, София; 2 Лаборатория по генетика, УМБАЛ „Св.И.Рилски“, София;  
3 Отделение по патологична анатомия, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, София;

4 Клиника по дерматология „Онкодерма“, София; 5 Катедра по медицинска генетика, Медицински Университет – София  
e-mail: [vera\\_md@abv.bg](mailto:vera_md@abv.bg)

### Въведение:

Към момента на постъпване за лечение пациентът е на 69 години с оплаквания от мехурчест, сърбящ обрив по кожата на лявото бедро. След засягане на лимфен възел, се започва химиотерапевтично лечение с Метотрексат без успех. След кожна биопсия и имунохистохимия, се поставя диагноза едроклетъчен Т-кл. анапластичен лимфом, CD30 положителен и ALK1 отрицателен. Пациентът започва лечение с моноклонално анти тяло Adcetris (Brentuximab, Vedotin®).

### Материали и методи:

Провеждат се последователно първоначална имунохистохимия, кожна биопсия с последваща имунохистохимия за установяване експресия на CD30 и ALK1. PET-сканер за оценка на ремисията след лечение с Adcetris

### Резултати

Първоначалната химиотерапия при пациента не дава добри резултати (2017 г).

В клиника по Хематология на УМБАЛ „Св.И.Рилски“ бе започнато лечение с моноклонално анти тяло Adcetris. Терапията е еднодневна, проведе се амбулаторно с много добра поносимост, без данни за хематологична токсичност и инфекциозни усложнения. Реализирани са 12 курса с Brentuximab 1,8 mg/kg през 21 дни, след което PET потвърди пълна ремисия през месец март 2019 г. В хода на лечението, след 7-ма инфузия пациентът развива тежка алергична реакция, в края на 10-тата инфузия настъпва хипертонична криза, след 12-тата инфузия развива полиневропатия, като страничен ефект от терапията.

Ремисията продължава до месец декември, 2021 година.

След хоспитализация и лечение на Ковид 19, пациентът е стабилизан и реализиран втори следрецидивен курс с Adcetris.

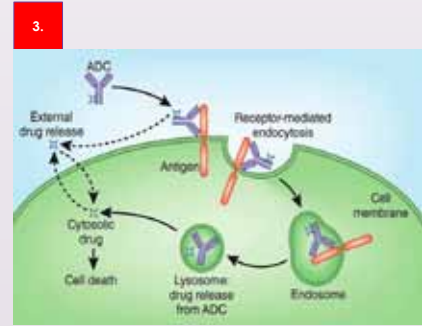
Пациентът бе дехоспитализиран в много добро общо състояние.



**Фигура 1.** Нодуларни, туморовидни формации. Частично улцерирани и разположени върху еритемна основа преди започване на лечението.



**Фигура 2.** Пълна ремисия след 12-ти курс инфузии с Brentuximab (Vedotin®).



**Фигура 3.** Принципно действие на моноклоналното анти тяло.

### Дискусия

ADCETRIS е моноклонално анти тяло към CD30, произведено по рекомбинантна ДНК технология, ковалентно свързано с антимиотубулното средство MMAE. То е показано за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен CD30+ лимфом на Ходжкин (HL) след ASCT или след най-малко две предходни терапии.

Благодарение на навременно поставената точна молекулярна диагноза и таргетното лечение с Adcetris, пациентът е жив и в задоволително състояние. При него стандартна химиотерапия с многобройните си странични действия, вкл. инфекциозни усложнения, би била много рискова.





XIII Национална конференция за редки болести и лекарства сираци



Приложение на клинично екзомно секвениране за диагностика на генетични заболявания в България

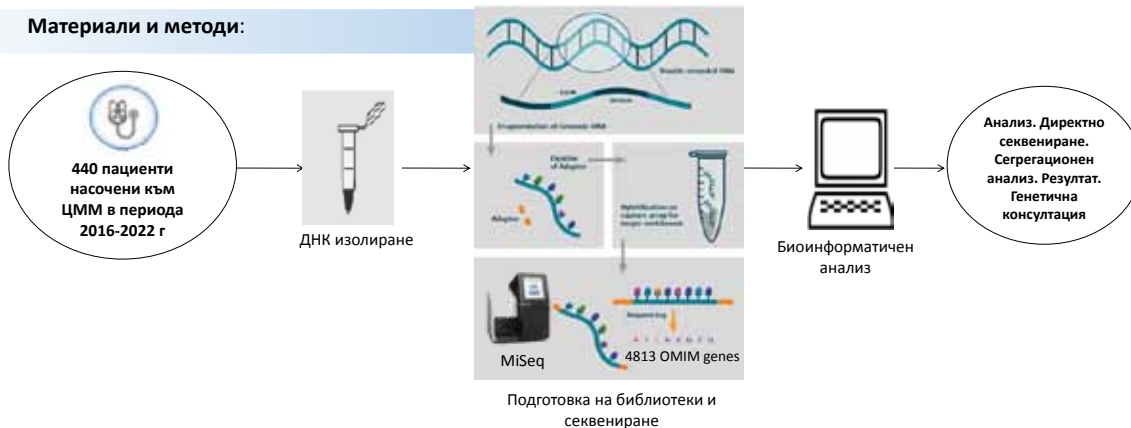
Дарина Качакова-Йорданова<sup>1</sup>, Калина Михова<sup>1</sup>, Кунка Каменарова<sup>1</sup>, Невяна Иванова<sup>1</sup>, Олга Белчева<sup>1</sup>, Рени Цвеова<sup>1</sup>, Мартин Георгиев<sup>1</sup>, Иво Кременски<sup>1</sup>, Ивanka Димова<sup>1,2</sup>, Радка Кънева<sup>1</sup>

1- Лаборатория по Геномна диагностика, Център по молекулярна медицина, Катедра Медицинска химия и биохимия,  
2- Катедра Медицинска Генетика, Медицински факултет, Медицински Университет – София

**Въведение:**

Известни са над 6400 човешки заболявания с изяснена генетичната причина. За диагностични изследвания в клиничната практика в България все повече се използва новогенерационно секвениране.

**Материали и методи:**



**Резултати:**

Патогенни и вероятно патогенни варианти, обясняващи клиничния фенотип, бяха открити при 193 (44%) от всички пациенти. Генетична диагноза бе поставена при 7/9 (77.78%) пациенти с хематологични заболявания; 44/56 (78.57%) с очни; 8/14 (57.14%) със скелетни; 7/17 (41.18%) с метаболитни; 5/19 (26.32%) с неопластични; 13/29 (44.83%) със заболявания на съединителната тъкан; 22/56 (39.29%) с бъбречни заболявания. При множествени вродени аномалии или малформации добивът е 49/105 (46.67%), като специфична подгрупа са расопатите с добив 12/19 (57.89%). При по-комплексни заболявания като неврологични, ИНПР, откриваемостта е по-ниска 24/83 (28.92%), както и при пациенти с чернодробна болести 5/19 (26.32%) и др.

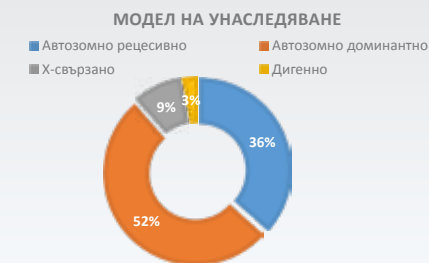
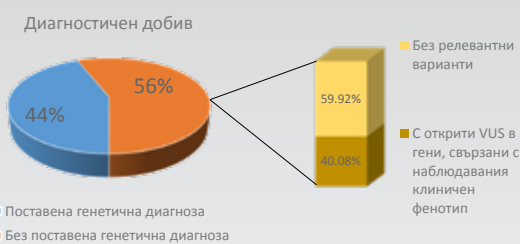


Таблица 1. Списък на гените с открити патогенни варианти в повече от един пациент

Име на гена	Брой пациенти
ABCA4	10
NF1	7
COL1A1	4
COL4A5	4
FBN1	4
COL4A4	3
OPA1	3
PKHD1	3
PTPN11	3
TYR	3
CEP290	2
COL5A1	2
FRMD7	2
GUCY2D	2
KIF1A	2
MYBPC3	2
OCA2	2
PDE6C	2
PHKA2	2
PIGN	2
PKD1	2
RB1	2
RPS19	2
SCN1A	2

**Заклучение:**

Използването на клинично екзомно секвениране е високоефективен метод за изясняване и поставяне на генетична диагноза. За подобряване на ефективността е необходимо по-тясно сътрудничество между насочващите лекари, генетичните консултанти и лабораторните специалисти, за прецизиране на насочването, избора на методите за анализ и интерпретация на резултатите. Генетичната диагноза е ключов елемент за навременното и адекватно лечение, по-добра профилактика и генетична консултация в семействата.



Медицински  
университет  
Пловдив

## Фамилен случай на първичен синдром на празното седло (“empty sella”) при еднояйчни близнаци

Екатерина Бабаджанова, Сава Петров, Мария Орбецова  
Катедра по ендокринология, Медицински университет- Пловдив  
Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив



### Въведение

Синдромът на празното седло (ESS) или “арахноидоцеле” се дефинира като херниране на субарахноидното пространство в sella turcica. Класифицира се като първичен (PES) и вторичен (SES) в зависимост от наличието на предхождаща патология на хипофизата.

В литературата има единични описания на фамилен ESS.

### Клиничен случай

**Анамнеза:** Еднояйчни близнаци на 35-годишна възраст с репродуктивни нарушения. Без данни за отклонения в пубертентното развитие и еректилна дисфункция. Установени в миналото хипогонадотропен хипогонадизъм, дефицит на растежен хормон, първичен хипотиреоидизъм, предиабет. Провеждано лечение с тестостерон и централен естрогенов блокер, рекомбинантен растежен хормон и метформинов препарат.

**Статус:** Без видими дисморфични белези. Нормален физикален статус. BMI – 26 кг/м<sup>2</sup> за двамата пациенти. Добре развити първични и вторични полови белези.

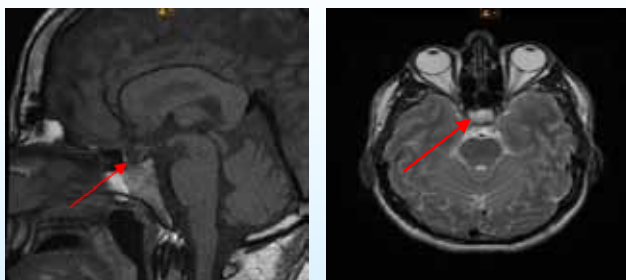
### Лабораторни изследвания:

Показател	Пациент 1	Пациент 2
ACTH pg/ml	52.35	41.7
Cortisol 8 h nmol/l	357.4	433.16
GH ng/ml	0.027	0.027
FSH mIU/ml	3.08	2.99
LH IU/L	7.12	8.67
Testosterone ng/ml	5.57	5.95
Prolactin mU/l	192.23	177.5

**Разширен спермален анализ:** Тератозооспермия с 1 % нормална морфология по стриктни критерии на Kruger. Изключени инфекция с Chlamydia trachomatis, урогенитални микоплазми, отрицателна микробиология.

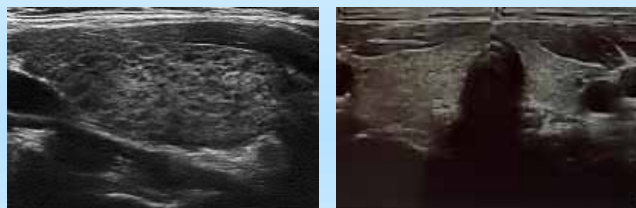
### Образни изследвания

**MPT на хипофизарна област:** Редукция на паренхимата на аденохипофизата по тип на частична “емпти села”, вероятно дължаща се на недостатъчност на селарната диафрагма.



Фиг.1 Резултати от MPT на хипофизарна област-сагитално T1, аксиално T2

**УЗД на щитовидна жлеза:** Дифузни структурни промени по аутоимунен тип.



Фиг.2 Ехографски образи на щитовидна жлеза

**Тест на обонянието:** Пара- и хипосмия.

### Генетични изследвания:

- Нормален кариотип.
- Без делеция на Y-хромозома.
- **Вариант на ген CHD7**, свързан с CHARGE синдром и синдром на Kallmann.

### Заклучение

Еднояйчни близнаци с парциален хипопитуитаризъм-хипогонадотропен хипогонадизъм и хипосоматотропизъм на база частична “empty sella”. Предстои генетично изследване на техните родственици и уточняване на мутацията в ген CHD7 като евентуална причина за вторичен хипогонадизъм. Възможно е мутациите в ген CHD7 да са евентуална, недоказана до момента, причина за “empty sella” синдром.

## Рехабилитационна програма при пациент с глаукома и съпътстваща остеохондроза (случай от практиката)



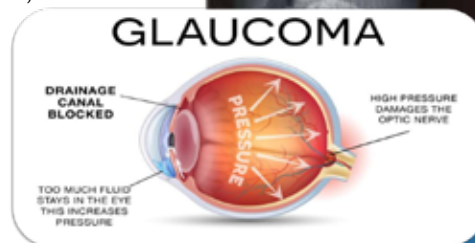
проф. д-р Тройчо Троев, дмн<sup>1</sup>, доц. д-р Христина Миланова, дм<sup>2</sup>, д-р Вера Георгиева<sup>1</sup>,  
д-р Айча Заралиева<sup>3</sup>, д-р Найден Пъджев<sup>1</sup>, д-р Георги Симеонов, дм<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Отделение по физикална и рехабилитационна медицина - МБАЛ „Света София“ - София

<sup>2</sup> Втора клиника по физикална и рехабилитационна медицина - ВМА - МБАЛ - София

<sup>3</sup> МЦ „Спорт Мед“ - София

<sup>4</sup> Отделение по анестезиология и интензивно лечение - МБАЛ „Света София“ - София



**Глаукомата** е сборно понятие за група невродегенеративни заболявания, протичащи с увреда на зрителния нерв и характерни промени в зрителното поле на човека. Болестният процес завърша с пълна слепота в различно дълъг период от време. Наблюдава се предимно при възрастни лица (над 60г.) и значително по-рядко при млади хора. Продукцията и оттока на вътреочната течност се регулират от ЦНС по нервно-рефлекторен път. Нормалните граници на ВОН са между 10 и 21 mm Hg. Функционалното състояние и нивото на ВОН разделят глаукомата на две форми - застойна и проста.

Съществуват три форми на състоянието: първична глаукома, вторична и конгенитална.

**Шийната остеохондроза** е състояние, свързано с характерни дегенеративни изменения и е една от най-честите причини пациентите да получат физиотерапевтично лечение. При наличие на дегенеративни изменения на унковертебралните стави и задните интервертебрални стави се обособяват два основни синдрома - заден шийен симпатикусов синдром (болка в тилна област, световъртеж, шум в ушите, гадене, нарушения в слуха) и синдром на вертебро-базиларна недостатъчност (нарушения в зоната на a. vertebralis, водещи до смущения в слуха, говора, зрението, гълтането, краткотрайна загуба на съзнанието от исхемията на мозъчните структури).

## КЛИНИЧЕН ОПИТ

Л.А.Ц., 67г., жена:

**Настоящи оплаквания:** силни болки в шийната област и значително ограничение на движенията в същата, периодични пристъпи на нарушено равновесие, с давност на оплакванията около 1 г.; от 4-5г. - намаление на слуха и постоянен високочестотен шум в двете уши.

**Обективно:** аудиометрия - двустранно звукоприемно намаление на слуха; електронистагмография - спонтанен нистагъм надясно; рентгенография на шийни прешлени - образуване на костни мостове по предните ръбове на С 4-6 прешлени, остеофити, склерозирани дорзалните плати, деформиращи дисковете - деформираща остеохондроза; рентгенография на лумбални прешлени - деформираща спондилоза, остеохондроза на ниво L5-S1.

МЗ: холецистектомия (1997г.)

ПЗ: АХ, медикаментозно контролирана; ЗД - НИЗТ; глаукома с давност 12г.

В анамнезата пациентката съобщи, че при проведено през м. август 2009г. амбулаторно лечение с магнитотерапия и ултразвук в шийна област почувствала силни болки в очите с повишаване на ВОН.

**Физикално лечение:** масажна яка (лек повърхностен масаж) и процедури с екстензионвibrator (в строго хоризонтално положение на болната), в рамките на 10-дневен курс. Екстензионните процедури бяха предшествани от масажната яка като миорелаксираща процедура с деконтрахиращ ефект върху хипертоничната паравертебрална мускулатура.

**Проследяване:** В края на курса пациентката съобщи за намаление на субективните оплаквания и увеличаване на безболковия обем на движение в шийната област, липса на болка в очните ябълки и промяна на ВОН по време и след края на процедурите.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приложението на електропроцедури в шийната област при глаукома, съчетана с шийна остеохондроза, води до повишено дразнене на шийния симпатикус, изостряне на симптоматиката и повишаване на ВОН. Поради изразеното симпатикусово дразнене, не се препоръчват електропроцедури в шийен дял на гръбначния стълб при повишено ВОН (вкл. ултразвук, нискочестотни и средночестотни токове). Необходимо е да се следят стойностите на АХ преди и след кинезитерапевтичните процедури. Всички електропроцедури, които са рутинни за лечението на шийна остеохондроза, са противопоказани, когато тя е комбинирана с глаукома.



## РЯДЪК СЛУЧАЙ НА УРТИКАРИЯ, АСОЦИИРАНА С ВИБРАЦИОННА БОЛЕСТ



Петър Паскалев<sup>1,2</sup>, Светлан Дерменджиев<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Секция по Професионални заболявания и токсикология, Втора катедра по Вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински Университет – Пловдив

<sup>2</sup> Отделение по Професионални болести, вкл. дейност по клинична алергология, УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД - Пловдив

<sup>3</sup> Клиника по Клинична токсикология, УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД - Пловдив

[petyr\\_paskalev@abv.bg](mailto:petyr_paskalev@abv.bg)

### РЕЗЮМЕ:

Едно от съвременните определения за уртикария я дефинира като състояние, което се характеризира с възникването на уртики, ангиоедем или и двете. Класифицира се като остра (с продължителност под 6 седмици) и хронична (над 6 седмици), която от своя страна се подразделя на спонтанна и индуцирана уртикария. Вибрационната уртикария/ангиоедем е сред най-редките форми на хронично индуцираната уртикария. Може да бъде наследствена или придобита, като последната се среща по-често и понякога може да бъде професионално обусловена. Преобладава становището, че патогенетичният механизъм е свързан с неимунологична реакция. Терапията от първа линия включва неседативни антихистамини в конвенционални или по-високи дози. Професионалната експозиция на локални и общи вибрации, която обуславя вибрационната болест, може, макар и рядко, да бъде отключващ екзацербациите на хроничната уртикария фактор. При липса на точно диагностициране и адекватно лечение, честите обостряния на тази рядко срещана форма могат да влошат качеството на живот на пациентите. Описаният от нас клиничен случай на асоциация между уртикария и вибрационна болест ще допринесе за подобряване на комплексния диагностично-лечебен алгоритъм при уртикарията, с цел по-широко познаване на редките ѝ форми, и по-благоприятно протичане на заболяването. Оптималната колаборация между алерголози, дерматолози, специалисти по професионални болести и общопрактикуващи лекари е необходима в подобни случаи за повишаване на качеството на медицинското обслужване, което ще доведе до по-добри резултати от проведените диагностично-терапевтични мероприятия.

### ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧНИЯ СЛУЧАЙ:

Обща, професионална и алергологична анамнеза:

Касае се за пациент на 60 години с дългогодишни оплаквания от болки в ставите и мускулите на горни и долни крайници, придружени с изтръпване, ограничени и болезнени движения и оток на дланите и пръстите. Професионално експониран на вибрации и тежък физически труд. Дебютът на уртикарията е през месец ноември 2021 – обрив, придружен от сърбеж. Екзантемът прогресира. Явява се и оток на меките тъкани на лицето, по-силно изразен в дясната половина. Подобен епизод пациентът получава през месец февруари 2022 година, с локализация на уртикариалния обрив по ръцете и горната част на тялото.

Общо физикално изследване с целенасочен алергологичен статус:

Обективизира се генерализиран сърбящ макулопапулозен уртикариален обрив, на места конфлуиращ до плаки, лицева хиперемия и оток на клепачи и устни, по-изразен вдясно. Отслабено везикуларно дишане двустранно. Лекостепенни артериална хипертония и синусова тахикардия. Шиен и лумбален вертебрален и болков синдром. Съдово-паретичен и полиневритен синдроми на горни и долни крайници. Двустранно намалена мускулна сила на ръцете с ограничен юмручен захват.

Параклинични изследвания:

Хемоглобин (HGB): 185.0 g/l, Хематокрит (HCT): 0.573 l/l, Среден обем на еритроцита (MCV): 98.8 fl, Левкоцити (WBC): 10.64 10<sup>9</sup>/l, Глюкоза (GLUC): 6.35 mmol/l, АЛАТ (ALT): 79.6 U/l.

Проведоха се кожно-алергични и вегетологични тестове и проби.

Терапия, протичане на заболяването и изход от него:

Предприе се терапевтичен курс със системен кортикостероид, комбинация между H1-антихистаминов препарат от първа и втора генерация и H2-блокатор. В хода на пролежаването уртикарията и съпътстващият ангиоедем бяха овладяни. От специалист профпатолог се назначи амбулаторно медикаментозно лечение на оплакванията, произтичащи от диагностицираните при вибрационната болест синдроми. При контролния преглед на пациента се отчете пълно обратно развитие на уртикарията, без поява на нови обривни елементи.

### ОБСЪЖДАНЕ:

Вибрационната уртикария/ангиоедем е рядка форма на физикална уртикария, като немалък брой от случаите са професионално обусловени. Различават се наследствени и придобити варианти. Наследствената вибрационна уртикария/ангиоедем може да се класифицира в два субтипа: наследствен вибрационен ангиоедем (тип Patterson) и наследствена вибрационна уртикария (тип Boyden). Придобитите варианти могат също да се разделят на два субтипа: по-честият придобит вибрационен ангиоедем и рядката вторично придобита вибрационна уртикария. Патогенезата се свързва с повишени серумни нива на хистамина и мастоцитна дегранулация. Счита се, че е по-вероятно да се касае за неимунологична реакция. При вибрационната уртикария/ангиоедем могат да се наблюдават и системни симптоми. Професионалната експозиция на вибрации може да предразполага развитието на вибрационен ангиоедем/уртикария. В описания от нас случай е налице комбинация между епизоди от уртикария/ангиоедем и диагностицирана вибрационна болест от общо и локално вибровъздействие. Обективизира се чрез професионалния маршрут и анамнеза трудово-хигиенен критерий, доказващ експозицията на вибрации при упражняването от пациента професия. Обективизира се чрез алергологичната анамнеза, субективните оплаквания, алергологичния статус и представения снимков материал изразена уртикария със съпътстващ лицев ангиоедем. Обективизират се кожно-лигавични изменения, типични за уртикария/ангиоедем и неврологично-вегетативни промени, характерни за вибрационната болест. Липсва еозинофилия, наблюдаваща се при класическия (първи) тип алергични реакции. Изключват се други причини за кожно-лигавичния синдром, като например остро инфекциозно заболяване, хранителна и медикаментозна алергия. Резултатите от проведеното кожно-алергично тестване с панел от най-често срещаните indoor и outdoor алергени са отрицателни. Резултатите от извършените вегетологични тестове и проби обективизират периферните микроциркулаторни нарушения при вибрационната болест. Наблюдава се пълно обратно развитие на кожно-лигавичните прояви след приложението на терапевтичен курс.



Уртикария в областта на десен крак и лява ръка

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Невинаги етиологията и патогенезата на уртикарията се свързват с обичайните алергени/механизми. При отидиференцирането на различните типове уртикария и/или ангиоедем, следва да се имат предвид и някои рядко срещани форми, като например индуцираните от физикални фактори (вкл. вибрации). Точното диагностициране и правилното лечение на редките форми на уртикария изискват по-широка медицинска и трудово-експертна оценка, която се основава на съвместно обсъждане с участието на специалисти по различни специалности – вътрешни болести, професионални болести, клинична алергология, токсикология и други. Познаването на рядко срещаните форми на уртикария е от голямо значение за тяхното правилно диагностициране и адекватно лечение. Отчитането на професионалната експозиция е необходимо, с оглед възможността факторите от работната среда да се явяват отключващ или поддържащ уртикарията тригер.



## Паранеопластична брахиална плексопатия като водеща манифестация при първичен белодробен върхов карцином

В. Игнатова<sup>1</sup>, Й. Димитров<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Клиника по неврология при УМБАЛ „НКБ“-София

<sup>2</sup> МЦСМП „НКБ“-София

Представен е случай на 48 годишен мъж с анамнеза за етилизъм, рефериран към невролог с диагноза „Увреждане на шийни коренчета“ по повод ограничена подвижност на проксималната мускулатура на двата горни крайника (L>D). Провеждал лечение за непълно повлияваща се белодробна инфекция.

Обективното изследване регистрира слабост на проксималната мускулатура на двата горни крайника, особено на м. бицепс брахии и на мускулите на раменния пояс в ляво; СНР-хипорефлексия до арефлексия за бицепсов и трицепсов рефлекс; дизестезия за С6 дерматом в ляво. Палпират се дребни лимфни възли супраклавикуларно двустранно и един по-голям в ляво с размери 4/4 мм.

Рентгенографията на бял дроб не показва сигнификантни отклонения. Проведеното ЕМГ – разкри типични данни за плексопатия в ляво със засягане на супериорния фуникул и прилежащите участъци на латералния и задния фасцикул. За отхвърляне възпалителна перифернонервна увреда беше проведено ликворно изследване – б.о. За изключване на енцефалопатия и/или мета церебри беше проведено ЕЕГ-б.о. За отдиференциране от псевдопериферен тип пареза на горните крайници с ангажиране на ЦНС /мета церебри/ беше проведен КТ на главен мозък-б.о.

Консултиращият пулмолог не намира аускултаторна находка, но въпреки това беше изказана суспекция за компресивна плексопатия от върхов белодробен Са. В ДД-план беше дискутирана шийна патология, компримираща плексуса. При КТ на бял дроб се установи първичен периферен Са пулмонис в ляво върхово с размери 21/27 мм; множество нодуларни промени в белодробния паренхим по съседство; суспектни вторични лезии в телата на шийните и торакалните прешлени и суспектен карциноматозен лимфангит.

Случаят представлява интерес поради рядката клинична изява на цервикобрахиална плексопатия като паранеопластичен синдром при първичен върхов белодробен карцином.