

ЧЕТИРИНАДЕСЕТА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ

29-30 септември 2023 г.
Хотел Имперал – Пловдив



СБОРНИК С ПРЕЗЕНТАЦИИ И ПОСТЕРИ

С ПОДКРЕПАТА НА:

MEDISON

Платинен спонсор

Pfizer

Платинен спонсор

ewo pharma

Златен спонсор

NOVARTIS

Златен спонсор

Swixx BioPharma

Златен спонсор

astellas

Спонсор научна сесия

ЧЕТИРИНАДЕСЕТА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ

Хотел Империял – Пловдив

29-30 септември 2023 г.

ПОД ПАТРОНАЖА НА



Министерство на Здравеопазването

С подкрепата на:

MEDISON

Платинен спонсор

Pfizer

Платинен спонсор

ewo pharma

Златен спонсор

SwiXX BioPharma

Златен спонсор

NOVARTIS

Златен спонсор

astellas

Спонсор научна сесия

ISSN 1314-3581

- Приложение към „Редки болести и лекарства сираци“ (Година 14, брой 2, 2023).
- Сборникът се издава от Българска Асоциация за Промоция на Образование и Наука (БАПОН).

БАПОН

4017 Пловдив, ул. „Братя Свещарови“ 4

e-mail: info@raredis.org

тел./факс: 032 57 57 97

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

БАПОН 2023 © Всички права запазени

ОРГАНИЗАЦИОНЕН КОМИТЕТ

Боян Бочев	Калоян Руев
Божидар Балабанов	Камен Петков
Божидар Вълков	Костагин Димитров
Божидара Янчева	Костагин Костагинов
Владимир Томов	Кристина Петрова
Веника Белова	Мария Христова
Георги Искров	Мартин Сотиров
Георги Стефанов	Надежда Елкова
Димитър Тодоров	Нели Данаилова
Евелина Ръжева	Румен Стефанов
Ерай Каймакам	Ралица Райчева
Елеонора Христова	Рая Щерева
Елена Станева	Семих Азизз
Елени Янопулу	Стефан Стефанов
Елена Митова	Теодора Генчева
Иван Атанасов	Теодор Копаранов

НАУЧЕН КОМИТЕТ

Акад. Драга Тончева	Проф. Румен Стефанов
Акад. Иван Миланов	Проф. Пенка Переновска
Проф. Албена Тодорова	Проф. Савина Хаджидекова
Проф. Алексей Савов	Доц. Анета Иванова
Проф. Екатерина Учинова	Доц. Атанас Банчев
Проф. Елисавета Наумова	Доц. Георги Искров
Проф. Ива Стоева	Доц. Мариана Господинова
Проф. Ивайло Търнев	Доц. Ралица Райчева
Проф. Илияна Пачева	Доц. Теодора Чамова
Проф. Красимир Антонов	Доц. Трифон Червенков
Проф. Мария Стаевска	г-р Мила Байчева
Проф. Рихард Рьотгер	г-н Владимир Томов



Уважаеми колеги и приятели,

Прег Вас е сборникът с постери и презентации от 14-та Национална конференция за редки болести и лекарства сираци.

За четиринадесета 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 интернет сайта на Института по редки болести.

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

Съдържание

АКАДЕМИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ	6
ПРЕДСТАВЯНЕ НА БЪЛГАРСКИ СТУДЕНТСКИ КЛУБ „НЕВРОЛОГИКА“	19
ОТКРИВАНЕ	22
СЕСИЯ 1 „СКРИНИНГ ПРИ НОВОРОДЕНИТЕ“	27
СЕСИЯ 2 „ПЕРСПЕКТИВИ В ГЕНЕТИКАТА НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ“	38
СЕСИЯ 3 „РЕДКИ БОЛЕСТИ В ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ, КАРДИОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ“	49
СЕСИЯ 4 НАУЧНИ ДОКЛАДИ – I ЧАСТ	61
СЕСИЯ 5 „ФОКУС ВЪРХУ НАСЛЕДСТВЕНИ ЦЕРЕБРАЛНИ ДЕГЕНЕРАЦИИ, БЕТА-ТАЛАСЕМИЯ И НАСЛЕДСТВЕНИ НЕВРОПАТИИ“	76
СЕСИЯ 6 „ИМУНОЛОГИЯ И РЕДКИ БОЛЕСТИ“	90
СЕСИЯ 7 „ИЗКУСТВЕН ИНТЕЛЕКТ И РЕДКИ БОЛЕСТИ“	96
СЕСИЯ 8 „ОРРНА КОДИРАНЕ: ВЪЗМОЖНОСТИ И ПОЛЗИ“	102
СЕСИЯ 9 НАУЧНИ ДОКЛАДИ – II ЧАСТ	105
СЕСИЯ 10 НАУЧНИ ДОКЛАДИ – III ЧАСТ	120
ПОСТЕРНА СЕСИЯ	133

АКАДЕМИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ

- ▶ **Гланцман и бременност**
Е. Учикова

- ▶ **Нарушения на кръвосъсирването при жени**
А. Банчев

- ▶ **Лечение на желязонепоимъчна анемия в бременност и лактация и свързана с нарушения на кръвосъсирването**
Д. Тодориева-Тодорова

- ▶ **Наследствени заболявания на кръвта и абнормални маточни кръвотечения в адоlescцентна възраст**
К. Влагов

- ▶ **Фетална медицина и пренатална диагностика на редки генетични заболявания**
Е. Гьокова

ТРОМБАСТЕНИЯ НА ГЛАНЦМАН. БРЕМЕННОСТ И РАЖДАНЕ

Екатерина Учицова

Клинична презентация – Патологично кървене, чиято тежест намалява с възрастта

Менструация

Менорагия, менометрорагия¹ – (13-98%), анемичен синдром.

Лечение

КОХК,
Рекомбинантен фактор VIIa,
Хирургични интервенции

1. George JN et al. Blood 1990;75:1383-1395



Тромбастения на Гланцман

- ❖ Изключително рядка, аутозомно-рецесивна тромбоцитопатия¹;
- ❖ Честота - 1/1 000 000, но е много по-висока в родствените популации (определени етнически групи);
- ❖ Заболяването се диагностицира в детството, преди 5 год. възраст;
 - ❖ Основни симптоми – кожно-лигавично кървене;
- ❖ Патологична тромбоцитна агрегация - количествен или функционален дефицит на гликопротеин IIb/IIIa².

1. Nordan AT et al. Support Res Haematol 2002;2(2):487-500;
2. George JN et al. Blood 1990;75(7):1383-95

Клинична презентация

Бременност

Патологично кървене при инвазивни процедури – амниоцентеза и хориална биопсия, субхориален хематом, преждевременно отлепване на плацентата.

Раждане

Екссивна интра - и постпартална хеморагия

Лабораторна презентация

Дисфункция на Thp

Дефектна тромбоцитна агрегация¹

Удължено

Време на кървене и съсирване

1. George JN et al. Blood 1990;75(7):1383-95

Честота на TG в България

- Няма официален регистър на заболялите;
- По неофициални данни – 20 пациентки с TG
- Реализирани бременности 7, 6 успешно родоразрешени в АГ к-ка, УМБАЛ“Св. Георги”, Пловдив;

Лабораторна презентация

Тромбоцити – брой и морфология - норма

АРТТ и РТ - норма



- АНН, 30 г, G1,P0, A0;
- Фамилна обремененост – не
- Бременност, протекла без усложнения;
- Хоспитализирана в АГ к-ка за родоразрешение в 39 г.с, с активна родова дейност;
- При данни за начално интраутеринно страдание на плода, след апликация на 90 мг/кг (80-120 мг/кг) rFVIIa и 4Е тромбоцитен концентрат се взе решение за спешно Цезарово сечение;
- Плод от женски пол 2800 гр/50 см, Appgar 8/9 на 1/5 мин
- Обща кръвозагуба 800 мл;

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ 1
**** 2014 ****

- Поради интрапартална хеморагия апликация на 6 мг. г FVIIa;
- В ранният пуерпериум допълнително аплицирани още 6 мг. г FVIIa;
- На 6-ти постоперативен ден, се установи добре оформен хематом на оперативната рана с активно кървене;
- Ревизия на оперативната рана, евакуиране на хематома и допълнителна хемостаза;
- Дехоспитализация – 19 –ти ден след раждането, вторично зарастваща оперативна рана; Hb 116g/l, PLT 182 x10⁹/l

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ 3
**** 2018 ****

- Без усложнения по време на оперативната интервенция, **обща кръвозагуба – 500 мл;**
- При ранна постпартална хеморагия (в първите 24 ч)
- са аплицирани 5мг /2мг/2 мг, биопродукти, симптоматични медикаменти;
- На 9-ти след оперативен ден, е дехоспитализирана с първично зарастнала оперативна рана, с Hb 115g/l, PLT 237 x10⁹/l

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ 2
**** 2017 ****

- ГИН, 19 г, G1P0, A0
- Фамилна обремененост – да
- Бременност, **протекла с анемичен синдром**, коригиран след терапия в к-ка по Хематология;
- Хоспитализирана в АГ к-ка за родоразрешение в **39 г.с;**
- Индукция на раждането с Окситоцин;
- При данни за активно генитално кървене със съсиреци, след апликация на **90 mg/kg (80-120 mg/kg) rFVIIa и 4E тромбоцитен концентрат** се взе решение за спешно Цезарово сечение;
- Обща кръвозагуба **250 мл;**

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ 4
**** 2021 ****

- МЮП, на 23 год, G1, P0, A0;
- Фамилна обремененост – **НЕ;**
- Нормално протекла бременност;
- Хоспитализирана в АГ к-ка с единични маточни контракции, за родоразрешение;
- При декларирана родова дейност, активно генитално кървене и неблагоприятен акушерски статус – **спешно Цезарово Сечение;**
- Плод от женски пол 2770гр/49 см, Аpgar 9-10 на 1/5 мин;

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ 2
**** 2017 ****

- По време на оперативната интервенция не се е налагала апликация на rFVIIa;
- 24 часа активен мониторинг в КАИЛ, след което е приведена в клиниката с оскъдно кървене от оперативната рана;
- На 7-ми постоперативен ден, след свалянето на конците, пациентката е дехоспитализирана, с оперативна рана зарастнала първично;
- Hb 101 g/l, PLT 260 x10⁹/l

След възстановяване на матката



КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ 3
**** 2018 ****

- ЗИН, 22 г, G1, P0, A0;
- Фамилна обремененост – да;
- Бременността е протекла нормално;
- Родоразрешена в **37 г.с.** чрез **елективно Цезарово сечение** (плод в седалищно предлежание);
- Плод от мъжки пол 2500гр/46 см, Аpgar 9-10 на 1/5 мин;
- Предоперативна подготовка **90 mg/kg. rFVIIa; 4E тромбоцитен концентрат**

Предоперативна подготовка – тромбоцитен концентрат 4E, 90 mg/kg (80-120 mg/kg) rFVIIa , 30 мин. преди началото на оперативната интервенция;

След възстановяване на хистеротомията - биопродукти, rFVIIa 5 mg.

- Обща кръвозагуба – **700 мл;**
- На **3-ти** постоперативен ден – **постпартална хеморагия** и отделяне на **кръвенист ексудат** от коремният дрен ,овладяна с rFVIIa , 5 мг, болус, последвани от апликация на 2,4 мг на 1-ви и 4-ти час след първата апликация; трансфузия на биопродукти;

Клиничен случай 5

- На 4-ти ден след родоразрешението – 5 мг. rFVIIa ;
- След 9-ти ден от раждането, поради кървене от оперативната рана се приложи в два последователни дни по 5 мг. rFVIIa ;
- На 14-тият ден след раждането, пациентката бе дехоспитализирана в добро общо състояние, хемодинамично стабилна с първично зарастнала оперативна рана;
 - Hb 126g/l, PLT 258 x10⁹/l
- !!! Предоперативно, по време на оперативната интервенция и в пуерпериума – аплицирани общо 30 мг. rFVIIa

Клиничен случай 5

- По време на оперативната интервенция не се е налагала апликация на rFVIIa;
- На 9-ти постоперативен ден, след свалянето на конците, пациентката е дехоспитализирана, с оперативна рана зарастнала първично;
 - Hb 91 g/l, PLT 169 x10⁹/l

Късна постпартална хеморагия

- На 21 –ви ден след раждането, поради късна постпартална хеморагия отново хоспитализирана;
- КАТ на корем и малък таз – наличие на оформени хематоми в областта на маточната стена и правите коремни мускули;
 - Корекция на отклоненията в хемостазата;
- Преценка на необходимостта от извършване на перипартална хистеректомия.

Клиничен случай 5



Оперативна рана след сваляне на конците

Метрорагия

- По повод на обилно и неправилно генитално кървене, с продължителност над 30 дни – хоспитализирана в АГ, на УМБАЛ “Св. Георги”, Пловдив; м.юли 2023 г.
 - Предоперативна подготовка - корекция на анемичния синдром, рекомбинантен фактор VII, тромбоцитен концентрат;
- Извършено пробно абразиво, екстрахиран обилно количество тъканен материал – хист. резултат – Б 13108-09/2023 - Ендометриум в пролиферативна фаза
 - Препоръка – терапия с КОХК;
 - Положителен медикаментозен отговор !!!

Клиничен случай 5

- УЗ и КАТ данни за наличие на хематом по предна маточна стена и в областта на mm. recti abdominis;
 - Макроскопска хематурия;
- При невъзможност за овладяване на кървенето се обсъди с мултидисциплинарен екип извършването на хистеректомия;
- Благоприятна динамика на диагностицираните хематоми, на гениталното кървене и на показателите на коагулограмата, на фона на rFVIIa, биопродукти и симптоматично лечение.

Клиничен случай 5

- ГИН, 24 г, G2P1, A0
- Фамилна обремененост – да
- Бременност, протекла отново с анемичен синдром, коригиран след хоспитализация в к-ка по Хематология – УМБАЛ” Св. Георги”;
 - Хоспитализирана в АГ к-ка за родоразрешение в 36 г.с;
 - Първа бременност – S. C;
- При декларирана родова дейност и след апликация на rFVIIa и трансфузия на тромбоцитен концентрат - родоразрешение чрез Resectio Caesarea;
 - Обща кръвозагуба 450 мл;

Заклучение

- При описаните клинични случаи, бременността като цяло протича без усложнения;
- Пациентките са родоразрешени чрез индицирано спешно или елективно Цезарово сечение, като общата кръвозагуба по време на оперативната интервенция е между 250-800 мл ;
- Предоперативно са подготвени чрез апликация на 90 мг/кг (80-120 мг/кг) rFVIIa 30 мин. преди започването на ЦС и тромбоцитен концентрат;

Заключение

- Интра – и постпарталната хеморагия са овладяват успешно чрез rFVIIa, биопродукти (Ег маса, Тромбоцитен концентрат и ПЗП), кръвоспиращи и утерустоници;
- При рутинното проследяване на лабораторните изследвания, не установяваме отклонения в коагулограмата;
 - Броят на тромбоцитите е в референтен интервал;
 - Удължено е времето на кървене и съсирване;

Заключение

- Бременните с Тромбастения на Гланцман се нуждаят от мултидисциплинарни пренатални грижи;
- Трябва да се родоразрешават в големи медицински центрове;
- Нуждаят се от мултидисциплинарен предоперативен, интра- и постоперативен мониторинг;
- Необходим е консенсус относно мониторирането на бременността, изборът на метод на родоразрешение, профилактиката и лечението на анте-, интра- и постпарталните хеморагии.

Заключение

- Бременността и раждането при пациентки с Тромбастения на Гланцман са високо рискови както за майката, така и за плода и новороденото;
- Изборът на метод на родоразрешение се определя от придружаващата екстрагенитална и акушерска патология, акушерският статус и наличието на активно генитално кървене;
- Приложението на rFVIIa, биопродукти, кръвоспиращи и утерустоници, е строго индивидуално;

БЛАГОДАРЯ!!!



НАРУШЕНИЯ НА КРЪВОСЪСИРВАНЕТО ПРИ ЖЕНИ

Атанас Банчев

Мать является носителем

ЛИОНИЗАЦИЯ или СПОНТННА Х-ИНАКТИВАЦИЯ

Около 50 % от носителките на хемофилия показват кръвоизливни прояви и имат лека по тежест хемофилия!

Son (normal XY) Son (affected XY) Daughter (normal XX) Daughter (carrier XX)

https://www.changinghaemophilia.com

Кои са нарушенията на кръвосъсирването?

Клиничен случай 2

- Жена на 33 години
- 4 спонтанни аборта
- 1 missed abortion
- 1 бременност с мъжки плод, завършила с раждане на здраво момче per vias naturalis.
- След раждането – профузна постпартална хеморагия
- Пролежаване в интензивно отделение в продължение на 1 месец с данни за продължаващо кървене, заместване с биопродукти
- Вероятни данни за антифосфолипиден синдром
- 25 години по-късно в хода на уточняване преди предстояща оперативна интервенция – доказана болест на Вилебранд (VWD)

Клиничен случай 1

- Напълно здрава жена, 27 г.
- Липсва фамилна анамнеза за наследствени заболявания
- Съобщава за обилен месечен цикъл и желязонедеимъчна анемия
- Непатологична бременност с плод от мъжки пол
- Оперативно родоразрешение в 38 г.с. поради преципитирано раждане
- Момче с 3800 гр, 53 см
- **Майка** - веднага след раждането – тежък постпартален кръвоизлив, който изисква масивно заместване с кръв и кръвни продукти, престой в реанимация с данни за активно кървене от оперативната рана в продължение на 3 дни.
- **Деце** - при поставяне на ваксина на новороденото – масивен мускулен хематом.
- Изследвания – удължено аРТТ, в следствие установена Хемофилия А

von Willebrand Disease (VWD)

- Най-честото нарушение на кръвосъсирването при хората
- Унаследява се еднакво между мъжете и жените (жените са по-склонни да потърсят медицинска помощ поради гинекологично и акушерско кървене)
- Болестност - варира от 1 на 100 до 1 на 10 000
- На ниво първична медицинска помощ 1 на 1000 индивида е засегнат и се нуждае от медицинска помощ при кървене.

Women with haemophilia also exist

Мать является носителем

Father (normal XY) Mother (carrier XX)

Son (normal XY) Son (affected XY) Daughter (normal XX) Daughter (carrier XX)

https://www.changinghaemophilia.com

Sex disparities in VWD registration are influenced by income status

Awareness of VWD remains poor

Registration is influenced by income status

Нарушения на кръвосъсирването

Вродени

- Вроден дефицит на фактори на кръвосъсирването
 - ✓ VII
 - ✓ XI
 - ✓ X
 - ✓ II
 - ✓ V
 - ✓ Комбинирани V & VIII
 - ✓ Фибриноген
 - ✓ XIII
 - ✓ PAI-1
- Вродени нарушения във функцията на тромбоцитите
 - ✓ Тромбастения на Гланцман
- Болест на фон Вилебранд

Придобити

- Придобити инхибитори
 - Създадени с бременността
 - Онкологични
 - Идиопатични
 - При възрастни

1. World Federation of Hemophilia (WFH) Report on the Annual Global Survey 2012
2. Prins HJ et al. Blood 2004;104:1000-1004
3. George GN et al. Blood 2004;104:1005-1009

Фамилна анамнеза, произход!

Редки нарушения на кръвосъсирването – 3-7 пъти по-висока заболеваемост в Близкия изток и ЮИ Азия

Вродени дефицити на кръвосъсирването при жени

Индивидуално развитие

Менструация	Тешко менструално кървене - 30-70% <small>Leck 1999, Sibani 2005, Janes 2010</small>
Бременност	Овулация – асоциирана руптура на с. luteum - 20% <small>Leck 1999, Goodwin 1989, Myers 2007</small>
Раждане	Постпартални кръвоизливи - Висока честота <small>Goodwin 1989, Nava 1997, Kadir 1996, Kulkarni 2006</small>

Лабораторни изследвания – скриниращи

- ПКК (анемия) с ДКК (брой и големина на тромбоцитите)
- Протромбиново време (PT)
- Активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT)
- PT и aPTT – “mixing” тест (ако са удължени)
 - Нормализацията показва факторен дефицит
 - Удължаването показва наличие на инхибитор (лупусен антикоагулант)
- Фибриноген (функционален тест)
- Тромбиново време (TT)
- **Време на кървене и време на съсирване – архаизми**

Анамнеза

- Кожни хематоми – големина, локализация, индурираност
- Кървене:
 - от венците
 - епистаксис по-дълъг от 15 мин. при притискане
 - Менструално кървене > 7 дни, период на силна менструация > 3 дни, напълно напояване на превръзката, зацапване на облеклото (норма 35-50 мл на менструация).
 - Пролонгирано, рекурентно кървене след нараняване или операция (разрези, стоматологични манипулации)
 - Кървене от остатъка на пъпната връв.
 - Нужда от хемотрансузия след продължително кървене
- Дълбоки мускулни или ставни хематоми
- Хематемеза, мелена, хематурия, хемофтиза
- **Желязо-недоимъчна анемия**

In vitro коагулация

Save!
Парциални дефицити
VWD
Дефицит на FXIII

Скала на кървенето чрез „модели“

Cut-off score >=100
Чувствителност 86-93%
Специфичност 82-89%

Rodeghiero F et al. Haemophilia 2008; 14(5):68

Интерфериращи фактори

- Хепарин в пробата
- Травматична венепункция или нисък дебит на съда
- Неадекватно количество на кръв в моноветата
- Полицитемия/анемия
- Моновета, оставена дълго на стайна температура и във вертикално положение

Диагноза е важна за правилното лечение!

- > По правило лечението е заместително!
- > Приложението на антифибринолитик е приоритетно!

Приложение при кървене постпартум

- WOMAN trial
- > Рандомизирани 20 006 жени на възраст над 16 години
 - > 10 051 на ТХА – 1g IV, дозата се повтаря при кървене продължило след 30-та минута или повторно кървене в рамките на 24 часа
 - > 10 009 жени в група с плацебо
 - > Резултати :
 - > ТХА няма ефект върху всички причини за смъртност, но безопасно намалява риска от смърт поради кървене

IM Administration of Tranexamic Acid



ПЗП vs. Коагулационен концентрат при вродена коагулопатия

- Пациент с ХА 50 кг.
- 50 IU/kg = 100% заместителна активност
- 50 IU FVIII x 50 kg = 2500 IU
- ПЗП
- 1% активност FVIII в мл или 2500 IU = 2.5 литра
- Доза ПЗП – 10 мл/кг x 50кг = 500 мл
- Т.е – 10 IU/kg = 500 IU
- Цел 2500 IU, реализирани 500 IU или **20% от изчислената нужда!**
- България не разполага с криопреципитат.



На 22 април 2022г. EMA препоръчва употребата на rFVIIa (NovoSeven®) за лечение на тежък следродилен кръвоизлив, когато утеротониците са недостатъчни за постигане на хемостаза¹, в доза 60-90 µg/kg т.т.

ТРАНЕКСАМОВА КИСЕЛИНА



Утако Окамото
1926

- Първо откритие - аминокaproновата киселина - първият известен антифибринолитик
- 01.09.1962 г. – Идентифицирана е Транексамовата киселина (ТХА), публикувано в "THE KEIO JOURNAL OF MEDICINE"
- Първоначално ТХА е прилагана при тежко менструално кървене и кървене след екстракция на зъби

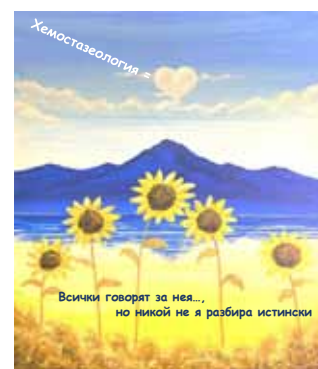
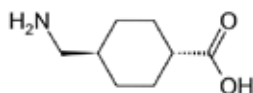


Заклучение

- С изключение на Хемофилия, всички останали вродени нарушения на кръвосъсирването се диагностицират по-често при жени, отколкото при мъже
- Въпреки това, парадоксално, те рядко влизат в обсега на клиничното съмнение и диференциална диагноза
- Точната им диагноза е от изключително значение за правилната терапия
- Най-честото нарушение на кръвосъсирването VWD трябва да бъде изключено при всяка жена, която има данни за абнормално маточно кръвотечение

Приложение в акушеро-гинекологичната практика

- > Добрите резултати се дължат на факта, че ендометриума на жени с мено- и метрорагии е с висока концентрация на плазминоген активатори.
- > Намира приложение при :
 - Abruptio placentae
 - Placenta praevia
 - Атония на матката и др.
 - При функционална менорagia (жени с дифузна хиперплазия на ендометриума или дифузна фиброматоза, ефектът на тха превъзхожда Orgametriol (lynestrenol) по отношение на кървенето , както и антифибринолитичната му активност 5 до 10 пъти по-голяма от тази на епислон-аминокaproновата киселина, Anglade, marhic



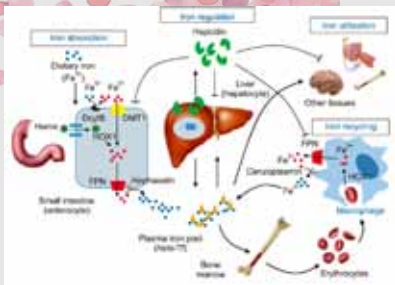
ЛЕЧЕНИЕ НА ЖЕЛЯЗОНЕДОИМЪЧНА АНЕМИЯ ПРИ ЖЕНИ С НАРУШЕНИЯ НА КРЪВОСЪСИРВАНЕТО

Доротеев Тодориева

Желязо-дефицитна анемия и причините за нея

- Желязо-дефицитната анемия (ЖДА) е напреднал стадий на липса на достатъчно желязо в организма, като се асоциира с намаление в броя на еритроцитите и развиваща се тъканна хипоксия.
- ЖДА представлява глобален здравословен проблем – около 25% от световното население страда от някакъв вид анемия, като в половината от случаите причината е жлезеният недоимък. Достига до 40% във високорисковата популация.
- На клетъчно ниво желязото е жизнено важно за ДНК, хемоглобиновия синтез и енергийния баланс, затова се използва от всички клетки в човешкото тяло.
- Железният метаболизъм се регулира от хепсидина - при жлезен дефицит производството му се потиска, за да се повиши абсорбцията на желязо.

Железен метаболизъм



Вродени коагулопатии при жени

- Нарушенията в кръвосъсирването при жени са свързани с липсата на някой фактор на кръвосъсирването или тромбоцитна дисфункция. Това ги прави склонни към често и по-обилна кръвозагуба.
 - Болезт на Вилебранд
 - Намалено до липсащо производство на фактори на кръвосъсирването
 - Тромбоцитна дисфункция
- Пациентите с нарушения в кръвосъсирването са предразположени към остра и хронична кръвозагуба, което ги прави уязвими към развитието на ЖДА. Тежният анемичен синдром може да наложи иначе предотвратими кръвопреливания при млади жени.

Значение на ЖДА при жени с коагулопатии

- ЖДА има влияние върху общото енергийно ниво в организма, сърдечно-съдовото здраве, менталния капацитет и качеството на живот.
- Често хемоглобиновият дефицит е за повята на тези ефекти.
- При наличен жлезен дефицит при жени с коагулопатии се препоръчва за правилен подход при ЖДА на фона на вродена коагулопатия при жени подобрява умората и общо качеството на живот.
- При бременност майчиният жлезен дефицит води до задръжка в интраутеринното развитие на плода, преждевременно раждане, забавяне в развитието и следродова депресия.

Wang et al. Hematol Oncol Clin North Am. 2019;33(1):1-14. doi:10.1016/j.hoc.2018.07.001. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30511111. Hematol Oncol Clin North Am. 2019;33(1):1-14. doi:10.1016/j.hoc.2018.07.001. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30511111. Hematol Oncol Clin North Am. 2019;33(1):1-14. doi:10.1016/j.hoc.2018.07.001. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30511111.

Ontario Quality Standards Committee. Heavy menstrual bleeding: care for adults and adolescents of reproductive age. 2017

- Суспекция за жлезен дефицит при изразена отпадналост, косопад, чупливи нокти, променен вкус, ангуларен хейлит, глосит, бледост.
- При наличие на сърдечно-съдови и дихателни оплаквания, както и анамнеза за кръвене обездателно трябва да се мисли за ЖДА.
- Наличието на микроцитна анемия не е единствено показателно за жлезен дефицит. Препоръчително е изследване нивото на феритин (<30 µg/L) и трансферинова сатурация (<16%).

Население	Дефиниция за анемия
Бременни жени (над 15 год.)	110 g/l
Жени извън бременност	120 g/l
Мъже (над 15 год.)	130 g/l

World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and mineral deficiency aetiology. Geneva, World Health Organization; 2011. Report No. WHO/NMH/NTFS/GHM/11.1. Licence: CC BY-NC-SA. URL: <http://www.who.int/nmh/publications/whonms1111>.

Причини за жлезен недоимък

Физиологични причини	<ul style="list-style-type: none"> Растеж – новородени и подрастващи Менструално кръвене Бременност Лактация
Хранителни причини	<ul style="list-style-type: none"> Хранителни нарушения, Ниска абсорбция на желязо – чай, кафе, калций
Патологични причини	<ul style="list-style-type: none"> Гастрит, гастрит, Н. рулус инфекция, резекции Малабсорбция, паразитози, Хронично алкохолно кръвене Системни аутоимунни, обездит, ХБН, тумори Рефрактерна ЖДА
Лекарствено-свързани причини	<ul style="list-style-type: none"> Лекарствена абсорбция – PPI, H2 антагонисти Лекарствена абсорбция – PPI, H2 антагонисти Лекарствена абсорбция – PPI, H2 антагонисти
Ятрогенни причини	<ul style="list-style-type: none"> Често кръводаряване без желязо-заместителна терапия Чести кръвни изследвания при хоспитализирани пациенти

Голяма част от тези причини се асоциират с женския пол – в развития и развиващия се свят.

Лабораторни отклонения при жлезен дефицит, ЖДА и вторична анемия

Лабораторен параметър	Жлезен дефицит	ЖДА	Вторична анемия
Хемоглобин	Норма	Ниско	Ниско
MCV	Ниско/норма	Ниско/норма	Ниско/норма
Феритин (µg/L)	< 15-30	< 15-30	Норма/висок
Серумно желязо	Ниско	Ниско	Ниско
ЖСК	Норма/висок	Висок	Норма
Трансферинова сатурация	Ниска/норма	Ниска	Ниска
stfR-F index	Високо	Високо	Ниско

VanMeirvenne H, Nijhogen M. Iron deficiency and anemia in patients with abnormal bleeding disorders. Transfus Med Hematol. 2018;24(1):17-26. doi:10.1159/000486141. Epub 2018 Dec 17. PMID: 30486464.

ЖДА и бременност

ЖДА е често срещана при бременни жени. Още по-очаквана е в контекста на подлежаща вродена коагулопатия. Това се случва поради необходимото увеличение обема на кръвта, а често се задълбочава и поради персистиращия хроничен жлезен недоимък още преди забременяването. Кожна-лигавичната хеморагична диатеза е по-рискова за развитие на жлезен дефицит от вътреставната такава.

Желязо-заместителна терапия

Съдържание	Търговско име	Количество елементарно желязо	Клинични данни
Ferric complex (с мултивитамици и ФК)	Желязо комплекс	15 мг желязо/ капсула	Хранителни добавки
	Желязо + комплекс	15 мг желязо/ капсула	
	Желязо с витамин В12 и фолева киселина	17.5 мг/ половин таблетка	
	Интраглобин	14 мг/ капсула, саше, 10 мл сироп	
	Май риал уей уомън тайд формула за женска полова система	7 мг/ капсула	
	Нейчърс ейд жлезен бистипинг с витамин с, В12 и фолева киселина	14 мг/ таблетка	
Тогедър хелт комплекс с желязо	16 мг/ капсула		
Фероглобин В12	17 мг/ капсула		
Фолвивит Феро	15 мг/ капсула		

Лечение на жлезен дефицит и ЖДА

1. Оптимизиране *железния прием* и абсорбция
2. Активно възстановяване на *железните депа*
3. Оптимално лечение на *подлежащата коагулопатия* за предотвратяване на последващо кървене

Желязо-заместителна терапия

Съдържание	Търговско име	Количество елементарно желязо	Клинични данни
Ferric complex (с мултивитамици и ФК)	Eisen (желязо + мед + витаминен комплекс)	30 мг/ капсула	Хранителни добавки
	Желязо + фолева киселина	14 мг/ ефересцентна таблетка	
	Желязо 15 мг с витамини и минерали	15 мг/ таблетка	
	Май риал уей боун-мероу тайд плюс за костен мозък	7 мг/ капсула	
	Мултивитамици за тийнейджър	6 мг/ таблетка	
	Blue Iron	15 мг/ 10 мл течност	
	Флорадикс Билкова кръв	7 мг феро-форма/ таблетка	
	Май риал уей мено тайд плюс за жени в менопауза	Железен фумарат	
	Суус енерджи кисл витамини и минерали за нормално умствено развитие	2.1 мг/ 2 желирани бонбона	
	Ферохерб	15 мг/ таблетка	

Оптимизиране на жлезния прием и абсорбция

- ✓ Дневните нужди от желязо варират от 1 до 2 мг. Толкова се абсорбира в червата – не повече. При бременност и жлезен дефицит този капацитет достига до 5 мг дневно.
- ✓ Това определя и нужната дозировка при *желязо-заместителна терапия от 100 до 200 мг* елементарно желязо дневно. Приемът може да е перорален или парентерален. Лечението е продължително.
- ✓ *Диета* – препоръчват се хем-съдържащи храни и да се избягват такива, блокиращи усвояването на желязото
- ✓ *Витамин С*

Желязо-заместителна терапия

Съдържание	Търговско име	Количество елементарно желязо	Клинични данни
Ferric complex (с мултивитамици и минерали)	Адоглобин	15 мг/ капсула	Хранителни добавки
	Нейчърс плюс хема плекс	43 мг/ капсула	
	Суонсън мултивитамици с желязо	27 мг/ таблетка	
	Хемовит плюс	47 мг/ капсула	
Други комбинации	Феро Ц бимби	14 мг/ 2 с.л.	Хранителни добавки
	Ферогер	66.7 мг феро-форма/ капсула	
	Феротон	5 мг/ саше	

Желязо-заместителна терапия

Съдържание	Търговско име	Количество елементарно желязо	Допълнителна информация
Ferric hydroxide polymaltose complex	Малтофер	10 мг/ 1 мл сироп 50 мг/ 1 мл капки	Фери-форма
	Малтофер фол (с ФК)	100 мг/ таблетка	
	АйронФол (с ФК)	100 мг/ таблетка	
Ferrous fumarate (*НТ токсичност)	Суонсън желязо	18 мг/ таблетка	Хранителна добавка Хранителна добавка Феро-форма
	Нутриген феромиксин желязо Феретаб (с ФК)	12.5 мг/ саше 50 мг/ капсула	
Ferrous sulfate (*най-препоръчван)	Сорбифер дурулес, Феро-градумет	100 мг/ таблетка 105 мг/ таблетка	Феро-форма
	Феро-Фолгамма Нео (с ФК)	37 мг/ таблетка	
Ferrous citrate	Биохерба	15 мг/ капсула	Хранителни добавки
	Суонсън жлезен цитрат	25 мг/ капсула	
Ferrous amino acid complex	Желязо (Хелат)	12.5 мг/ половин таблетка	Хранителни добавки
	Теранова желязо комплекс	20 мг/ капсула	
Ferrous hydroxide sucrose complex	Идафер	100 мг/ ампула	Фери-форма
Ferric carboxymaltose	Феринжект	500 мг/ 10 мл флакон	

Практически насоки

- ✓ Първостепенно лечение при тези пациенти е добрият контрол на основното заболяване.
- ✓ При оптимално лечение на подлежащата коагулопатия и липса на явно кървене, но персистиране на жлезния дефицит се препоръчва търсене на друга причина за него.
- ✓ При активно наблюдение лечение се започва още при развиващ се жлезен дефицит – феритин < 50 µg/L, а таргетът е максимален – до феритин > 100 µg/L.
- ✓ В повечето случаи се започва перорален препарат.

Практически насоки

- ✓ При необходимост – парентерален железен препарат. Алергичните реакции към него вече са под 1 на 250 000. Основните ползи от приложение на парентерален железен препарат са по-бързата корекция и липсата на ГИТ токсичност, но на по-висока цена.
- ✓ Хемотрансфузии се препоръчват при хемодинамична нестабилност или тежки симптоми на хипоксия (синкоп, гръдна болка) – обикновено при хемоглобин под 70 g/l.
- ✓ Проследява се ниво на феритин (до таргет > 100 µg/L) или трансферинова сатурация (>30%) около 3 месеца след започване на терапията или 3 месеца след нормализиране нивото на хемоглобина.

© Galvani, S. Kawanishi, M. Saito, S. Otsu, M. H. M. M. The AASLD is not responsible for the abstracts merely published in the meeting book of the conference. Transfusion 2014;54(10):244-52

Благодаря Ви за вниманието!

Комбиниран скрининг за генетични заболявания

Скринингов модел	ДЧ (ФПЧ 2%)
NT	73%
NT + биохимия	88%
NT + DV + TR	90%
NT + DV + TR + биохимия	96%

Инвазивна пренатална диагностика

	CVS	AMNIOCENTESIS	CHORIOBIOPSY
TIME	Expressive: 10-13wks, Diagnostic: 15 weeks to term	After 15 weeks/early 15-14 weeks	18-20 weeks
MATERIALS FOR STUDY	Trophoblast cells	Fetal fibroblasts fluid for biochemical study	Fetal white blood cells/fibroblasts/biochem and biochemical study
KARYOTYPE RESULT	Drawn preparation: 24-48 hrs; Culture: 10-14 days	Culture: 4 weeks	24-48hrs
FETAL LOSS	0.5-1%	0.5%	1-2%
ACCURACY	Accurate	Highly accurate	Highly accurate
TERMINATION OF PREGNANCY	1 st trimester only	2 nd trimester only	2 nd trimester only

Неинвазивна пренатална диагностика

SAMPLES: Fetal DNA + Maternal DNA

TEST: chromosomal abnormalities, CNVs, Microdeletion, SNPs

METHODS: Maternal blood draw (NIPT, Preimplantation, Chorionic Villi Sampling, Maternal DNA), Fetal DNA extraction, Chromosomes selective sequencing, Sequencing

DATA ANALYSIS: counting, genotyping

First trimester combined screening

Ultrasound characteristics, nuchal translucency (NT), biochemistry markers (PAPP-A, free βHCG, POF)

Low risk, Intermediate risk, High risk

Early reassurance, cDNA screening (Additional genetic testing for test amplification), Immediate confirmation

No further action, Diagnostic invasive test

Ограничения на НИПТ

Недостатъци:

- Не може да открива други анеуплоидии освен таргетните (най-често хр. 13, 18, 21, X и Y)
- Не отхвърля напълно анеуплоидии
- Не открива моногенни състояния и вродени аномалии
- Вероятност пациентите да не са подходящи за изследване/ да не получат резултат

Рискове за получаване на резултат:

- Онкологични заболявания
- Висок BMI
- Ниски нива на PAPP-A
- Терапия с Хепарин
- Активни аутоимунни заболявания

Flowchart of screening results:

- Screening at 11-13 weeks (n=100793)
 - Aneuploidy (n=796)
 - Scan findings at 11-13 weeks (n=100997)
 - Abnormality (n=474)
 - Termination (n=284)
 - Miscarriage (n=15)
 - Fetal death (n=8)
 - Live birth (n=147)
 - No abnormality (n=100523)
 - Termination (n=221)
 - Miscarriage (n=62)
 - Scan findings at 18-24 weeks (n=97676)
 - Abnormality (n=926)
 - Termination (n=102)
 - Fetal death (n=18)
 - Live birth (n=106)
 - No abnormality (n=96750)
 - Fetal death (n=476)
 - No follow-up (n=1309)
 - Scan findings at 25-37 weeks (n=71734)
 - Abnormality (n=262)
 - Termination (n=51)
 - Fetal death (n=2)
 - Live birth (n=233)
 - No abnormality (n=71472)
 - Fetal death (n=134)
 - No follow-up (n=3493)
 - Postnatal findings (n=93079)
 - Abnormality (n=80)
 - Abnormality (n=92998)

Ultrasound in Obstet & Gynecol, Volume 54, Issue 4, Pages 468-476, First published: 13 August 2019, DOI: 10.1002/ulog.20840

Неинвазивна пренатална диагностика

INDICATIONS FOR NIPT TESTING:

- Follow-up of combined first trimester screening results: 15%
- Advanced maternal age: 4%
- Fetal sonographic abnormalities: 1%
- Primary screen: 80%

30 години опит да се усъвършенства комбинацията скрининг...

Нека не се заменя с НИПТ, но да се фокусираме към ранната оценка на феталната анатомия и ранната оценка на риска за усложнения на бременността.

Да не се предпазва без УЗ преглед: при повишено NT или други аномалии, да се приложи инвазивен тест

Defect	Always	Mostly	Occasionally	Never
CNS	Acrania, holoprosencephaly	Spina bifida	Posterior fossa	Ventriculomegaly, ACC/ SOD
Skeleton	Body stalk	Skeletal lethal arthropgypsis, amputations	Abnormal digits	Talipes
Face			Cleft lip and palate	
Thorax			CDH	CPAM
Heart	Pulmonary or tricuspid atresia	HLH, AVSD, LAI	TOF, TGA, CoA, TD	VSD, PS, AS, Arrhythmia
Abdomen	Exomphalos, gastroschisis		Abdominal cyst	Bowel atresia
Urogenital		LUTO	Renal agenesis, multicystic kidneys	Hydronephrosis

ПРЕДСТАВЯНЕ НА БЪЛГАРСКИ СТУДЕНТСКИ КЛУБ „НЕВРОЛОГИКА“

- ▶ **Официално представяне на Български студентски клуб по невронаука “Неврология”**
П. Пенчев

ОФИЦИАЛНО ПРЕДСТАВЯНЕ НА БЪЛГАРСКИ СТУДЕНТСКИ КЛУБ ПО НЕВРОНАУКА "НЕВРОЛОГИКА"

Пламен Пенчев

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
Нашата дейност



Научни публикации



Научни форуми



Уебинари и лекции



Практически обучения



ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
Накратко за нас

- **Български студентски клуб по невронаука "Неврологика"** е организация от студенти с интереси и любов към невронауката. Нашата цел е да споделим нашата любов към невронауката с всички други студенти и да изградим едно сплотено невросемейство.
- **Ние вярваме**, че интереса към дадена специалност не зависи от курса на обучение в университета и не започва от определен курс. Имаме мотивацията да се съберем най-изявените студенти от всички курсове на обучение с една обща кауза - да съсредоточим вниманието на студентите към невронауката и да допринесем за развитието на техния научен потенциал.
- **Невронауката** е нещо необятно и много различно. Ние сме тук, за да я превърнем в начин на живот за членовете на клуба.
- **Нашето мото** е, че човек винаги трябва да бъде мотивиран и да си следва мечтите до последно с достоен труд и търпение!

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
Нашите ментори



Доц. д-р Богомил Илиев, дм
Доцент в катедра "Неврохирургия",
Медицински университет Варна
Заместник-началник на клиника по
неврохирургия УМБАЛ "Св. Марина"
гр. Варна



Д-р Един Васил
Клиника по неврохирургия
"Архибадем Сити Клиник" гр. Варна



Д-р Борислав Калчев и Д-р Михаил Калчев, дм
Клиника по неврохирургия УМБАЛ "Св. Георги" Пловдив
Асистенти в катедра "Неврохирургия" - МУ-Пловдив





Д-р Петър-Преслав Петров
Асистент в катедра "Анатомия,
хистология и ембриология",
Медицински университет Пловдив





Пламен Пенчев
Студент по медицина 4 курс
Референт по неврохирургия към списание "Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences"



ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
Нашата цел

Нашата цел е да насочим вниманието на студентите към научното поле още от първите години в университета. Научната медицина е взаимосвързана с бъдещата предклинична и клинична работа на студентите. Клубът заема активно участие в конференции в България и чужбина. Студентите се обучават от своите ментори за изготвянето на научни статии, някои от които са в реферирани списания. Работата в клуба е динамична и непрекъсната и е под постоянния контрол на менторите: Д-р Петър-Преслав Петров /асистент по анатомия в МУ-Пловдив/, Пламен Пенчев и изявени неврохирургии от гр.Пловдив и гр.Варна, които освен клинични лекари заемат и академични длъжности (главен асистент, доцент) към съответните медицински университети.





ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
Нашите партньори






ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
Нашия екип




Д-р Петър-Преслав Петров
Асистент в катедра "Анатомия, хистология и ембриология", Медицински университет Пловдив




Пламен Пенчев
Председател и съосновател
Студент по медицина 4 курс
Референт по неврохирургия към списание "Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences"




Владислав Велчев
Заместник-председател
Студент по медицина 2 курс



Кирил Иванов
Секретар
Студент по медицина 2 курс




Симеон Башчев
Отговорник за научна дейност
Студент по медицина 2 курс



Мико Илиев
Отговорник събития и социални мрежи
Студент по медицина 2 курс


ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
Контакти




<http://www.clubneurologica.com>





@neurologica123



Български студентски клуб по невронаука "Неврологика"



Български клуб по невронаука "Неврологика"




ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
Присъединете се към нас!


- **Имате** интерес към невронауката и искате да научите повече за нея? 
- **Искате** да се научите да пишете статии? 
- **Искате** да се научите да презентирате на конференции? 
- **Искате** да сформирате контакти с изявени лекари? 
- **Искате** да се запознаете с много нови колеги и да създадете приятна среда? 


ОЧАКВАМЕ ВИ! 

Нужно е само да попълните анкетата в нашия сайт! 




ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ



**БЛАГОДАРИМ ВИ ЗА
ВНИМАНИЕТО!** 

"Науката никога не е достатъчна." Ако се чувствате така, сякаш вече знаете всичко, това очевидно е сигнал, че не знаете нещо. -
Ричард Бандлър



ОТКРИВАНЕ НА КОНФЕРЕНЦИЯТА

- ▶ **Редките болести в България**
Р. Стефанов
- ▶ **Кога българските пациенти ще имат европейски достъп до**
единствено одобрено лечение за болестта им
В. Томов

РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ ПРЕЗ 2023 Г.

Румен Стефанов

Комисия по редки заболявания

- **Експертни центрове по редки заболявания – 25** обозначени центъра към м. септември 2023 г.
 - Комисията е разгледала **9** заявления (за първоначално обозначение или за продължаване на статута) през изминалата година
 - Новообозначени експертни центрове:
 - Експертен център по болест на Фабри към МБАЛНП „Св. Наум“
 - Експертен център по невродегенеративни заболявания, протичащи с когнитивни, поведенчески и/или двигателни нарушения към УМБАЛ „Александровска“
 - Експертен център по миастения гравис към МБАЛНП „Св. Наум“
 - Експертен център по наследствена оптична невропатия на Лебер към УМБАЛ „Александровска“

- 1 пленарна откриваща сесия
- 7 научни сесии
- 8 спонсорирани научни сесии
- Академия „Редки болести“
- 35 научни лекции
- 30 научни постера
- За първи път – Обучение по Orpha кодиране

Нови проучвания през изминалата година

Abstract
Background: Rare diseases (RDs) are life-threatening or chronically debilitating, and offer a high level of complexity. The aim of this study is to assess medical students' knowledge and awareness of RDs as well as their perceptions of potential obstacles to their training in RDs. The cross-sectional survey was conducted at the Medical University of Plovdiv, Bulgaria, in 2023. The questionnaire contained 12 questions, divided into three main categories: (1) socio-demographics; (2) knowledge and awareness of RDs; and (3) attitudes about potential measures to improve training in RDs.

- > 300 участници
 - > 100 медицински специалисти
 - > 60 пациенти и пациентски представители
 - > 160 студенти по медицина
 - > 20 представители от здравни власти, медии и индустрия

Нови проучвания през изминалата година

Abstract: Preconception care (PC) is widely recognized as of practice. While the volume and quality of PC activities depend on local settings, the awareness of women is critical for the successful promotion of PC services. The aim of this study was to evaluate the preconception health-related attitudes and experiences of Bulgarian women of reproductive age. A qualitative study conducted among 20 women aged 18 to 49 years was performed between May and July 2022. Two focus groups were used to recruit samples of multiparous, pregnant, and postpartum women. The participants discussed their preconception and their obstetric care experiences across the only places where they could

Комисия по редки заболявания

- **Списък на редките заболявания, установени в Република България – 256** включени заболявания към м. септември 2023 г.
 - Комисията е разгледала **6** заявления за включване на заболявания в Списъка през изминалата година
 - Със заповеди на Министъра на здравеопазването са добавени **общо 111 нови заболявания** към Списъка на редките заболявания, установени в Република България

Нови проучвания през изминалата година

Abstract: Rare diseases (RDs) are life-threatening or chronically debilitating, and offer a high level of complexity. The aim of this study is to assess medical students' knowledge and awareness of RDs as well as their perceptions of potential obstacles to their training in RDs. The cross-sectional survey was conducted at the Medical University of Plovdiv, Bulgaria, in 2023. The questionnaire contained 12 questions, divided into three main categories: (1) socio-demographics; (2) knowledge and awareness of RDs; and (3) attitudes about potential measures to improve training in RDs.



Orphanet Data for Rare Diseases (OD4RD)

- Разработване на **стандартизирани, оперативно съвместими данни** за диагностициране на редки болести чрез поддържане на **номенклатурата на Orphanet** и предоставяне на активна подкрепа за нейното прилагане в лечебни заведения.
- **Хармонизиране на събирането на данни** в различни среди (здравни досиета, регистри) и държави чрез разпространение на най-добрите **практики за кодиране**.
- Подпомагане вземането на решения основани на доказателства чрез **предоставяне на изчерпателни данни** относно редките болести.



Стартиращо проучване през 2023 г.

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



Orphanet България

- Периодично **обновяване на информацията** за експертни центрове и пациентски организации от България
- Обучение за използване на Orpha кодификацията за редки заболявания



Благодаря за вниманието!

stefanov@raredis.org

ПРИОРИТЕТИ В РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ

Владимир Томов

НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

КОМИСИЯ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

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

ПОВЕЧЕ ОТ 140 РЕДКИ БОЛЕСТИ РЕГИСТРИРАНИ В СПИСКЪ КЪМ МЗ
107 ЗАБОЛЯВАНИЯ ОЧАКВАХА РЕГИСТРАЦИЯ СЛЕД ПОЛОЖИТЕЛНО СТАНОВИЩЕ НА КОМИСИЯТА

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

РЕШЕНИЕ - АКТУАЛИЗАЦИЯ НА НАРЕДБА 16


Национална здравноосигурителна каса
→
КЪДЕ Е ПРОБЛЕМА
←

Министерство на здравеопазването

НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ДЕН НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ 28 ФЕВРУАРИ 2023г.

СВЕТОВНА ИНИЦИАТИВА
ОСВЕТВЯВАНЕ НА ЕМБЛЕМАТИЧНИ СГРАДИ С ЦВЕТОВЕТЕ НА ДРЪ

16ти ПЪТ ОТБЕЛЯВАМЕ ДЕНЯ НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ
В градовете София, Пловдив, Варна, Плевен, Стара Загора, Русе, Бургас, Шумен, Кюстендил, Сандански, Благоевград, Велинград, Сливен, Раkitово, Враца, Силистра, Велико Търново, Банско, Хасково, Завет, Коритен, Брестовене



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

РЕГИСТЪР НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ

27.11.2015 Списък на редките заболявания към Наредба 38. КОМПЛЕКСНО ПРЕХВЪРПЕН

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

04.04.2017 – Туберозна склероза

10.01.2019 – Спинална мускулна атрофия

27.02.2020 – Тромбастения, Пропионова ацидемия, Дистония, Хътингтън

Положителното становище на Комисия по редки болести определи допълнително 107 заболявания като редки в период от 6 години, 2016г. - 2021г.

04.11.2022г. Всички за болевания бяха регистрирани 30.05.2023г. Последните 4 решения на комисията бяха официализирани




НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ВЪЗБОВНОВАВАНЕ НА ИНИЦИАТИВИТЕ

СОФИЯ 15 ОКТОМВРИ – ПАЦИЕНТСКА СРЕЩА ФАП
СОФИЯ 22 ОКТОМВРИ 41 НАЦИОНАЛНА СТУДЕНТСКА СРЕЩА ПРЕДСТАВЕНЕ НА НАХРЪ
ХАСКОВСКИ МИНЕРАЛНИ БАНИ 21 – 23 ОКТОМВРИ ПАЦИЕНТСКА СРЕЩА БОЛЕСТИ НА ГОЛЕИ И КИСТИ НА ТАРЛОВ
РУСЕ 24 ОКТОМВРИ - СЕМИНАР „ЗНАНИЕТО Е СИЛА“ ЗА ОСМИ ПЪТ С 157 УЧАСТНИКА
ШУМЕН 23 НОЕМВРИ – СЕМИНАР
БУРГАС 03 ДЕКЕМВРИ – НАЦИОНАЛЕН СТУДЕНТСКИ СЕМИНАР
СОФИЯ 28 ДЕКЕМВРИ – ПАЦИЕНТСКА СРЕЩА С НАГРАДИ



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ЕКСПЕРТНИ ЦЕНТРОВЕ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ В ЕВРОПЕЙСКИ РЕФЕРЕНТНИ МРЕЖИ


25 РЕГИСТРИРАНИ ЕКСПЕРТНИ ЦЕНТЪРА
ОСНОВЕН БРОЙ РЕГИСТРИРАНИ ПРЕЗ 2016г. 136р.
2019г. 26р. 2020г. 26р. 2021г. 36р. 2023г. 66р. С ВЪЗМОЖНОСТ ДА СТАНАТ 156р.

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



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

СЪБИТИЯ 2023

16 МАРТ БЕЛНИЦА ИНФОРМАЦИОНЕН СЕМИНАР ПО ЛИПОДИСТРОФИЯ
7 АПРИЛ СВЕТОВНИЯТ ДЕН НА ЗЪРВЕТО И 75 ГОДИНИ СВЕТОВНА ЗДРАВНА ОРГАНИЗАЦИЯ
22 МАЙ гв. ПЪРВИ БОЛНИЦА ЗА ПЛОВДИВ МЕЧЕТА
22-24 ЮНИ гв. ПЛОВДИВ СЕМИНАР ЗА ПСИХОЛОГИЧЕСКА ВЗАИМОПОМОЩ
СОФИЯ 15 АВГУСТ – ПОЧТОМЪМ ПАМЕТА НА ЗАГНАТЕ ЛЕКАРИ И АКТИВИСТИ
ПЛОВДИВ 24 АВГУСТ ПЕЛКА С ПОСЛАНИЕ „НЕВЪДИМИЯТ ГРАДС“
СОФИЯ 04-03 СЕПТЕМВРИ МЕЖДУНАРОДНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО БЕЛОДРОБНА ФИБРОЗА
БУРГАС 09-10 СЕПТЕМВРИ XXI НАУЧНА ЦЕНТРАРНА КОНФЕРЕНЦИЯ
СОФИЯ 18 СЕПТЕМВРИ ДЕН НА МЕДИЦИНСКАТА БЕЗОПАСНОСТ
СОФИЯ 25 СЕПТЕМВРИ НАХРЪ ПОЗДРАВИ АРДЕ ЗА 25 ГОДИШИНА ЮБИЛЕЙ



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ЕЛЕКТРОННО ОБЛЕКЧЕНИЕ

2020г. ВЪВЕЖДАНЕ НА ЕЛЕКТРОННО ЗАЯВЛЕНИЕ ЗА ТЕЛК – Още няма реална оценка.

2021г. ВЪВЕЖДАНЕ НА ЕЛЕКТРОННАТА РЕЦЕПТА – остава необходимостта от посещение на пациента при личния лекар, но няма толкова задължителен характер. По индивидуална оценка на необходимостта, може да бъде спестено.

2023г. ВЪВЕЖДАНЕ НА ЕЛЕКТРОННИЯ ПРОТОКОЛ – безспорно премахваване на бремето – хартиена документация.
Процедура продължила повече от 20г.





НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

СЪТРУДНИЧЕСТВО И КОЛАБОРАЦИЯ

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

ПОЗДРАВЯВАМЕ НАШИТЕ ПАРТНЬОРИ, КОИТО ДАВАТ УСТОЙЧИВА НАУЧНА ОСНОВА В БОРБАТА С РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ
БЛАГОДАРИЕ НА КОЛАБОРАЦИЯТА УСПЯВАМЕ ДА ПОМОГНЕМ НЕ САМО ГЛОБАЛНО, НО И ПРИ КОНКРЕТНИ ПРОБЛЕМИ НА ХОРА СТРАДАЩИ ОТ РЕДКИ БОЛЕСТИ

ИНФОРМАЦИОНЕН ЦЕНТЪР ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ
 (032) 57 57 97

НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

МЕЖДУНАРОДНИ СРЕЩИ

ЛЮБЛЯНА 21-22 СЕПТЕМВРИ
 ИЗТОЧНОЕВРОПЕЙСКА СРЕЩА СПИНАЛНА МУСКУЛНА АТРОФИЯ
 РАЗШИРЯВАНЕ НА СКРИНИНГОВИТЕ ПРОГРАМИ
 АТИНА 12-14 ОКТОМВРИ
 ПАЦИЕНТСКА СРЕЩА ФАМИЛНА АМИЛОИДНА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ
 ХОЛИСТИЧЕН ПОДХОД ПРИ РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ
 ПАРИЖ 7-8 НОЕМВРИ
 СРЕЩА НА НАЦИОНАЛНИТЕ АЛИАНСИ
 ЕКЪЩЪН ПЛАН В ОБЛАСТТА НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ
 РАЗШИРЯВАНЕ НА СКРИНИНГИТЕ, ЦЕНТРАЛИЗИРАНА ПРОЦЕДУРА ПО РЕГИСТРАЦИЯ НА ЗАБОЛЯВАНИЯТА, ПОДОБРЯВАНЕ РАБОТАТА НА ЕКСПЕРТНИТЕ МРЕЖИ
 СТОКХОЛМ 25-27 МАЙ ГОДИШНА СРЕЩА НА EURORDIS

НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

БЛАГОДАРИЯ ЗА ВНИМАНИЕТО

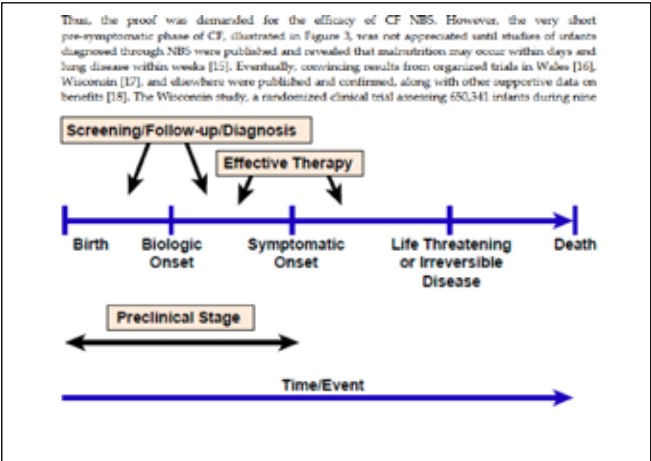
НАУЧНА СЕСИЯ „СКРИНИНГ ПРИ НОВОРОДЕНИТЕ“

- ▶ **Неонатален Скрининг за Муковисцидоза**
И. Стоева

- ▶ **Възможен ли е неонатален скрининг за муковисцидоза в България**
А. Савов

СКРИНИНГ ЗА ОТКРИВАНЕ НА РЕДКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ ПРИ ДЕЦА: НЕОНАТАЛЕН СКРИНИНГ ЗА МУКОВИСЦИДОЗА КАТО ЧАСТ ОТ РАЗШИРЕН СКРИНИНГОВ ПАНЕЛ

Ива Сроева



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



- ### Неонаталния скрининг е интегрирана цялостна система
- преданалитична фаза**
 - обучение
 - информирано съгласие и вземане на решение
 - вземане и събиране на скрининг проби
 - аналитична**
 - тестуване в специализирана лаборатория
 - постаналитична**
 - издирване за потвърждаване на патологичен резултат
 - диагноза
 - лечение
 - консултация
 - оценка на програмата
 - изработване на национален план за:
 - гарантирана достъпност до скринингов панел за основна група заболявания
 - най-подходящи скрининг-технологии
- Американска Педиатрична Академия *Pediatrics* 1086, 2000, 386-427 (



- „Предмет на скрининг могат да бъдат само тези заболявания, при които съществува ефективно лечение“
непосредствената полза е за пациента
- Промяна в догмата относно критериите за скрининг*
Alexander, D., P.C van Dyck Pediatrics 2006, 117, 350-354
- ранната диагноза - стимул за развитието на нови терапии
 - предотвратява се продължителна „одисея“ до поставяне на диагнозата
 - не се прилагат излишни лечения
 - откриват се възможности за решения, свързани с репродукцията на семейството с „нелечимо“ болно дете
 - възможност за ранни интервенционални програми за рехабилитация



Достъп на новородените, организация: как ни отразяват в публикации /1/

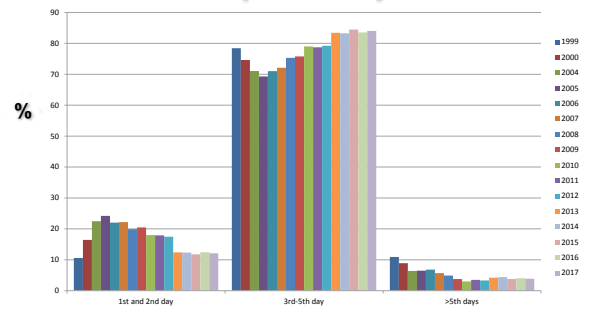
Front Public Health 2021, 9: 646693
 Published online 2021 May 7. doi: 10.3389/fpubh.2021.646693

Current Status of Newborn Screening in Southeastern Europe

Yovana Kocacki,¹ Maja Mirovic,² Ina Bask,³ Ina Dacic,⁴ Nina Djuric,⁵ Ana Drenjic,⁶ Vesna Fatic,⁷ Milica Filipovic,⁸ Jelena Mirovic,⁹ Eleonora Mirkovic,¹⁰ Vasa Matic,¹¹ Miroslava Mirovic,¹² Dan Stokic,¹³ Dalila Husic,¹⁴ Larisa,¹⁵ Zvezdana Pajic,¹⁶ Anamara Zelen,¹⁷ Mica Zvezdana,¹⁸ Dejana Zivak,¹⁹ Nino Stamenic,²⁰ Anica Tomasevic,²¹ Maja Zecic,²² Jasna Babovic,²³ and Jovana Kocacki²⁴

A questionnaire (in Supplementary Material) was designed to assess the main characteristics of NBS of each country, the changes in programs made between 2014 and 2020 and their plans for the future. It consisted of altogether 20 questions, 11 of them asked about the current state of the NBS in the country and eight of them about the possible expansion in the last seven years and in the future. The last question was to provide existing references about the NBS program in each country. The demographic data was obtained using Eurostat website [1] and GDP per capita (in USD) of each country from the World Bank data [2].

Възрастова структура при взимане на скрининг проба



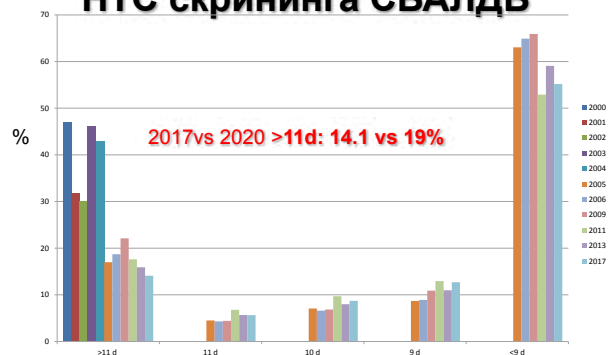
Ранното взимане 1&2d намалява от 20.5% (2009), до 18.0% (2010), 17.9 % (2011). Контраст: скринирани след 5d остава непроменено: 3.8% (2009), 3% (2010) and 3.5% (2011). **Рискови групи: недоносени и НИС**

The age of screened newborns ranged from 24 to 120 h, the majority (six) countries started the screening at the age of 48–72 h. In at least three countries with established NBS (Bulgaria, Malta and Romania) more than 10% of the newborns were reportedly not screened (Table 1).

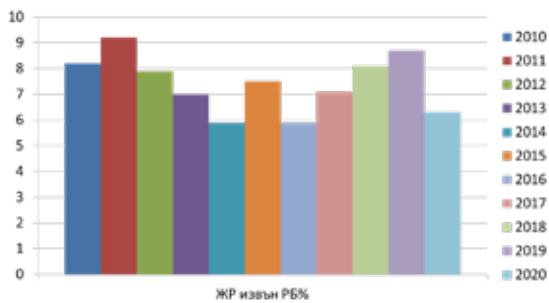
Demographics and newborn screening program characteristics in southeastern Europe.

Country	Total pop. in 2019 (Mill.)	GDP per cap. in 2019 (USD)	Screened/all NB in 2019	No. of screening centers	Screening introduced (year of introduction)	Age when screened (h)	Lab. methods in NBS	NBS cost (per Mb)
Bulgaria	7.0	8,830	55.515/64,002	2	CSL (1978), CE/PEU (1978–1979)	24 h	F	500
Croatia	4.08	14,555	36,248/16,306	1	CH (1985), CLD (2012), GAU (2017), HA (2017), TEGADD (2017), ICHAIAD (2017), HCAZOB (2017), HSH (1978)	48–72 h	D, TMS (HA/PEU), IT	190

Възраст при регистрация в НТС скрининга СБАЛДБ

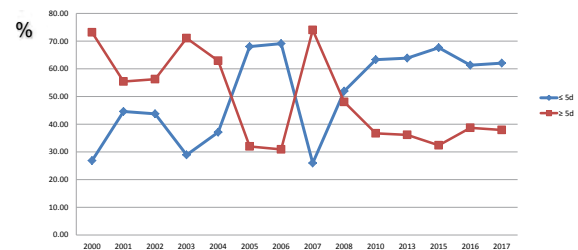


Относителен дял на ЖР извън РБ %



НСИ писмо 2021

Интервал взимане на скрининг проба - пристигане в НТС-лабораторията (d): cut off 5d



Брой скрининг лаборатории и интерпретация

recently established, was 30% (20). In SE Europe over 10% of the newborns are not screened in Bulgaria, Romania and Malta, while the coverage in other countries is over 90% (Table 1). Most of the countries with 100–20,000 newborns per year have one screening laboratory, the number varies due to politico-geographical and socio-economic reasons. Countries from SE Europe with higher-than-necessary number of screening laboratories by that definition are Bulgaria, BiH, Hungary, Romania and Serbia (Table 1) (20). Some of the smaller European countries send the samples to neighboring countries for analysis (e.g., Liechtenstein is covered by Switzerland), which is also done in some parts of Kosovo, where the samples are sent to Serbia (21).

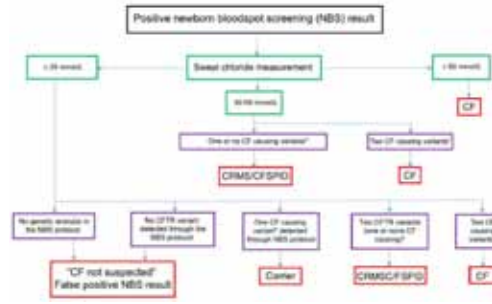
Наредба 26 на МЗ /2007,.../

- ❑ Необходимост от промяна: създаване на предпоставки за устойчиво подобряване на пред-аналитичните скринингови показатели
- ❑ Индикатори и динамично проследяване, обвързване с финансиране по НЗОК

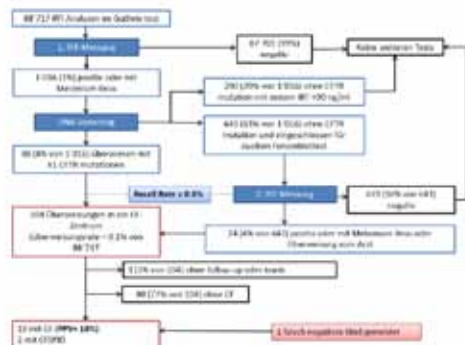
Параметри за оценка на програмата: адаптирани от ECFS

- Интервал време от раждането до оценката/интерпретацията на резултатите от специалист в CF експертен център
- Интервал време от раждането до генетичното потвърждаване на подозирания диагноза
- Recall rate
- Чувствителност
- Специфичност
- Положителна предсказваща стойност (ppv)
- Отрицателна предсказваща стойност
- Брой и заболяемост от CF годишно/период

Диагностичен алгоритъм след биохимичното скрининг стъпало



Брой скринирани новородени 2020г в Швейцария и поведение



Недостатъци на 2 от скрининговите стратегии

- IRT/IRT
 - Необходимост от вторични скринингови проби
 - Необходимост от определяне на nov cut off
 - Удължен период на стрес и тревога у родителите
- IRT/CFTR
 - Идентификация на носителство /не е цел на неонаталния скрининг/
 - Откриване на леки форми
 - Високи разходи
 - Необходимост от външна лаборатория за МГА

По M. Stoppsack 2007

Оценка неонатален скрининг за CF: резултати 2020 Швейцария

Screening Parameter für 2020		
Sensitivität	Richtig positiv Rate: 19/20	95 %
Spezifität	Richtig negativ Rate: 88'612/88'697	99,9 %
Falsch-negativ Rate	1 - Sensitivität	5 %
Falsch-positiv Rate	1 - Spezifität	0,01 %
Positiver prädiktiver Wert	Richtig positiv/positiv getestet: 19/104	18 %
Negativer prädiktiver Wert	Richtig negativ/negativ getestet: 88'612/88'613	99,9 %
Rückrufquote	723/88'717	0,8 %
Inzidenz von CF	CF-Fälle/Lebendgeburten: 20/85'914	1: 4,295
Inzidenz aller Diagnosen (CF+CFSPID)	22/85'914	1: 3,905
Zeit von der Geburt bis zur Beurteilung in einem CF-Zentrum	Median (Spannweite)	16 Tage (12-22)
Zeit von der Geburt bis zur genetischen Diagnose von CF	Median (Spannweite)	26 Tage (21-37)

Pancreatitis-Associated Protein in Neonatal Screening for Cystic Fibrosis: Strengths and Weaknesses

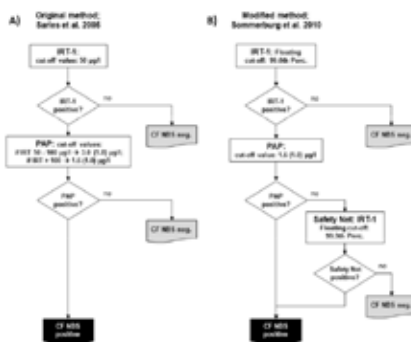
RAP= панкреас асоцииран протеин

STRES ПРОТЕИН
 ОБРАЗУВАН ПРИ ПАТОЛОГИЯ НА ПАНКРЕАСА
 НЕ МОЖЕ ДА БЪДЕ ОТКРИТ ПРИ ЗДРАВ
 ПОВИШЕН ПРИ ПАЦИЕНТИ С CF in utero⁵, при раждане
 Не е специфичен за CF: като самостоятелен маркер не може да служи
 Комбинацията с IRT подобрява дискриминативната способност

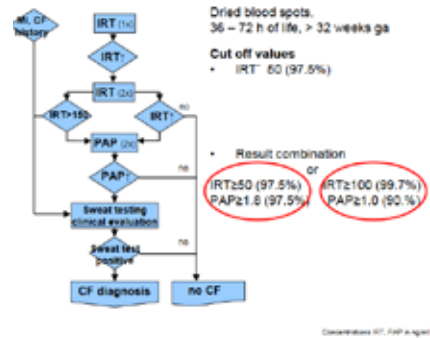
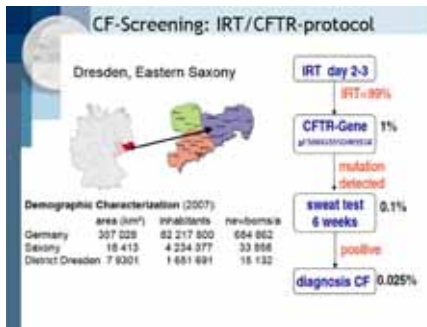
¹ Sarles, J., Berthezene, P., LeLuarn, C. et al. - J Pediatr 2005;147,302-305

Сравнение CF скрининг стратегия и оценка

Land	Bildungsjahr	Positiv (2010)	Land	PPV	Spezifität	Falsch-positiv	CF in 1000 Lebendgeb.	CF in 1000 Lebendgeb.	CF in 1000 Lebendgeb.
Belgien	1996	87'126/101	Belgien	81%	99%	1	9	4	4
Brasilien	1996	87'126/101	Brasilien	81%	99%	1	9	4	4
Dänemark	1997	87'126/101	Dänemark	81%	99%	1	9	4	4
Frankreich	2002	87'126/101	Frankreich	81%	99%	1	9	4	4
Italien	2002	87'126/101	Italien	81%	99%	1	9	4	4
Japan	2007	87'126/101	Japan	81%	99%	1	9	4	4
Spanien	2007	87'126/101	Spanien	81%	99%	1	9	4	4
Schweden	2008	87'126/101	Schweden	81%	99%	1	9	4	4
Schweiz/Schweiz	2008	87'126/101	Schweiz	81%	99%	1	9	4	4
Vietnam	2012	87'126/101	Vietnam	81%	99%	1	9	4	4
USA	2012	87'126/101	USA	81%	99%	1	9	4	4
Ungarn	2012	87'126/101	Ungarn	81%	99%	1	9	4	4
Tschechien	2012	87'126/101	Tschechien	81%	99%	1	9	4	4
Polen	2012	87'126/101	Polen	81%	99%	1	9	4	4



Промяна на скрининговата стратегия в Саксония и въвеждане на новата стратегия в цяла Германия 2016г (по M. Stoppsack)



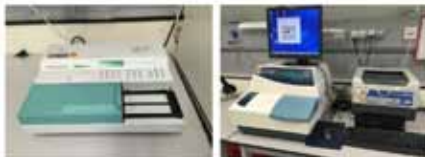
M. Stoppsack

Аналитични платформи (PAP/IRT)

GSP, AutoDelfia oder Victor



Photometer (mucoPAP) Victor (mucoPAP-F)



Резултати IRT-PAP протокол

Period: 01.01.2008 – 31.03.2009

Screened newborns: 23,376

IRT > 50 ng/ml: 586 cases (2.5%)

IRT > 50 and PAP > 1.8: 24

IRT > 100 and PAP > 1.0: 13

IRT > 150 and PAP < 1.0: 2

39 cases (0.15%)

Cystic Fibrosis 4 + 1(?) cases

false negative Screening: no information

Mild CF (no symptoms, normal sweat test): none of 5 cases

Incidence 1 : 4675

Specificity of method: 99.86%

Positive predictive value: 12.82%

DELFIA PAP - analytical results



Избор на скрининг стратегия!

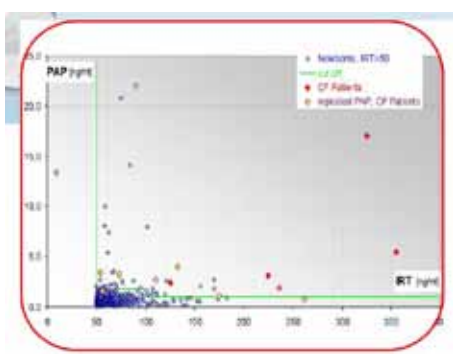
Review Pancreatitis-Associated Protein in Neonatal Screening for Cystic Fibrosis: Strengths and Weaknesses

Old Sommerburg^{1,2*} and Jutta Hammermann³

2nd Tier Test	Reference	Protocol	Region/Country	n Screened	Prevalence of CF	Sensitivity (%)	PPV (%)
IRT	Kahn et al. 2002 [15]	IRT/IRT	East Anglia (UK)	982,966	1/2206	93.9	42.3
DNA	Kahn et al. 2002 [15]	IRT/PAP/IRT	East Anglia (UK)	982,966	1/2213	96.2	80.9
	Sommerburg et al. 2003 [14]	IRT/PAP/IRT	Southwest Germany	252,038	1/1002	96.1	11.1
	Khan et al. 2003 [11]	IRT/PAP/IRT	California	1,373,203	1/699	95	34
	Young et al. 2006 [12]	IRT/PAP/IRT	Colorado, Wyoming, Iowa	1,330,076	1/548	96.2	19.7
	Lordman et al. 2006 [13]	IRT/PAP/IRT	Norway	381,889	1/660	95	40
PAP	Old Sommerburg et al. 2003 [14]	IRT/PAP/IRT	Southwest Germany and East Saxony (Germany)	282,124	1/660	96.9	6.8
	Wolke et al. [16]	IRT/PAP	Southwest Germany and East Saxony (Germany)	493,111	1/526	97.4	9.2
	Mason et al. 2011 [17]	IRT/PAP/IRT	Poland	295,000	1/790	94.4	61.3
Yorkton-Bathurst et al. 2011 [18]	IRT/PAP/IRT	The Netherlands	819,876	1/629	95	63	

.....In this respect, a well-performing IRT/PAP/DNA protocol would be superior to a genetic protocol, as described above.*

IRT-PAP комбиниран скрининг за CF

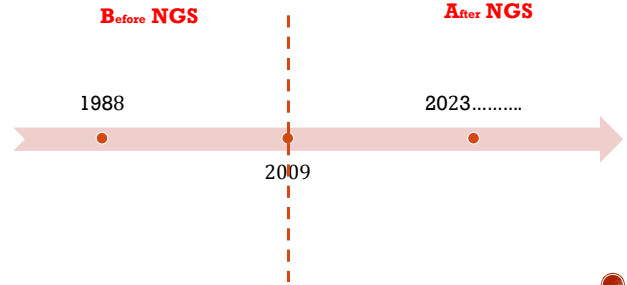


- Int J Neonatal Screen 2020; 6: 18
- Table 1. Essential elements to ensure that cystic fibrosis newborn screening is successful.
1. A system must be established and functioning well for the universal collection of dried blood spot specimens and their analysis in a central laboratory with quality assurance mechanisms in place and a goal to maximize sensitivity with acceptable specificity.
 2. Collaborative efforts by a team that includes NBS laboratory leadership and CF center follow-up clinicians organized to operate efficiently.
 3. Effective CF NBS analytical tests organized as a sequential protocol (algorithm) to maximize sensitivity and optimize specificity.
 4. Quality improvements in laboratory methods must be planned for and implemented as technologies advance rather than accepting the status quo and resisting change.
 5. Expedient follow-up care must ensure that not only well high-quality sweat testing be provided promptly to confirm diagnosis but that the nutritional benefits are achieved immediately by a team of dedicated, experienced caregivers with geriatricational/biostatistical expertise.
 6. A robust follow-up system must be ensured for patients diagnosed as neonates to segregate them from older patients and avoid exposure to virulent respiratory pathogens.
 7. To ensure a favorable benefit-risk relationship, preventive management of potential psychosocial harms must be given priority by a skilled, dedicated follow-up team.
 8. The prevalence of CF must be high enough to warrant CF care centers in the NBS region.
 9. The NBS system must be organized as a highly efficient operation that avoids preventable delays and ensures consistently diagnosed children.
 10. CF NBS guidelines should be active and adhered to throughout the sequence of integrated processes.

ВЪЗМОЖЕН ЛИ Е НЕОНАТАЛЕН СКРИНИНГ ЗА МУКОВИСЦИДОЗА В БЪЛГАРИЯ

Алексеј Савов

Генетична диагностика на муковисцидоза в България



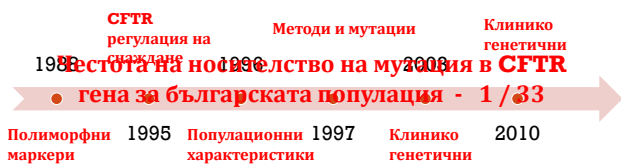
Изследвания на CFTR гена в България



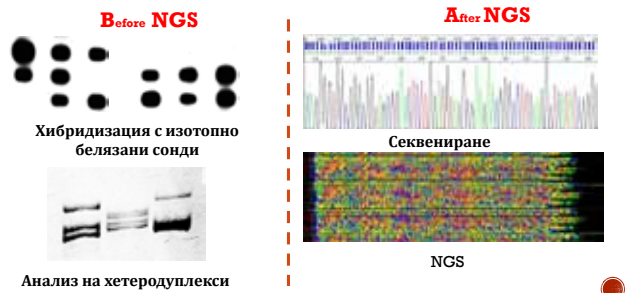
Диагноза на муковисцидоза в България



Изследвания на CFTR гена в България



Диагноза на муковисцидоза в България



Изследвания на CFTR гена в България

Очаква се 1 на 4356 новородени да е с муковисцидоза

Година	Брой новородени	Брой генетични диагнози	Честота
2014	64762	17	1 / 3809
2019	55315	12	1 / 4609
2021	55764	16	1 / 3485
2022	53329	17	1 / 3137

Диагноза на муковисцидоза в България



Диагноза на муковисцидоза в България

Before NGS

Identification of six novel mutations in the CFTR gene of patients from Bulgaria by screening the twenty seven exons and exon/intron boundaries using DGGE and direct DNA sequencing

Double mutant alleles: are they rare?

Cystic fibrosis mutations and associated haplotypes in Bulgaria - a comparative population genetic study

After NGS

Identification of 99% of CFTR gene mutations in Bulgarian-, Bulgarian Turk-, and Roma cystic fibrosis patients

Над 1 % от мутантните алели са представени от големи делеции в гена

Пациентите с муковисцидоза в България

Sonographically detected hyperechoic fetal bowel: significance and implications for pregnancy management. **Obstet Gynecol** 1992 Nov;80(5):778-82. ~ **13%**

Cystic fibrosis screening: a fetus with hyperechogenic bowel may be the index case. **J Med Genet**, 1998 Aug; 35(8): 657-660. ~ **3%**

Данни на Национална Генетична лаборатория ~ **4%**

**F508 del / p. C276X(c.828C>A)
p.S466X / F508 del
p.G542X(c.1624G>T) / F508 del
F508 del / p.Q220X(c.658C>T)**

Мутациите при муковисцидоза в България

Before NGS

- Транзиции
- Трансверсии
- Делеции
- Инсерции
- Нонсенс миссенс
- Регулаторни

After NGS

Класове мутации в CFTR гена

Пациентите с муковисцидоза в България

Муковисцидоза и мекониум илеус

Пациентите с муковисцидоза в България

Before NGS

Диагноза включваща: белодробна симптоматика, панкреатична недостатъчност, потен тест, мекониум илеус.

After NGS

Муковисцидоза

Проблеми с панкреаса

Модификатор на астма? **Моносимптомни болести**

Нетипична проява на CF

Фенотип

Тежест на заболяването

CFTR генотип

Варианти **Леки мутации** **Тежки мутации**

Муковисцидозни синдроми **Без проблеми с панкреаса**

Норма

Пациентите с муковисцидоза в България

Муковисцидоза и мекониум илеус

Table 1
Mutations detected in the group of Bulgarian MIP patients

Name	Nucleotide change	Exon	Classification	CFTR domain	Reference
ΔF508	deletion of 3 bp 1042-1053	10	deletion of Phe 508	NBD 1	Kerem et al. 1990
G542X	G → T at 176	11	Gly → Stop at 542	NBD 1	Kozlov et al. 1995
N1303K	C → G at 841	20	Asn → Lys at 1303	NBD 2	Othman et al. 1993
I807del	deletion of TA from 807	19	frameshift	NBD 1	Szafranski et al. 1992
D1152H	A → G at 2163 and del of A at 2168	11	frameshift	B	Boman & Tsai 1991
R347P	C → A at 978	19	Trp → Pro at 347	NBD 2	Nishimura et al. 1996
V558C	A → G at 2068	15	Val → Cys at 558	TMD 6	Szafranski et al. 1992
R117H	G → A at 1351	17	Arg → His at 117		Milder et al. 1991

NBD1: nucleotide binding site 1; NBD2: nucleotide binding site 2; TMD: transmembrane domain

Пациентите с муковисцидоза в България

Хиперехогенни чревни бримки при плода - индикация за скрининг за муковисцидоза ?

Пациентите с муковисцидоза в България

Клас мутация	Ефект върху белтъка	Примери	% на пациенти с поне една мутация	медикамент
I	Няма функционален CFTR	G542X, W1282X, R553X	22%	Молекули водещи до пропускане на стоп кодона
II	Има CFTR, но не се транспортира към мембраната	F508del, N1303K, I807del	88%	Symdeko® (tezacaftor / ivacaftor) Orkambi® (lumacaftor / ivacaftor)
III	CFTR е правилно локализиран но канала не работи ефективно	G551D, S549N	6%	Kalydeco® (ivacaftor)
IV	CFTR е правилно локализиран но канала е дефектен	D1152H, R347P, R117H	6%	Kalydeco® (ivacaftor)
V	CFTR не е в достатъчни количества	3849+10kbC-T, 2789+8G-A, A455E	5%	Kalydeco® (ivacaftor)

CFTR БАЗИ ДАННИ

Welcome to the CFTR website

Our Purpose: CFTR is a website that provides information for patients, researchers, and the general public about specific variants in what is commonly referred to as the cystic fibrosis (CF) gene. For each variant or variant combination included in the database, the website will provide information about:

- Whether the variant or variant combination is CF-causing and
- Information about novel therapies (lung function, pancreatic)

What this site is intended to do:

- The website provides information for members of the general public, including health fitness professionals and their family members, about what is currently known about specific genetic variants related to cystic fibrosis.
- Patients and their family members are encouraged to read the section, "Our patients and family members' tip."
- The website also provides access to high research-related information for health

What this site is NOT intended to do:

- The information about groups of patients contained on this website should not be used to predict the clinical course of individual patients.
- This website is not intended to provide medical advice to individual patients.
- This website is not intended to provide information about diagnostic, diagnostic, or genetic testing procedures.

Results for F306del and R752Q

Variant F306del can be referred to as F306del, p.Phe306Lys, c.1021_1023delCTT, or c.1021_1023del or 1023delCTT.

- The drug combination of Loxolectin and tezacaftor (Xosho), the drug combination of tezacaftor and elexacaftor (Symdeko or Symdeko), and the drug combination of ivacaftor, tezacaftor, and elexacaftor (Trikafta or Kaftrio) have been approved in some countries for individuals with this variant. Please contact your physician to discuss whether these drugs are appropriate for you.

Variant R752Q can be referred to as R752Q, p.Arg752Gln, c.2294G, or

Summary Information | Sweat Chloride | Lung Function | % with Pancreatic Insufficiency | Pseudomonas Infection Rate

- This variant combination **DOES NOT** cause CF.
- There are 24 patients with this variant in the CFTR database.
- Based on:
 - clinical information obtained from these patients,
 - laboratory experiments performed on this variant combination, and
 - analysis of groups of healthy individuals that carry this variant combination, we conclude that this variant combination does not cause CF.

Results for F306del and F306del

Variant F306del can be referred to as F306del, p.Phe306Lys, c.1021_1023delCTT, or c.1021_1023del or 1023delCTT.

- The drug combination of Loxolectin and tezacaftor (Xosho), the drug combination of tezacaftor and elexacaftor (Symdeko or Symdeko), and the drug combination of ivacaftor, tezacaftor, and elexacaftor (Trikafta or Kaftrio) have been approved in some countries for individuals with this variant. Please contact your physician to discuss whether these drugs are appropriate for you.

Variant F306del can be referred to as F306del, p.Phe306Lys, c.1021_1023delCTT, or c.1021_1023del or 1023delCTT.

- The drug combination of Loxolectin and tezacaftor (Xosho), the drug combination of tezacaftor and elexacaftor (Symdeko or Symdeko), and the drug combination of ivacaftor, tezacaftor, and elexacaftor (Trikafta or Kaftrio) have been approved in some countries for individuals with this variant. Please contact your physician to discuss whether these drugs are appropriate for you.

Идентификатор	Мутация	CFTR последователност	Клиничен курс	Процент на функционален CFTR
1	F306del	c.1021_1023delCTT	неизвестно	0%
2	F306del	c.1021_1023delCTT	неизвестно	0%
3	F306del	c.1021_1023delCTT	неизвестно	0%
4	F306del	c.1021_1023delCTT	неизвестно	0%
5	F306del	c.1021_1023delCTT	неизвестно	0%
6	F306del	c.1021_1023delCTT	неизвестно	0%
7	F306del	c.1021_1023delCTT	неизвестно	0%
8	F306del	c.1021_1023delCTT	неизвестно	0%
9	F306del	c.1021_1023delCTT	неизвестно	0%
10	F306del	c.1021_1023delCTT	неизвестно	0%
11	F306del	c.1021_1023delCTT	неизвестно	0%
12	F306del	c.1021_1023delCTT	неизвестно	0%
13	F306del	c.1021_1023delCTT	неизвестно	0%
14	F306del	c.1021_1023delCTT	неизвестно	0%

Пациентите с муковисцидоза в България

СВАВД и азооспермия

Мутация	CFTR последователност	Клиничен курс	Процент на функционален CFTR	Прояви на заболяването
1	F306del	c.1021_1023delCTT	< 1	Панкреатична недостатъчност плюс изоброените по-долу
2	F306del	c.1021_1023delCTT	1 - 4.5	Рецидивиращи белодробни инфекции плюс изоброените по-долу
3	F306del	c.1021_1023delCTT	4.5 - 5	Положителен потен тест плюс изоброените по-долу
4	F306del	c.1021_1023delCTT	5 - 10	СВАВД
5	F306del	c.1021_1023delCTT	10 - 100	Няма симптоми

Summary Information | Sweat Chloride | Lung Function | % with Pancreatic Insufficiency | Pseudomonas Infection Rate

- This variant combination causes CF.
- This variant combination is expected to cause pancreatic insufficiency.
 - Patients with this variant combination will probably need to take oral pancreatic enzyme supplements every day.
 - The oral supplements help the patients' bodies to absorb the nutrients and vitamins contained in the food they eat.
 - The oral pancreatic supplements will not prevent patients from developing CF.
- There are 21,964 patients with this variant combination in the CFTR database.

For help interpreting this information, we recommend you watch this video overview: [What is Cystic Fibrosis?](#)

Пациентите с муковисцидоза в България

CFTR, SPINK1 и хронични панкреатити

PANCREATITIS

Complete cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene sequencing in patients with idiopathic chronic pancreatitis and controls

Table 1. CFTR and SPINK1 sequence variants identified in 25 of the CF CF patients

Number	CFTR mutation	1 del	% sequenced	CFTR mutation
1	W 2384G	2/25	8/10	-
2	W 2384G	2/25	8/11	-
3	W 2384G	2/25	8/10	-
4	W 2384G	2/25	8/10	-
5	W 2384G	2/25	8/10	-
6	W 2384G	2/25	8/10	-
7	W 2384G	2/25	8/10	-
8	W 2384G	2/25	8/10	-
9	W 2384G	2/25	8/10	-
10	W 2384G	2/25	8/10	-

Results for 3849+1080C-T and 3849+1080C-T

Variant 3849+1080C-T can be referred to as 3849+1080C-T, c.3818GTTTC, or c.3710+1080C-T or 3849+1080C-T.

- The drug ivacaftor (Kalydeco) and the drug combination of ivacaftor and tezacaftor (Symdeko or Symdeko) have been approved in some countries for individuals with this variant. Please contact your physician to discuss whether these drugs are appropriate for you.

Variant 3849+1080C-T can be referred to as 3849+1080C-T, c.3818GTTTC, or c.3710+1080C-T or 3849+1080C-T.

- The drug ivacaftor (Kalydeco) and the drug combination of ivacaftor and tezacaftor (Symdeko or Symdeko) have been approved in some countries for individuals with this variant. Please contact your physician to discuss whether these drugs are appropriate for you.

Summary Information | Sweat Chloride | Lung Function | % with Pancreatic Insufficiency | Pseudomonas Infection Rate

- This variant combination causes CF.
- Patients with CF who have this variant are likely to be pancreatic sufficient. This means they may not need to take oral pancreatic enzyme supplements every day.
- There are 33 patients with this variant combination in the CFTR database.

For help interpreting this information, we recommend you watch this video overview: [What is Cystic Fibrosis?](#)

Пренатална и предимплантационна диагностика при муковисцидоза в България

НАШЯТ ОПИТ С ПРЕДИМПЛАНТАЦИОННА ДИАГНОСТИКА НА МОНОГЕННИ БОЛЕСТИ

- Болест на Хънигтън
- Миотонична дистрофия
- Епидермолитис булоза
- Хемофилия А
- Муковисцидоза

Системен ход на изследванията:

- Извършена е биопсия на бластоцити от 10 ембриона на стадий 5 ден.
- ДНК амплификация с RepUg система
- ДНК анализ на предварително диагностицираните мутации

Готови ли сме за неонатален скрининг за муковисцидоза ?



КАЧЕСТВЕН КОНТРОЛ НА НЕОНАТАЛНИЯ СКРИНИНГ

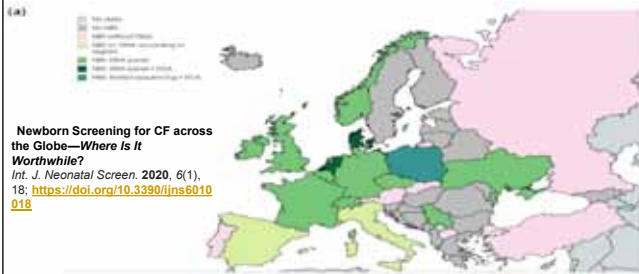
MULTI-TUPLE DETECTION DATA (PDF) (PDF) (PDF) (PDF) (PDF)

Screen ID	Site 1	Site 2	Screening Method	Comments
MS1	MS1 (1000000)	MS1 (1000000)	2 (Screen Positive - 1 of 2 variants)	
MS2	MS2 (1000000)	MS2 (1000000)	2 (Screen Positive - 1 of 2 variants)	
MS3	MS3 (1000000)	MS3 (1000000)	2 (Screen Positive - 1 of 2 variants)	
MS4	MS4 (1000000)	MS4 (1000000)	1 (Screen Negative - Normal)	
MS5	MS5 (1000000)	MS5 (1000000)	2 (Screen Positive - 1 of 2 variants)	

Disclaimer Statement: All of the Proficiency Testing samples were tested in the same manner as patient specimens. (For more info, see Report to CLIA, 508 or 509)

25.04.2019

Готови ли сме за неонатален скрининг за муковисцидоза ?



NGL@abv.bg

<http://genetika.maichindom.com/>

КАЧЕСТВЕН КОНТРОЛ НА НЕОНАТАЛНИЯ СКРИНИНГ

Newborn Screening Quality Assurance Program
 Cystic Fibrosis DNA Variant Detection
 Proficiency Testing (CFDNAPT)

Note: Any data submission form which is NOT current OR has been altered will NOT be accepted

PT Quarter 4 - 2018 Due Inward September 24, 2018 Email your completed worksheet to Irene Williams at NSQAPOINT@cdc.gov.
 Due Outward October 26, 2018 Phone number: 770-485-7024

THE FOLLOWING INFORMATION IS REQUIRED TO RECEIVE YOUR LABORATORY EVALUATION:

LABORATORY CODE: 1033
 CONTACT PERSON: Prof. Aikley Gary

НАУЧНА СЕСИЯ

„ПЕРСПЕКТИВИ В ГЕНЕТИКАТА НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ“

- ▶ **Перспективи за геномно секвениране при рутинни грижи за новородени. BabyGenome тест**
Д. Тончева
- ▶ **Време ли е за разширен предконцепционен репродуктивен скрининг за носителство?**
С. Хагжидекова
- ▶ **Течни биопсии: възможности и ограничения**
Т. Червенков, Л. Ангелова

ПЕРСПЕКТИВИ ЗА ГЕНОМНО СЕКВЕНИРАНЕ ПРИ РУТИННИ ГРИЖИ ЗА НОВОРОДЕНИ. VAVUGENOME ТЕСТ

Драга Тончева

Данни за клинично начало на 1,514 Редки болести



Ozge Ceyhan-Birsoy et al. A curated gene list for reporting results of newborn genomic sequencing. Genet in Medicine 2017; 19:809-818



Редки болести (РБ)

Честота - 1:2,000

Orphanet

- 6172 РБ;
- 250 нови болести/год.
- 4440 генетични (71,9%)

Етиология

- Спонтанни;
- Индуцирани;



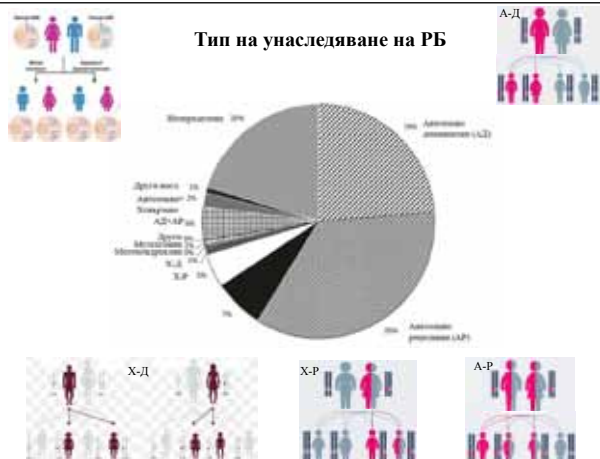
S.N. Wakap et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. Eur J Hum Genet 2020; 28:165-173

Данни за пенетрантност на 1,514 гени, асоциирани с болести



Ozge Ceyhan-Birsoy et al. A curated gene list for reporting results of newborn genomic sequencing. Genet in Medicine 2017; 19:809-818

Тип на унаследяване на РБ



10% от РБ са лечими



FDA – 770 терапии



Tambuyzer E. et al. Therapies for rare diseases: therapeutic modalities, progress and challenges ahead. Nature Reviews Drug Discovery volume 19, pages93-111 (2020)

Популационна честота на 5304 РБ

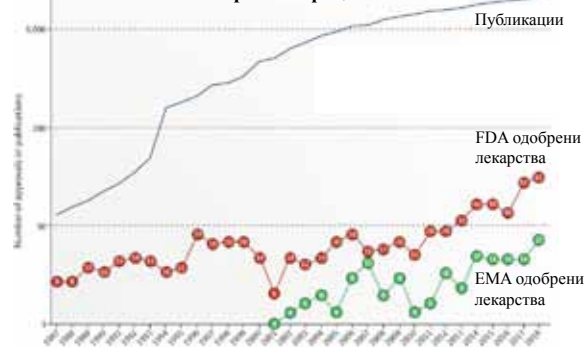


EURORDIS
3,5 – 5,9%

250-450 мил. болни
в света

S.N. Wakap et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. Eur J Hum Genet 2020; 28:165-173

Лекарства сираци



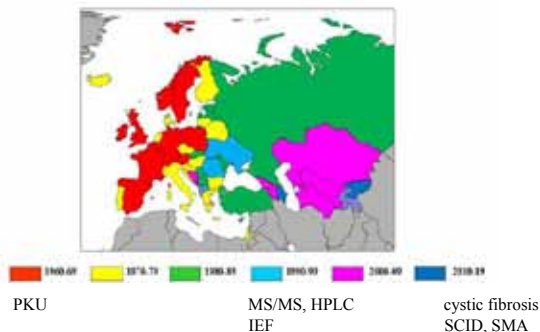
Tambuyzer E. et al. Therapies for rare diseases: therapeutic modalities, progress and challenges ahead. Nature Reviews Drug Discovery volume 19, pages93-111 (2020)

Неонатален

1. Национална здравна

2. Скрининг на лечими проявени в периода на

Начало на неонаталните скрининг програми



Loeber, J.G. et al. Neonatal Screening in Europe. Int. J. Neonatal Screen. 2021, 7, 15.

Newborn Condition	Mandatory Screening				Mandatory Period	Other Countries
	Year	Country	Year	Country		
Phenylketonuria (PKU)	1969	USA	1976	USA	1969-76	USA, Canada, UK, etc.
Galactosemia	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Maple Syringuria	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Medium-chain acyl-CoA oxidase deficiency	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Long-chain acyl-CoA oxidase deficiency	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Very long-chain acyl-CoA oxidase deficiency	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type I	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type II	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type III	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type IV	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type V	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type VI	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type VII	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type VIII	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type IX	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type X	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XI	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XII	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XIII	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XIV	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XV	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XVI	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XVII	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XVIII	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XIX	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XX	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XXI	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XXII	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XXIII	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XXIV	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XXV	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XXVI	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XXVII	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XXVIII	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XXIX	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XXX	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.

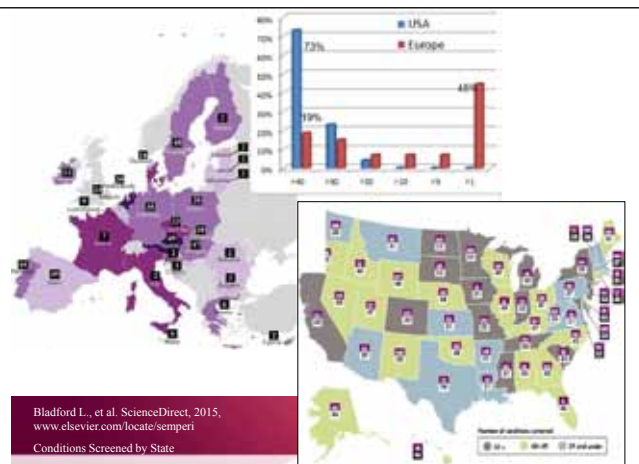
Newborn Condition	Mandatory Screening				Mandatory Period	Other Countries
	Year	Country	Year	Country		
Phenylketonuria (PKU)	1969	USA	1976	USA	1969-76	USA, Canada, UK, etc.
Galactosemia	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Maple Syringuria	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Medium-chain acyl-CoA oxidase deficiency	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Long-chain acyl-CoA oxidase deficiency	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Very long-chain acyl-CoA oxidase deficiency	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type I	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type II	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type III	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type IV	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type V	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type VI	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type VII	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type VIII	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type IX	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type X	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XI	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XII	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XIII	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XIV	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XV	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XVI	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XVII	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XVIII	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XIX	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XX	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XXI	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XXII	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XXIII	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XXIV	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XXV	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XXVI	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XXVII	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XXVIII	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XXIX	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.
Glutaric aciduria type XXX	1976	USA	1976	USA	1976	USA, Canada, UK, etc.

2022 г. Фактори, които забавят разширяването на NBS

- 1) използване на различни панели за скрининг;
- 2) кратка продължителност на пилотните проучвания;
- 3) последните препоръчани допълнения към унифициран панел за скрининг (RUSP) разширяват дефиницията на NBS;
- 4) RUSP има ограничения в капацитета;

Авторите предлагат използването на моделиране за преодоляване на препятствията при разширяването на NBS.

Chan K et al. Findings from the newborn screening expansion study (part two). Front. Genet., 01 September 2022. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.867354>



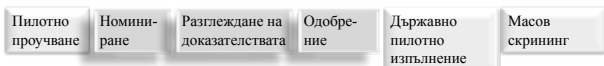
Bladford L., et al. ScienceDirect, 2015, www.elsevier.com/locate/semperi

2010 г.

- 1) Геномното секвениране може ли да възпроизведе или да увеличи резултатите от конвенционалния скрининг на новородени?
- 2) Какви знания може да предостави геномното секвениране за състояния, за които в момента не се прави скрининг при новородени?
- 3) Каква допълнителна клинична информация може да се научи от геномното секвениране, свързано с клиничните грижи за новородени?



Препоръчителен унифициран панел за скрининг (RUSP)



нов скрининг и диагностични методи предложения за номиниране координирани от ACHDNC ACHDNC гласува за преглед, основан на доказателства ACHDNC гласува препоръката и я изпраща на HHS секретар за одобрение NICHD финансира изпълнение на новоприетите RUSP Преглед и одобрение от държавен консултативен съвет, следвано от скрининг на всички новородени

RUSP – 36 основни и 26 вторични заболявания

<https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/advisory-committees/heritable-disorders/uniform-screening-panel.pdf>

2017 г.


PEDIATRICS

Newborn Sequencing in Genomic Medicine and Public Health

Геномните технологии навлизат бързо в педиатричната практика и разкриват широки възможности за откриване на здравословни състояния преди тяхното развитие.

Въпреки това трябва да се обърне внимание на много технически, клинични, етични и обществени предизвикателства.

Berg JS et al. Newborn Sequencing in Genomic Medicine and Public Health. PEDIATRICS Volume 139, number 2, February 2017. e 20162252



Предимства на WGS

	WGS	WES	Панели
% на секвенирана ДНК	~100%	~1.5-2%	<0.1 - 0.5%
Брой изследвани кодиращи гени	~20,000	~20,000	1 - 6,700
Включва регулаторни елементи	✓	×	×
Включва не кодиращи РНК гени	✓	×	×
Копийни вариации (CNV)	✓	някои софтуери	някои софтуери
Структурни вариации (SV)	✓	×	×
Равномерност на покритието	✓	×	×
Ефективност за детекция на кодиращи варианти	много висока	висока	висока
Ефективност за детекция на не кодиращи варианти	много висока	×	×
Ефективност за детекция на варианти в гени с псевдогенна хомоложност/сегмента дупликация	висока	ниска	ниска
Възможност за допълнителни анализи	✓	✓	×

2022 г.


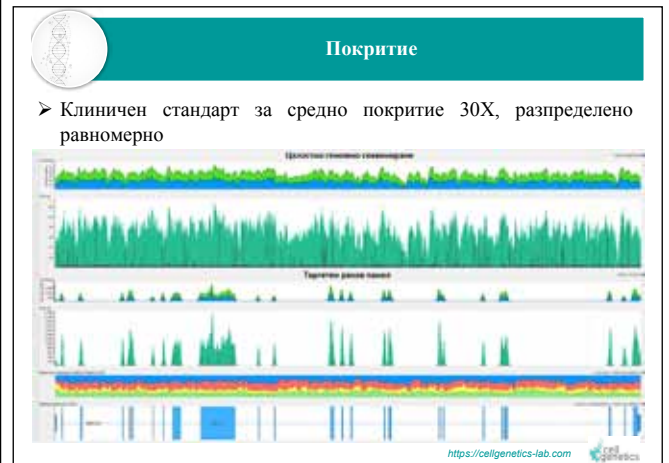
UK National Newborn Genomes Program

Да оцени достъпност, полезност и значение на WGS за NHS на редки генетични състояния;

Да използва (с информирано съгласие) геномните и здравни данни за изследвания и за разработване на нови диагностики и лечения;

Да проучи последици от съхраняването на генома на индивида за използване през целия му живот.

Amanda Pichini et al. Developing a National Newborn Genomes Program: An Approach Driven by Ethics, Engagement and Codesign. Front. Genet. 13:866168.

2023 г.

Становище на експертите за генетични нарушения при новородени, определени с WGS

Гени за лечими състояния, които не са в RUSP; Съгласен / Ненапълно съгласен / Нито да/не

Гени за нелечими състояния, но които имат насоки за управление или наблюдение; Частично несъгласен

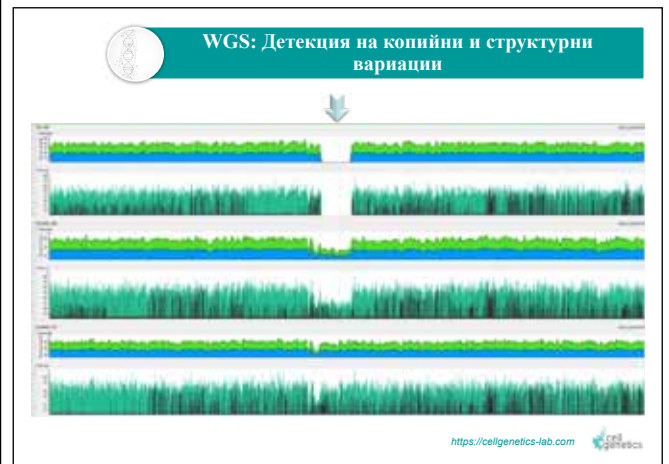

Гени за лечими състояния, дори при ниска генна експресия; Не

гени за болести в зряла възраст, за да се улесни каскадно тестване при родители; Не

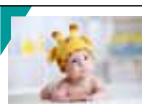
Гени за лечими състояния, потвърдени с немоллекулярни изследвания; Не

Гени за детски болести без целеви терапии или насоки за експертно управление и наблюдение; Не

N.B. Gold et al. Perspectives of Rare Disease Experts on Newborn Genome Sequencing. JAMA Network Open. 2023;6(5):e2312231

- Генетичен тест за новородени и деца до 3 г. възраст;
- WGS – цялостно геномно секвениране на 100% от ядрена ДНК и мтДНК;
- Анализ на **106 гена за основни заболявания** и **146 за вторични заболявания**, препоръчани за унифициран неонатален скрининг от Генетичния комитет към Американската колегия по акушерство и гинекология (ACOG)
- Носителство на патологични или вероятно патологични варианти:
 - пълна/висока пенетрантност
 - ранно начало



Списък на анализираните гени:

ABCC8	ARG1	CEACAM16	DOCK2	GALK1	HADH	ILDR1	MAT1A	INBN	PRF1	SLC25A13	THRB
ABCD1	ARSB	CFTR	DUOX1	GALM	HADHA	IRS4	MCCC1	NHEJ1	PRKDC	SLC25A20	TJP2
ABCD4	ASL	CIB2	DUOX2	GALNS	HADHB	IVD	MCCC2	NKX2-1	PRODH	SLC25A4	TMC1
ACAD8	ASS1	CIITA	DUOX1	GALT	HAI	IYD	MIR96	NKX2-5	PITPRC	SLC28A5	TMIE
ACADM	ATM	CLDN14	DUOX2	GCDH	HAX1	JAK3	MLYCD	NPC1	PITPRQ	SLC37A4	TMPPRSS3
ACADS	AUH	COCH	EPHX2	GCH1	HBA1	KAT5B	MMAA	NPC2	PTS	SLC3A1	TPO
ACADS8	BCKDHA	COL11A2	ESRRB	GHR	HBA2	KCNJ10	MMAB	OPA3	PYGL	SLC3A5	TPRN
ACADVL	BCKDHB	CORO1A	ETFA	GIPC3	HBB	KCNJ4	MMACHC	OTOF	QDPR	SLC7A9	TRAC
ACAT1	BCL10	CPT1A	ETFB	GJB2	HCF1	KDM8A	MMADHC	PAH	RAC2	STAR	TRHR
ACTG1	BSND	CPT2	ETFDH	GJB3	HGD	KMT2D	MMUT	PAX8	RAG1	STAT3	TRIOBP
ADA	BDT	CRYM	EYA4	GJB6	HGF	LAT	MSN	PCBD1	RAG2	STR4	TSHB
ASL	BTX	CYP11A1	F9	GLA	HHEX	LCK	MSRB3	PCCA	ROX	STX11	TSHR
AHCT	CBS	CYP11B1	F9	GLIS3	HLCS	LDLR	MTFR	PCCB	RFXS	TAFAZZIN	TTC7A
AHCY	CCDC50	CYP17A1	FAH	GNAS	HMGCL	LDLRAP1	MYH14	PCDH15	RFXANK	TAPBP	TUBB1
AK2	CD247	CYP21A2	FOXE1	GNTM	HOGA1	LHFPL5	MYH9	PCSK9	RFXPAP	TAT	UBR1
ALDH4A1	CD3D	DBT	FOXO1	GPSM2	HFO	LIG4	MYO15A	PHB	RMRP	TBLX	UNC13D
ALDH7A1	CD3E	DCLRE1C	FOXN1	GRHL2	HSD17B10	LMBRD1	MYO1A	PJVK	RNF168	TECTA	USH1C
ALDOB	CD3G	DIAPH1	G6PC1	GRHRP	HSD3B2	LOXHD1	MYO3A	POR	SECISBP2	TFRC	WAS
ALPL	CD40LG	DLG	GAA	GRXCR1	IDUA	LRTOMT	MYO6	POU4F3	SERPINC6	TG	WFS1
APOA2	CD8A	DNAJC12	GALC	GSDME	IL2RG	MALTI	MYO7A	PPM1K	SLC17A8	TH	WHRN
APOB	CDH23	DNAJC19	GALE	IGYS2	IL7R	MARVELD2	NADK2	PRDX1	SLC22A5	THRA	ZAP70

*Списъкът със съставките е избран след консултация с препоръките на Генетичния комитет към Американската колегия по акушерство и гинекология: ACOG Committee Opinion No. 778: Newborn Screening and the Role of the Obstetrician-Gynecologist. Obstet Gynecol. 2019; May;33(5):e357-e361. PMID: 31022124

Акценти

- Цялостното геномно секвениране (WGS) при новородени/деца и анализът на гени, включени RUSP, може да диагностицира лечими състояния и да подобри здравните резултати;
- WGS може да разшири анализа на гени при нови одобрени лекарства сираци;
- WGS може да диагностицира рано nelечими състояния, но които имат установени насоки за управление или наблюдение и да спаси живот;
- Дългогодишното съхраняване на данни разкрива възможност за допълнителни анализи при определяне на нови патологични гени или варианти;

Информираността е сила и предимство!

Списък на изследваните състояния

Вродени грешки в метаболизма на органични киселини:

- Изовалериановаацидемия
- Дефицит на 3-метилкротонил-КоА карбоксилаза II
- Метилмалоноваацидемия
- Метилмалоноваацидемия поради дефицит на метилмалонил-КоА мутаза
- Бета-кетотилаза дефицит
- Глутариноваацидемия, тип I
- Проиноноваацидемия
- Дефицит на холокарбоксилазнасинтетазата
- 3-хидрокси-3-метилглутаринова ацидурия

Вродени грешки в метаболизма на мастни киселини:

- Дефицитна средновеижна ацил-КоА дехидрогеназа
- Дефицит на много дълговерижна ацил-КоА дехидрогеназа
- Дефицит на дълговерижна хидроксиацил-КоА дехидрогеназа
- Трифункционален протеинодефицит
- Първичен системен дефицит на карнитин

Мултисистемни заболявания:

- Биотинидазен дефицит
- Вродена надбъбречна хиперплазия
- Вроден първичен хипотиреоидизъм
- Класическа галактоземия
- Муковисцидоза
- Болест на Помпе
- Мукополизахаридоза, тип I
- Тежък комбиниран имунодефицит
- X-свързана адренолеводистрофия

Вродени грешки в обмяната на аминокиселини:

- Класическа фенилкетонурия
- Болест на урина като кленов сироп
- Хомоцистинурия
- Цитрулинемия, тип I
- Аргининосукцининоваацидурия
- Тирозинемия, тип I

Хемоглобинопатии:

- Бета-таласемия
- Сърповидно-клетъчна анемия



Благодаря Ви за вниманието!

Лаборатория „CellGenetics“:
Генетичен екип:



Славяна Янева, PhD
Мая Атанасоска, MSc
Любомир Балабански, PhD
доц. Радослава Въжарова, PhD
д-р Ирена Брадинова, PhD
акад. Драга Тончева



Желязко Тодоров
Камелия Ценова
Даниела Мирчева



ВРЕМЕ ЛИ Е ЗА РАЗШИРЕН ПРЕДКОНЦЕПЦИОНЕН РЕПРОДУКТИВЕН СКРИНИНГ ЗА НОСИТЕЛСТВО?

Сабина Хагжугекова

Малко история

900-192 пр.н.е. - Пловдив на омаля в Египет, Мом-Павър Сент-Урс

368 пр.н.е. - Средновековие

1883 - Франсис Галтън

1901 - Позитивна евгеника

1941 - Забра на кръвосмешението

1994 - Невитиана еволюция

Стратегии при провеждане на репродуктивен генетичен скрининг

- Скрининг за конкретно генетично заболяване при позитивна фамилна история
- Скрининг за конкретно генетично заболяване с висока популяционна честота в определени етноси
- Разширен скрининг на репродуктивни двойки независимо от фамилната история или етническата принадлежност

Генетични заболявания с висока популяционна честота в определени етноси

- Болест на Tay-Sachs** - 1 от 30 е носител при евреите от рода Ашкенази
- Бета-таласемия** - Средиземноморието, Близкия изток, Африка, Централна Азия, Индийския субконтинент и Далечния изток
- Алфа-таласемия** - Близкия изток, Югоизточна Азия и някои средиземноморски страни
- Сърповидно-клетъчна анемия** - 1 от 13 от афро-американския етнос
- G-6-PD недостатъчност** - Средиземноморието, афро-американския етнос
- Муковисцидоза** - панетническо разпространение
- Спинална мускулна атрофия** - панетническо разпространение

Скрининг за болест на Tay-Sachs при евреите от рода Ашкенази

Равинерт Йосиф Ешкол Скринингова програма Dor Yehonim - "Похолението на праведните", 1985 г.

Предконцепционен репродуктивен скрининг за носителство

Защо да го правим?

- 1-2% популяционен риск за моногенно заболяване;
- Всеки човек има поне **6-8 (20)** рецесивни патогенни варианти за тежки болести;
- Носителите обикновено са **здрави**;
- Около **5%** от двойките имат мутации в идентичен ген и **25%** риск за предаване на заболяването на децата си;
- 80%** от двойките с дете с рецесивно генетично заболяване нямат фамилна анамнеза;
- 20%** от детската смъртност в развитите страни се дължат на моногенни болести.

Скринингът за носителство цели идентифицирането на репродуктивни двойки с риск за предаване на моногенно заболяване в потомството и предотвратяване раждането на болно дете.

Разширен репродуктивен скрининг за автозомно-рецесивни и X-свързани генетични заболявания

За кого е подходящ?

- Лица планиращи бременност;
- Лица с повишен риск въз основа на етническия им произход;
- Лица с фамилна анамнеза за генетично заболяване;
- Донори на яйцеклетки, сперматозоиди или ембриони;
- Лица, желаещи допълнителна информация за риска за раждане на дете с генетично заболяване;
- Бременни;

Тестване на репродуктивната двойка за автозомно-рецесивни и X-свързани болести

Автозомно-рецесивно унаследяване

Баща носител Майка носител

Здраво дете (25%) Деця-носител (50%) Болно дете (25%)

X-свързано рецесивно унаследяване

Баща Майка носител

Нормална дъщеря (25%) Нормален син (25%) Дъщеря-носител (25%) Болен син (25%)

Кои болести трябва да се изследват?

ACMG разграничава ЧЕТИРИ НИВА на скрининг.

Ниво I

- Спинална мускулна атрофия
- Муковисцидоза
- Скрининг базиран на риска

Ниво II

- ≥1/100 популяционна честота
- Вкл. **Ниво I**

Ниво III

- ≥1/200 популяционна честота
- Вкл. **Ниво II**
- X-свързани болести

Ниво IV

- <1/200 популяционна честота
- Вкл. **Ниво III**
- Генните панели варират

Ниво III – панел от 113 болести (97 автозомно-рецесивни и 16 X-свързани)

Репродуктивен генетичен скрининг за болести с късно начало

Генетичен скрининг за предразположение за фамилни ракови синдроми

- Фамилен рак на гърдата
- Наследствен колоректален карцином
 - Фамилна аденоматозна полипоза
 - Фамилен наследствен неполипозен колоректален рак

Не се препоръчват за рутинно тестване!

Генетичен скрининг за редки заболявания с късно начало

- Хорея на Хънтингтън
- Миотонична дистрофия

Genetic matching – генетично съответствие

- Важно е само дали репродуктивният партньор е носител на мутация в същия ген.
- В случай, че резултатът не покаже съответствие се избира друг донор, който е съответстващ.
- Донор, който не е подходящ за реципиент "А", ще е подходящ за реципиент "В".
- Ако имат мутации в различни гени те ще са напълно подходящи от гледна точка на генетичния риск.

Алгоритъм за контрол и превенция на генетичните заболявания

Пре- и пост-тест генетично консултиране

Откриване на носители

Предотвратяване на раждането на болно дете

ПРЕВЕНЦИЯ

- Пренатална диагноза
- IVF с PGT-M
- Донорски гамети без патогенни варианти
- Осиновяване
- Отказ от репродукция

Пилотен хетерозиготен скрининг на 104-донора на гамети в МБАЛ „Надежда“

Генни панели	47 гена	306 гена	436 гена	Общо
Брой изследвани	49	38	17	104
Позитивни	25 (51%)	29 (76%)	14 (82%)	68 (65%)
Негативни	24	9	3	36

Ключови аспекти на разширения скрининг за носителство

- Тестването не е задължително. Пациентът може да откаже, както и да поиска тест след това.
- Предимплантационният скрининг се препоръчва пред пренаталния скрининг.
- Паралелен тест на партньора, ако тестът е направен по време на бременност.
- Изследват се малка част от всички генетични заболявания.
- Скринингът не може да открие нововъзникнали мутации в плода или герминативен мозаицизм.
- Изискванията за неонатален скрининг остават непроменени.
- Кръвното родство увеличава риска от автозомно-рецесивни заболявания.
- Остатъчен риск. Отрицателният тест намалява риска за болно дете, но не го елиминира.

Пилотен хетерозиготен скрининг на 104-донора на гамети в МБАЛ „Надежда“

46 гена (49 донора) 306 гена (38 донора) 436 гена (17 донора)

CYP21A2 (вродена надбъбречна хиперплазия)
16 патогенни варианта – 1 от 7 (15%)

CFTR (муковисцидоза)
12 патогенни варианта – 1 от 9 (11%)

SMN1 (спинална мускулна атрофия)
4 патогенни варианта – 1 от 26 (3,8%)

HBB (бета таласемия)
4 патогенни варианта – 1 от 26 (3,8%)

HBA1 (алфа таласемия)
5 патогенни варианта – 1 от 20 (4,8%)

Хетерозиготен скрининг на донори на гамети/ембриони

Както всички бъдещи родители, така и тези, които разчитат на донорски гамети също искат да заченат здрави деца.

ПРЕПОРЪКИ НА АСМС


- Всички донори **би трябвало** да бъдат изследвани за носителство на мутации в **HBB** гена за бета-таласемия/хемоглобинопатии, **SMN1** гена за спинална мускулна атрофия и **CFTR** гена за муковисцидоза.
- **Препоръчва се** донорите на яйцеклетки да бъдат скринирани за носителство на чулпива Х хромозома.
- **Препоръчва се** разширен скрининг за хетерозиготно носителство на донорите. Препоръчва се репродуктивната двойка да се тества с еднакви генни панели.
- Рутинен скрининг на донорите за наследствени заболявания с късно начало (предразположение към злокачествени заболявания, болест на Хънтингтън и др.) **не се** препоръчва рутинно, но може да се проведе в определени случаи.

N.B. Задължително след медико-генетична консултация и писмено информирано съгласие

Етични аспекти на репродуктивния скрининг

- Репродуктивният скрининг е добровolen.
- Репродуктивният скрининг не цели да промени генетичния състав на цялото население.
- Осигуряване на справедлива програма за скрининг за носителство, която да бъде достъпна за всички.
- Осигуряване на финансиране на допълнителни репродуктивни интервенции и подкрепа при позитивен резултат.
- Съществуването на такава програма може да доведе до тълкуване, че животът на хората с генетични заболявания, е по-малко желан или ценен от живота на другите.

Заклучение и перспективи



- Препоръчва се 3-то ниво скрининг на всички бременни или планиращи бременност лица, независимо от тяхната етническа принадлежност.
- Паралелен тест на партньора, ако тестът е направен по време на бременност.
- Препоръчва се разширен хетерозиготен скрининг на донорите на гаметите и ембриони.
- Осигуряване на справедлива програма за скрининг за носителство, която да бъде достъпна за всички.

Take home messages

Активно трябва да се промотира хетерозиготния скрининг на репродуктивни двойки и донори на гаметите.

БЛАГОДАРЯ!



Чл. 3 Всеки има право на живот.
ВСЕОБЩА ДЕКЛАРАЦИЯ ЗА ПРАВАТА
НА ЧОВЕКА

ТЕЧНИ БИОПСИИ: ВЪЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ

Трифон Червенков,
Люгмила Ангелова

Произход



Hahn et al. *Kidney Cancer*, vol. 3, no. 1, pp. 7-13, 2019

Течна биопсия

- „Течна биопсия е всеки минимално инвазивен тест, извършен върху телесни течности (кръв, урина, слюнка), който използва детекцията на клетъчни или молекулни биомаркери за получаването на диагностична, прогностична или предиктивна информация за дадено заболяване.“

Puche-Sanz et al. *Actas Urol Esp (Engl Ed)* 2020 44(3):139-147

Молекули/биомаркери



Nature Reviews Clinical Oncology v 17, pp 523–524 (2020)

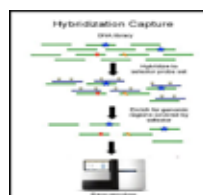
Течна биопсия

- “Какво е течна биопсия?”

Течна биопсия е проста и неинвазивна алтернатива на хирургичните биопсии, които позволява на докторите да открият набор от информация за даден тумор чрез проста кръвна проба. Следни от раковата ДНК в кръвта дава информация за това кои лечения е най-вероятно да са ефективни за дадения пациент“

<https://www.roche.com/stories/liquid-biopsy-in-oncology>

CAnCer Personalized Profiling by deep Sequencing (CAPP-Seq)



- Панел от гени (77 – 255)
- Дълбочина 10 000x
- => VAF 0.01%
- WGS 10 000x => ~200 000 USD

Течна биопсия

Основни приложения:

- ▶ Пренатален генетичен скрининг
- ▶ Прецизирана онкология

Основен субстрат за изследване:

- ▶ извън-клетъчна ДНК (cell-free DNA) в кръвна плазма

Ограничение: алелна честота и абсолютна концентрация на ctDNA

TRACERx - клонална мутантна алелна честота (MAF) на ctDNA в cfDNA:

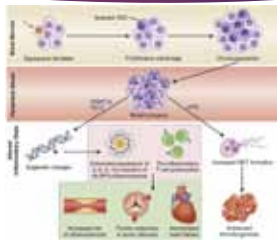
- ▶ 0.008% (0.002–0.03%) за T1b NSCLCs
- ▶ 0.1% (0.06–0.18%) за T1c NSCLCs
- ▶ 1.4% (0.62–3.1%) за T3 NSCLCs

MAF < 0.01%

- ▶ 50% of stage I, 38% of stage II и 7% of stage III NSCLCs

Nature Reviews Clinical Oncology v 17, pp 523–524 (2020)

Ограничение: Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP)



Метаболитен панел



Article
A High-Performing Plasma Metabolite Panel for Early-Stage Lung Cancer Detection

Lu Zhang¹, Jianlin Zheng¹, Rashid Ahmad¹, Cuiyu Huang², Jennifer Reid¹, Rajani Mendal¹, Andrew Makryniak^{1,3}, Daniel S. Sitar^{4,5}, Parvathi S. Tippa^{6,7}, Bram Kamjawan⁸, Philippe Imbert^{9,10}, Alessandro Russo^{11,12}, Christian D. Kellis¹³ and David S. Wishart^{1,4}

Lung Cancer Likelihood in Plasma (Lung-CLiP)

Article
Integrating genomic features for non-invasive early lung cancer detection

Integrating genomic features for non-invasive early lung cancer detection

Integrating genomic features for non-invasive early lung cancer detection

Отличителни белези на неоплазмите

- ▶ Класически
 - поддръжане на пролиферативни сигнали;
 - избягване на растежни супресори;
 - резистентност на клетъчна смърт;
 - отключване на репликативния иморталитет;
 - индуциране на ангиогенеза;
 - инвазивност и метастазизиране.
- ▶ Нови
 - препрограмиране на енергийния метаболизъм;
 - избягване на имунния отговор или имунната атака.



Източник: Hanahan D. and Weinberg R. Hallmarks of cancer: the next generation. 2011 Mar 4;144(5):646-74

Метиране на извънклетъчна ДНК

ESMO JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

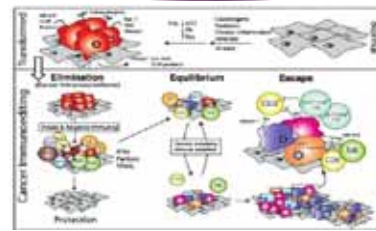
ORIGINAL ARTICLE

Sensitive and specific multi-cancer detection and localization using methylation signatures in cell-free DNA

Wu L, et al. • J Clin Oncol. 2014;32(12):1005-15. doi:10.1200/JCO.2013.53.4357

Abstract: Early cancer detection could reduce mortality and improve quality of life. We developed a sensitive and specific multi-cancer detection and localization assay using methylation signatures in cell-free DNA (cfDNA). This assay can detect and localize up to 15 different types of cancer with a sensitivity of 80% to 100% and a specificity of 99.9%. The assay can also detect and localize recurrent cancer with a sensitivity of 80% to 100% and a specificity of 99.9%. This assay can be used for early cancer detection and localization in a wide range of cancer types. It is a non-invasive, simple, and cost-effective assay. It can be used for early cancer detection and localization in a wide range of cancer types. It is a non-invasive, simple, and cost-effective assay.

Имуноредактиране (Immunoediting)



МикроРНК и СТ

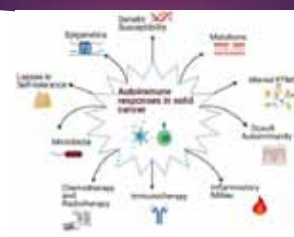
Published Ahead of Print on January 13, 2014 as 10.1200/JCO.2013.53.4357
 The latest version is at <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2013.53.4357>

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT

Clinical Utility of a Plasma-Based miRNA Signature Classifier Within Computed Tomography Lung Cancer Screening: A Correlative MILD Trial Study

Gabriella Ianni, Maria Rossi, Maria Ross, Carlo Ferris, Paolo Santini, Francesco Rossi, Luca Broggi, Daniela Carini, Michele Giammusso, Franco Frattolillo, Giuseppe Marchionni, Donatella Rossi, Carlo La Vecchia, and Ugo Pastorino

Автоимунни реакции при неоплазми



Автоантитела за ранно откриване



Благодаря за вниманието!

Заклучение

- ▶ Класическата биопсия все още е „златен стандарт“
- ▶ Тя все повече се допълва от „течни биопсии“
- ▶ Освен големи преимущества текущите методи за течни биопсии имат и значителни ограничения
- ▶ Течни биопсии, базирани на автоимунни реакции биха могли да допълнят текущите методи и да послужат за ранно откриване на неоплазмите в бъдеще

НАУЧНА СЕСИЯ „РЕДКИ БОЛЕСТИ В ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ, КАРДИОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ“

- ▶ **Чернодробно засягане при болест на Уилсън и порфирии**
К. Антонов
- ▶ **Резултати от скринингова програма за транстиретинова сърдечна амилоидоза**
М. Господинова
- ▶ **Нови възможности за лечение на някои левкодистрофии**
И. Пачева

ЧЕРНОДРОБНО ЗАСЯГАНЕ ПРИ БОЛЕСТ НА УИЛСЪН И ПОРФИРИИ

Красимир Антонов

Множество мутации всред *WD* гена

- Точковите мутации са най-чести.
- По-малко от половината от тях имат клинично значение.
- Мутацията His1069Gln е най-честата при пациентите с *WD* и европейски произход (15% - 25%).

Болезт на Уилсон (*WD*)

- Фамилен синдром на **lenticular degeneration** свързан с цироза (1912).
- Разкриване на метаболизма на *медта*, при който излишък от мед се натрупва в черния дроб, централната нервна система и в други тъкани (1948).

Патогенеза на *WD*

- Съдържанието на мед в тялото нормално се регулира чрез билиарна екскреция.
- Продуктът на *WD* гена е отговорен за транспортирането на медта от хепатоцитите в билиарната система.
- Тази функция е нарушена при пациентите с *WD*.
- Инкорпорирането на медта в ceruloplasmin също е нарушено.

WD е автозомно рецесивно заболяване

- Честота сред населението – 1 на 30 000.
- Генна честота 0,3% - 0,7%.
- Хетерозиготно носителство - 1 на 90.
- Засяга еднакво мъжете и жените.
- Среща се при всички раси.

Натрупване на излишна мед в тъканите

- Черен дроб.
- Мозък – невропсихиатрични симптоми.
- Корнея – пръстен на Kayser-Fleischer.
- Стави, бъбреци, сърце, панкреас.
- Увреждането на тъканите е причинено от наличието на свободни радикали, изчерпването на glutathione в клетките и оксидативният стрес.

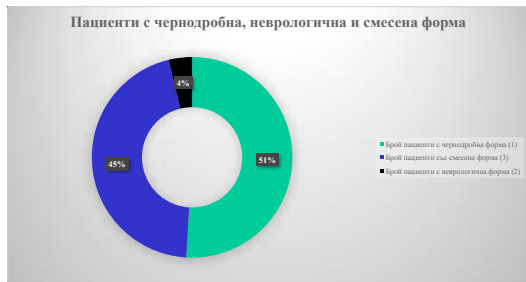
Гена на Wilson disease

- ATP7B гена е разположен в chromosome 13.
- Експресиран основно в черен дроб, бъбреци и плацента.
- Генетичният продукт (транспортър) на adenosine triphosphatase 7B гена пренася медта от черния дроб в жлъчката и я инкорпорира в ceruloplasmin.

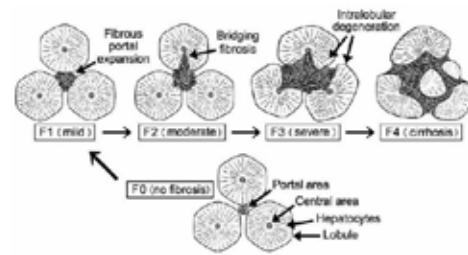
Клинична изява на *WD*

- Клиничните симптоми рядко се изявяват преди 5 годишна възраст.
- Възрастта на чернодробните симптоми е от 10 до 14 години.
- Възрастта на неврологичните симптоми е от 5 до 22 години.
- *WD* рядко се наблюдава след 40 години.

Клинични изяви на WD при 54 пациенти, диагностицирани и лекувани в УМБАЛ "Свети Ив. Рилски" - София



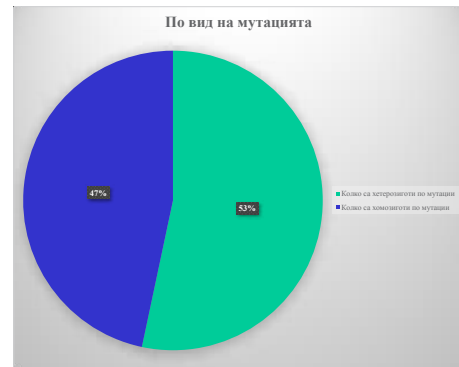
Фиброза – степени по METAVIR score system



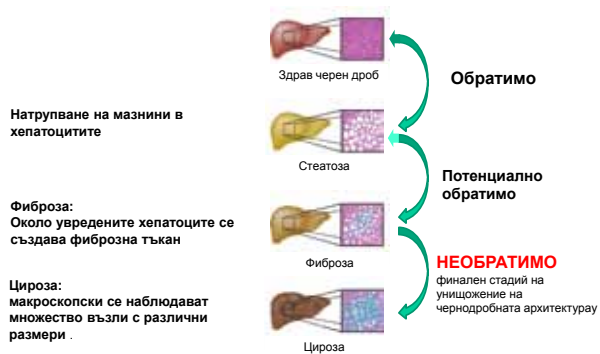
Чернодробна болест при WD

- Асимптоматична хепатомегалия
- Изолирана спленомегалия
- Постоянно повишени серумни аминотрансферази
- Чернодробна стеатоза
- Остър хепатит
- Хроничен хепатит наподобяващ аутоимунен
- Чернодробна цирроза
- Фулминантна чернодробна недостатъчност

WD пациенти с чернодробна цирроза



Стадий на чернодробно увреждане



Rockley & Friedman. Hepatic Fibrosis and cirrhosis. Section I Pathophysiology of the Liver. 2006. In Zakim and Boyer's Hepatology (Fifth Edition). Edited by Thomas D. Boyer, MD, Teresa L. Wright, MD, and Michael P. Manns, MD.

Асцит



Степен II варици



Степен III варици



Диагноза на WD

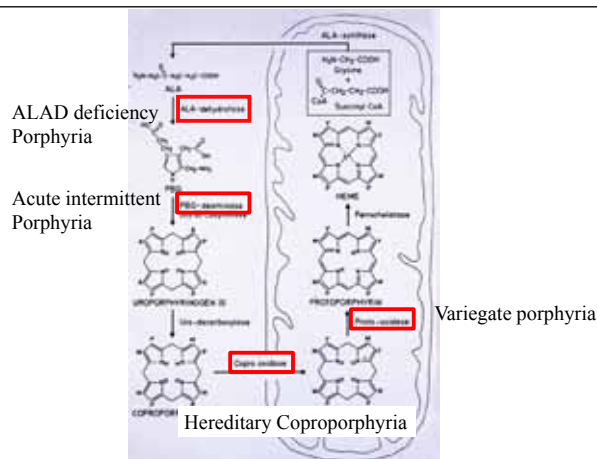
- Slit-лампово изследване на очите.
- Ниво на Ceruloplasmin <200 mg/L в 85% от случаите.
- Серумна мед < 11 $\mu\text{mol/L}$
- Мед в 24 часова урина > 1,6 μmol при 65% от WD.
- Натоварване с Penicillamine (500 mg 12 h. x 2) > 25 $\mu\text{mol/24h}$ уринна мед при 90% от WD.
- Чернодробна концентрация на мед > 250 $\mu\text{g/g}$ сухо тегло.
- Генетично тестване.

Патогенеза на АНР

- **Хеме** е жизнено необходим за човешкото тяло и е отговорен за метаболизирането на медикаменти и други субстанции.
- АНР се появява, когато има проблем с продукцията на хеме в черния дроб. Няколко токсини, наречени **porphobilinogen (PBG)** и **aminolevulinic киселина (ALA)** се натрупват в черния дроб и циркулират в кръвта. ALA и PBG се свързват с болезните пристъпи, както и с други прояви на болестта при пациентите с АНР.

Лечение

- Мед-chelating агенти
 - Penicillamine 20 mg/ kg/ дневно + Pyridoxine 25 mg/ дневно
 - Trientine - max 1 600 mg/ дневно
- Zinc acetate (Galzin) 150 mg/ дневно
- Лечение на усложненията на цирозата
- Чернодробна трансплантация



Остра чернодробна порфирия (Acute Hepatic Porphyria)

- **Порфирията** се отнася към група от заболявания, които засягат по-малко от 200 000 хора в света.
- **Острата чернодробна порфирия (АНР)** спада към семейство от редки генетични заболявания, характеризирани се с потенциално животно-застрашаващи пристъпи и, за някои болни, хронична болка и други симптоми, пречещи на възможността им за нормален живот.

Симптоми на АНР

- Гадене и повръщане
- Диария или запек (воднисти изпражнения или затруднена чревна перисталтика)
- Болка в гърба или гърдите
- Мускулна слабост
- Умора
- Сърцебиене
- Схвачане
- Тревожност и/или депресия
- Обърканост
- Кожни мехури (само при VP и НСР)
- **Стеатоза на черния дроб**

Остри чернодробни порфирии (Acute hepatic porphyrias)

ALAD Deficiency Porphyria (ADP)

Acute intermittent porphyria (AIP) – до 80% от всички случаи на АНР

Variegate porphyria (VP)

Hereditary Coproporphyria (HCP)

Диагностициране на АНР

- Винаги пръв е биохимичният анализ.
- Следва DNA анализът за намиране на мутации в гена.

Червена урина

Червено - кафява урина, цвят след известен период от време. Без кръв.

Всички пациенти с остра атака на Остра чернодробна порфирия (АНР) имат увеличен **u-PBG** в урината.

Диференциална диагноза между различните АНР

	Urine	Faeces	Plasma fluoresc.
AIP	PBG	(uro)	615-620
VP	PBG	<u>Proto</u> >copro CoproIII/CoproI > 1.4	624-627
HCP	PBG	<u>Copro</u> >proto CoproIII/CoproI > 1.4	615-620



- Гръзкото наименование на мидата (*murex brandaris*) var porphyria е дало наименованието на болестта.

Лечение

- Няма специфично лечение на АНР.
- Медикаменти намаляващи или третиращи пристъпи на АНР.
- Болко-успокояващи.
- Глюкозни разтвори за i.v. приложение
- Хоспитализация за овладяване на дехидратация, халюцинации, парализи и затруднено дишане.

Acute hepatic porphyrias - Проби

Урина: PBG (и общи porphyrins)
Увеличени PBG – acute hepatic porphyria

Фецес: HPLChromatography за разграничаване м/у copro III от coproI.

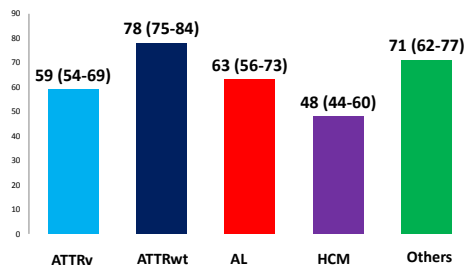
Плазма: Fluorescence с чувствителен photomultiplier за червена светлина (excitasion at 400nm) за разграничаване на различните **acute hepatic porphyrias**

Благодаря за вниманието!

Критерии за включване

- Мъже > 65 год. и жени > 70 год.
- СНзФИ или СНрФИ при недилатирана ЛК
- ЛК хипертрофия ≥ 12 мм
- Независимо от възрастта при съмнение за наследствена АТТР-КМ

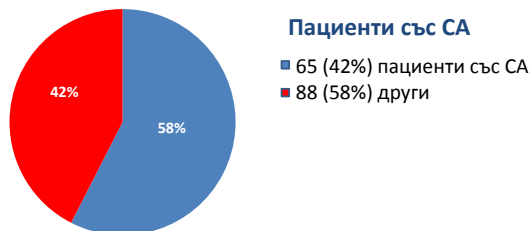
Средна възраст на пациентите (y, median)



Методи

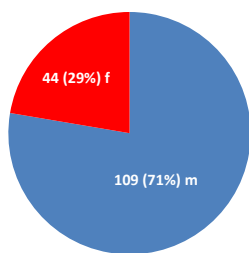
- Анамнеза (вкл. фамилна)
- Физикално изследване
- ЕКГ
- Ехокардиография
- ^{99m}Tc РУР костна сцинтиграфия
- Имуноелектрофореза с имунофиксация на серум и урина, FLC
- ЕМБ при показания с хистология и типизиране на амилоида

Резултати



Резултати - май 2021-август 2023

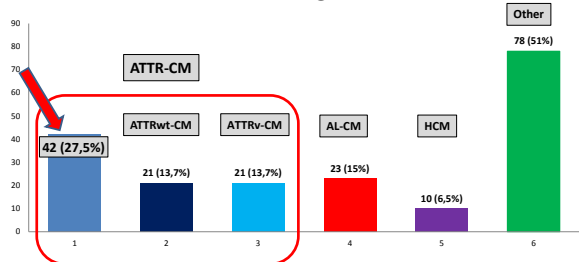
Включени са 153 пациенти
Средна възраст 68 ± 12 год
109 мъже и 44 жени



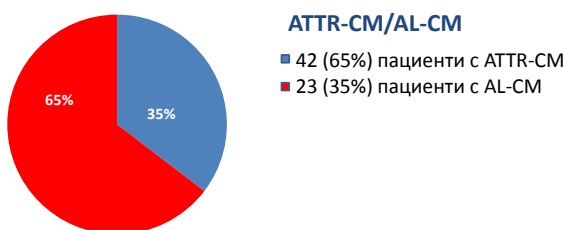
Резултати



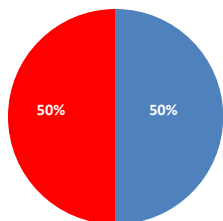
Резултати от кардиологичен скрининг за АТТР-КМ



Резултати



Резултати



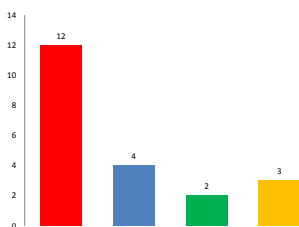
ATTRv-CM/ATTRwt-CM

- 21 (50%) пациенти с ATTRv-CM
- 21 (50%) пациенти с ATTRwt-CM

Резултати

	All	ATTRv-CM	ATTRwt-CM	AL-CM	HCM	AX
Септум, mm [median, (IQR)]	15,5 (14-19)	19 (16-20)	15 (14-16)	16 (14-19)	22 (20-23)	14 (12-16)
NT-proBNP ng/ml [median, (IQR)]		3078 (2467-7678)	1472 (790-2556)	9710 (5135-25230)		1106 (181-2826)

Диагностицирани мутации



- Glu89Gln при 12 пациенти
- Val30Met при 4 пациенти
- Ser77Phe при 2 пациент
- Glu54Leu при 3 пациенти

Проследяване на пациенти със СА

- Починали 13 (20%)пациенти
- 7 (30%) с AL-CM
- 5 (21%) с ATTRwt-CM
- 1 (5%) с ATTRv-CM

Резултати

	All	ATTRv-CM	ATTRwt-CM	AL-CM	HCM	AX
Септум, mm [median, (IQR)]	15,5 (14-19)	19 (16-20)	15 (14-16)	16 (14-19)	22 (20-23)	14 (12-16)
NT-proBNP ng/ml [median, (IQR)]		3078 (2467-7678)	1472 (790-2556)	9710 (5135-25230)		1106 (181-2826)

Заклучение

- ATTR-CM е по-честа от AL-CM в изследваната група пациенти
- Относително по-високата честота на ATTRv-CM в сравнение с ATTRwt-CM може да се обясни с наличие на ендемичен район в България, както и недостатъчна информираност и неразпознаване на ATTRwt-CM
- Активният скрининг е предпоставка за по-ранна диагноза и своевременно лечение

НОВИ ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА НЯКОИ ЛЕВКОДИСТРОФИИ

Илияна Пачева

ДЕФИНИЦИЯ НА ЛЕВКОДИСТРОФИИ

- Терминът „**левкодистрофия**“ е използван за първи път през 1928г. за метакроматичната левкодистрофия и въведен за дефиниране на наследствени, прогресивни заболявания, характеризиращи се с дегенерация на бялото вещество.
- Първият доклад за фамилно разстройство на бялото вещество датира от повече от век, когато Pelizaeus и Merzbacher поотделно описват фамилната поява на хронична прогресивна „**дифузна склероза**“ (различна от вече признатата „множествена склероза“) с липса на миелин и склеротични промени в бялото вещество.

2

ЛЕВКОДИСТРОФИИ

- През 80-те години на ХХ век, левкодистрофиите се считат за генетични, прогресивни заболявания, засягащи предимно миелина, директно или чрез олигодендроцитите.
- Скоро след това ЯМР се използва като основен инструмент за диагностициране на левкодистрофии.
- През последните две десетилетия бяха идентифицирани множество генни дефекти.
- Разпространеност около 25/100000
- Съвременна класификация - патогенетична

3

ЛЕВКОДИСТРОФИИ

Болест	Предаване/ локус	Ензимен дефицит	MPT/ликвор/EMG /метаболит
Метахроматична левкодистрофия (Лизозомна болест)	AP 22q13.31 ARSA ген	↓ Арилсулфата за А	•Обширна демиелинизация •↑ ликворен протеин •Полиневропатия
Болест на Krabbe (Глобид-оклетъчна левкодистрофия)	AP 14q21-q31 GALC ген	↓ β –галакто-цереброзидаза	•Обширна подкорова демиелинизация •↑ ликворен протеин •Полиневропатия
Х-свързана адрено левкодистрофия (пероксизомна болест)	Xq28 ABCD1 ген	↓ VLCFA-Co синтетаза	•Обширна демиелинизация окципито- париетална •↑ VLCFAs (C22-30)
Болест на Canavan	AP 17p13	↓ N-аспарто-енилаза	•Дифузна хипомиелинизация, оток, късна атрофия •↑ N-ацетиласпартат във урина, ликвор

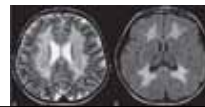
Approved ATMPs 2009-2022



- Одобрените от FDA векторно-базирани генни терапии с адено-асоцииран вирус (AAV) предоставиха нови възможности за пациентите с наследствени заболявания.
- Въпреки това, потенциалът пациентите да имат имуен отговор към AAV вектори може да повлияе отрицателно на ефикасността на тези терапии.

ЛЕВКОДИСТРОФИИ С ДЕМИЕЛИНИЗАЦИЯ

- **Метахроматичната левкодистрофия (MLD)** е рядко / 1:100 000/ и смъртоносно генетично AP лизозомно заболяване, дължащо се на мутации на ARSA ген, водещи до дефицит на ензима арилсулфатаза А - натрупване на сулфати в централната и периферната нервна система, което води до демиелинизация.
- Настъпва регрес в нервно-психическото развитие, загуба на двигателни и когнитивни умения, пирамидна симптоматика, невропатия и епилептични пристъпи.
- Губят способността си да се движат, говорят, преглъщат и зрение.
- Няколко форми –късна инфантилна, ранна ювенилна, късна ювенилна и адултна форма. При ранна инфантилна форма половината от пациентите умират в рамките на пет години от прогреса на симптомите. Най-честа е късна инфантилна с начало 6- 30 месечна възраст.
- Диагнозата се поставя с ензимно изследване в кръв и генетичен тест.



7

ВЪЗМОЖНО ЛИ Е ЛЕЧЕНИЕ ПРИ МЕТАХРОМАТИЧНА ЛЕВКОДИСТРОФИЯ /MLD/

- Различни терапевтични стратегии са разработени и проучени в животински модели, а някои са преминали към клинични изпитвания при пациенти с MLD.
- Ензимната заместителна терапия, прилагана интравенозно, не е ефективна поради неспособността на ензима да премине през кръвно-мозъчната бариера.
- От 2020 г. в ЕС има одобрено лечение, което може да забави заболяването, ако се приложи рано
- Генната терапия, базирана на генетична модификация на автоложни хематопоетични стволови клетки за експресия или свръхекспресия на ензима ASA е обещаваща опция.
- Животоспасяващата генна терапия действа чрез премахване на стволовите клетки на детето и замяна на дефектния ген, който причинява MLD, преди повторно инжектиране на третирани клетки в пациента.

Миелинови нарушения	Други
Хипомиелинизация	Астроцитопатии
Болест на Pelizaeus-Merzbacher	Болест на Александър
Периферна невропатия, централна хипомиелинизация, Waardenburg-Hirschsprung	Мегаленцефална левкоенцефалопатия със субкортикални кисти
Демиелинизация	Левкоенцефалопатия с изчезващо бяло вещество
Метахроматична левкодистрофия	Микроглиопатии
Дефицит на множествена сулфатаза	a. <i>Нарушения, свързани с CSF1R</i>
Глобидоклетъчна левкодистрофия (болест на Krabbe)	Наследствена дифузна левкоенцефалопатия със сферонди
Х-свързана адренолевкодистрофия	b. Болест на Nasu-Hakola
Вакуолизация на миелин	Левко-васкулопатии
Митохондриални заболявания с левкоенцефалопатия	Церебрална AD артериопатия с подкорови инфаркти и левкоенцефалопатия
Болест на Канаван	Церебрална амилоидна ангиопатия
Синдром на Aicardi-Goutières и варианти	Левкоенцефалопатия с калцификации и кисти

ГЕННА ТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАХРОМАТИЧНА ЛЕВКОДИСТРОФИЯ /MLD/

- Atidarsagene autotemcel е одобрен в Европа от EMA и в Обединеното кралство с марката Libmeldy за лечение на пациенти с метакроматична левкодистрофия.
- Libmeldy (автоложна, обогатена с CD34+ клетки популация хемопоетични стволови и прогениторни клетки, /извлечени от костния мозък или кръв на пациента, които са модифицирани така - трансдуцирани ex vivo чрез лентивирусен вектор, кодиращ гена на човешка арилсулфатаза А , т.е. съдържат копие на гена за синтез на ARSA и които могат да се делат и да произвеждат други видове кръвни клетки/).
- Това е ex vivo генна терапия – HSC клетки се отстраняват от пациента и след това се модифицират с работното копие на гена, след това се връщат в тялото.
- Това лечение има за цел да бъде еднократно и да спре прогресията на заболяването.
- За тази процедура е необходима химиотерапия за потискане на костния мозък, за да се направи място за модифицираните HSC.
- Използването на автоложни HSC минимизира риска от усложнения на имунната система, които могат да възникнат при донорски трансплантации.

9

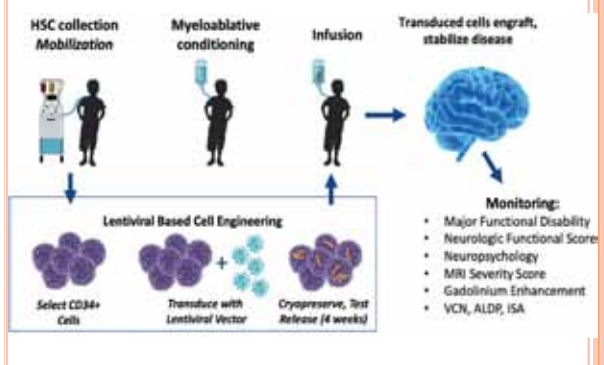
ЦЕРЕБРАЛНА АДРЕНОЛЕВКОДИСТРОФИЯ / CALD/

- CALD е рядко X свързано заболяване, 6-10 на 100 000 живородени.
- Дефект в ген *ABCD1*, кодиращ ALDP (адренолеводистрофичен протеин).
- ALDP е необходим за разграждането на мастните вещества -много дълговерижни мастни киселини (VLCFA) и те се натрупват в клетките на мозъка - възпаление и разрушаване на миелина.
- В около 40% от случаите се проявява в детството и в около 50% има фатален край до 5 години.
- Клиника: зрителни нарушения – кортикална слепота, атаксия, пирамидна симптоматика при момчета
- Лесна Дг – МРТ и лабораторна - увеличени VLCFA



13

ЛЕНТИВИРУСНА ГЕННА ТЕРАПИЯ ЗА ЛЕВКОДИСТРОФИИ



14

ОДОБРЕНА ТЕРАПИЯ ОТ FDA ЗА ЦЕРЕБРАЛНА АДРЕНОЛЕВКОДИСТРОФИЯ / CALD/

- ALD - X рецесивно заболяване
- SKYSONA е одобрена от FDA генна терапия за момчета на възраст 4 – 17 години с ранна активна CALD.
- Забавя прогресията на заболяването
- Аналогична на МЛД генна терапия (автоложна, обогатена с CD34+ клетки популация хемопоетични стволови и прогениторни клетки, /извлечени от костния мозък или кръв на пациента, които са модифицирани така - трансдуцирани ex vivo чрез лентивирусен вектор, кодиращ нормален ген ABCD1).
- AAN препоръчва ало-HSCT като стандартно лечение за CALD, което може да спре прогресия на заболяването.
- Генетично трансдуцирана автоложна трансплантация на стволови клетки (т.е. генна терапия) трябва да се обмисли, при момчета, за които липсва ало-HSCT донор.

Ashish O et al.(2022) Treatment of cerebral adrenoleukodystrophy: allogeneic transplantation and lentiviral gene therapy. Expert Opinion on Biological Therapy, 22:9, 1151-1162

14

ГЕННА ТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАХРОМАТИЧНА ЛЕВКОДИСТРОФИЯ /MLD/

- Libmeldy /Atidarsagene autotemcel /
- Трансплантацията на HSCT от костен мозък или кръв от пълна връв осигурява моноцити, които са в състояние да преминат през кръвно-мозъчната бариера, да се диференцират в макрофаги и да доставят ASA до клетките на ЦНС, за да коригират ензимния дефицит.
- Подмяната на нервната тъкан обаче е бавна, което прави HSCT неефективна за явно симптоматични пациенти и за тези с най-бързо прогресиращи форми с инфантилно начало.

Прилага се:

- при деца с късна инфантилна или ранна ювенилна форма на заболяването, които все още не са развили симптоми;
- при деца с ранна ювенилна форма на МЛД, които имат начални симптоми, но ходят самостоятелно и при които все още не се е развило влошаване на умственото състояние.
- Предлага се МЛД да бъде добавена към неонаталния скрининг

11

Toddler becomes first child to receive gene therapy for fatal disorder on the NHS *BMJ* 2023; 380 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n370>

ОДОБРЕНА ТЕРАПИЯ ОТ FDA ЗА ЦЕРЕБРАЛНА АДРЕНОЛЕВКОДИСТРОФИЯ / CALD/

- Leriglitazone е получил статут на лекарство сирак за X-ALD от FDA и EMA за мъже над 18г.
- Leriglitazone (Minorex Therapeutics), перорален препарат – селективен проникващ в мозъка пероксизомен пролиферативен рецепторен PRAP γ агонист. Модулира пътища, водещи до митохондриална дисфункция, оксидативен стрес, невровъзпаление, демиелинизация и аксонална дегенерация.
- Основното проучване ADVANCE на Minorex, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, проведено в Европа и Съединените щати при 116 пациенти.
- ADVANCE е насочено към възрастни пациенти от мъжки пол с X-ALD. leriglitazone намалява прогресията на церебралните лезии, както и прогресията на симптомите на миелопатия.

American Society of Gene and Cell Therapy (ASGCT) 2023 Annual Meeting. May 16-20, 2023

15

ГЕННА ТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАХРОМАТИЧНА ЛЕВКОДИСТРОФИЯ /MLD/

- Предстои одобряване на терапията от FDA.
- Резултати от две проспективни нерандомизирани клинични проучвания на 30 деца с МЛД
- девет пациенти, лекувани по програми за разширен достъп.
- При клинични изпитвания atidarsagene autotemcel запазва двигателната функция и когнитивното развитие при повечето пациенти с проследяване до 12 години, и сравнени с кохорта от 49 пациенти, които не са получили лечение / с естествен ход на болестта/.
- atidarsagene autotemcel се понася добре, без свързани с лечението сериозни нежелани събития или смъртни случаи.

12

ОДОБРЕНА ТЕРАПИЯ ОТ FDA ЗА ЦЕРЕБРАЛНА АДРЕНОЛЕВКОДИСТРОФИЯ / CALD/

- Leriglitazone е получил статут на лекарство сирак за X-ALD от FDA и EMA
- В детска възраст междинни резултати от фаза 2 отворено NEXUS (NCT04528706), 96-седмично проучване на лериглитазон
- 17 момчета, включени на възраст между 2 и 12 години с CALD със или без гадолиний-усилващи лезии, са получавали перорален лериглитазон веднъж дневно.
- всички пациенти са клинично стабилни и МРТ доказано спиране на заболяването или стабилизиране на растежа на лезията след 24 седмици лечение
- Ефект чрез МРТ и биомаркери - матриксната металопотеиназа-9, неврофиламенти

American Society of Gene and Cell Therapy (ASGCT) 2023 Annual Meeting. May 16-20, 2023

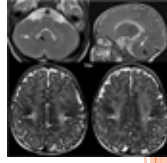
16

ЛЕВКОДИСТРОФИЯ НА КРАББЕ - ГЛОБОДНОКЛЕТЪЧНА ЛЕВКОДИСТРОФИЯ

Болестта на Krabbe (KD) е рядко AP заболяване към групата на сфинголипидозите, дължащо се на мутации в *GALC* гена, водещи до дефицит на ензима β-галактоцереброзидаза.

Най-чести:

- Ранна инфантилна форма с начало преди 6м – около 60%
- Късна инфантилна - 6-12 месечна възраст



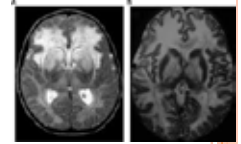
Характерен белег на заболяването е демиелинизацията на ЦНС и ПНС.

- ✓ Възбуда, раздразнителност, « startle » реакция
- ✓ Нарушение в двигателността, развитие на пирамидна симптоматика
- ✓ Регрес в НПП
- ✓ ЯМР данни
- ✓ Ензимна диагностика

17

ЛЕВКОДИСТРОФИЯ НА CANAVAN

AP заболяване



- Неонаталната форма е най-честата. Типичните признаци включват летаргия, апатия, слаб плач и сукане, липса на контрол на главата, мегаленцефалия. Мускулната хипотония прогресира до спастичност и тонични екстензорни спазми, псевдобулбарна парализа, гърчове, настъпва слепота и никакво развитие след 6-месечна възраст.
- Дг – лабораторна / завишен NAA/ и образна – МРТ и МР спектроскопия
- Възможна пренаталната диагностика чрез измерване на нивата на NAA
- Генетична Дг

21

Клинични проучвания за лечение на левкодистрофия на Краббе

- Понастоящем стандартът за грижа е трансплантация, когато децата са асимптоматични – ако пациентът има брат или сестра като индексен случай. Тогава следващото дете /пациент/ се диагностицира и през първите 30 дни от живота то се лекува с трансплантация на хемопоеитични стволови клетки, обикновено UCBT.
- Това е стандартът на грижа вече 17 години. За съжаление, при проследяване на тези деца до юношеска възраст те могат да развият невропатия от демиелинизация.
- Мария Есколар, MD, главен медицински директор на Forge Biologics, наскоро представи в Годишна среща на Американското дружество по гена и клетъчна терапия (ASGCT) 2023 /American Society of Gene and Cell Therapy (ASGCT) 2023 Annual Meeting, May 16-20, 2023/

18

Клинични проучвания за лечение на левкодистрофия на Краббе

- данни от фаза 1/2 клинично изпитване RESKUE на компанията (NCT04693598), оценяващо FBX-101, изследвана гена терапия, базирана на AAV вектор, предназначена за лечение на болестта на Krabbe
- Пациентът е бил подложен на миелоаблация чрез химиотерапия при трансплантация на стволови клетки и след това се прилага FBX-101 с AAVrh.10-hGALC вектор, за да се избегне имунната реакция срещу вирусния вектор.
- Проследяване / около година/ показва, че пациентите продължават да имат подобрена миелинизация и подобрена двигателна функция. Пациентите ходят самостоятелно, докато по-малко от 10% от пациентите, които са само трансплантирани и не получават гена терапия, постигат това.
- Данните от биомаркери - ензимът GALC се повишава повече от 170 пъти и психозинът се нормализира.
- Изглежда потенциално много ефективно лечение на болестта на Krabbe.
- Трябва да се продължи изследването и да се уверим, че безопасността и ефикасността продължават да бъдат толкова добри, колкото са в момента.
- Заболяването да влезе в неонатален скрининг

19

ЛЕВКОДИСТРОФИЯ НА CANAVAN

- Левкодистрофия на Канаван е бързо прогресиращо, рядко AP неврологично заболяване, което засяга децата от раждането им и няма възможности за лечение освен поддържаща грижа.
- Причинява се от мутация в гена ASPA, водеща до дефицит на ензима аспартоацилаза и натрупване на N-ацетиласпаргат (NAA) в мозъка. Смята се, че NAA причинява олигодендротична дисфункция, последващи спонгиозни промени и дегенерация на миелина във фосфолипидния слой на аксоните.
- Едно от най-разпространените дегенеративни церебрални заболявания в ранна детска възраст. Често засяга еврейте ашкенази - разпространение, вариращо от 1:6000 до 1:14 000

20

Клинични проучвания за гена терапия при левкодистрофия на Canavan

- **Гена терапия gAAV-Olig001-ASPA за лечение на деца с типична болест на Канаван (CAN-GT)**
- gAAV-Olig001-ASPA е първата гена терапия, предназначена да се насочи към олигодендротите, които са критични за миелинизацията и развитието на мозъка.
- Проучването е фаза 1/2 за първи път при хора, след невхирургично приложение на единична доза gAAV-Olig001-ASPA интрацеребровентрикуларно при до 24 деца с болестта на Canavan.
- Пациенти с диагноза типична болест на Canavan, които отговарят на всички критерии за допустимост / генетично доказана, могат да бъдат включени в това отворено, последователно кохортно проучване на единична доза gAAV-Olig001-ASPA.
- Положителни данни от шестима участници, включени в CAN aspire /NCT04998396/ в неговото клинично изпитване Фаза 1/2 на BVP-812, Aspa Therapeutics, филиал на BridgeBio / интравенозна (IV) аденоасоцирана вирусна гена терапия серотип 9 (AAV9) за лечение на болестта на Canavan/.

22

Клинично проучване за лечение на левкодистрофия на Canavan - CAN aspire /NCT04998396/ -към 23 март 2023 г. констатациите от процеса включват:

- Продължителността на проследяването на отделните участници варира от 1 до 15 месеца след лечението
- Бързо и трайно намаляване на нивата на NAA, ключов химичен маркер, повишен при деца с болест на Canavan в цереброспиналната течност (CSF), в урината и в мозъка (чрез магнитно-резонансна спектроскопия)
- ЯМР сканирането показва наличието на подобрена миелинизация в мозъчния ствол и малкия мозък на всички участници
- Нито един от участниците не е загубил функция и има постепенни подобрения в постигането на етапи на НП развитие
- Подобрение в двигателните функции в различна степен при всички участници, които са били оценени след лечението, включително един участник, който е развил способността да ходи с помощно средство за придвижване
- BVP-812 като цяло се понася добре до момента, с профил на безопасност, съответстващ на други системно прилагани AAV9 гена терапии

23

Клинично проучване за лечение на левкодистрофия на Canavan - CAN aspire /NCT04998396/

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04998396>

Критерии за включване:

- Максималната възраст за включване е 30 месеца.
- Участникът има стабилно здравословно състояние според мнението на изследователя и както е потвърдено от медицинска история и лабораторни изследвания, без остри или хронични хематологични, бъбречни, чернодробни, имунологични или неврологични заболявания (различни от болестта на Canavan).
- Участникът има биохимична, генетична и клинична диагноза на болестта на Канаван:
 - Повишена NAA в урината и
 - Биалелна мутация на гена ASPA, определена при скрининга или документирана в медицинската история на участника.
 - Активни клинични признаци на болест на Канаван
- Критерии за изключване:
 - Положителни тестове за общи анти-AAV9 антитела чрез ELISA.
 - Гена терапия или друга терапия преди това (включително ваксини), включваща AAV.
 - Участникът получава висока доза терапия с имуносупресори.
 - Участникът има значително прогресиране на болестта на Canavan, характеризираща се като:
 - Наличие на продължителна/постоянна децеребрална или декортикатна поза
 - Повтарящ се епилептичен статус или
 - Резистентни епилептични пристъпи, които не се повлияват при прием на 3 или повече антиепилептични лекарства

24

ПОЛЗА И РИСК ОТ ПРЕДЛАГАНАТА ГЕННА ТЕРАПИЯ – ВЪПРОС НА БЪДЕЩЕТО

- Стабилизиране, но не излекуване на заболяване
- Недостатък – индикация при **пресимптомни пациенти**
- Недостатък - много висока цена
- Необходимост от неонатален скрининг

- Рискове от миелоаблацията
- Възможни усложнения миелодиспластичен синдром или малигнено заболяване след генна терапия с автоложни хематопоеични клетки

25

БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО



27

В ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Осигуряване на възможност за прилагане на утвърдена нова терапия при пациенти с посочените левкодистрофии или за включване в клинични проучвания при желание на родителите.
- Необходимост от бърза генетична диагноза.
- Обмисляне на неонатален скрининг за левкодистрофии с приета от ЕМА терапия.
- Информираност за клинични проучвания <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=leukodystrophy>
- Надежда за други видове терапии като Leriglitazone - селективен PPAR гама агонист

НАУЧНИ ДОКЛАДИ – I ЧАСТ

- ▶ **Диастематомиелия: Сравнителен анализ на два клинични случая.**
Велчев В., Илиев Б., Петров П., Енчев Я., Ильов И., Пенчев П.
- ▶ **Генотип на майката и прееклампсия, IUGR и гестационен диабет.**
Кироваков З., Пенчев П.
- ▶ **Пътят към възстановяване: Разкриване на феномена на регресията на дисковата херния.**
Ильов И., Васви Е., Петров П., Велчев В., Пенчев П.
- ▶ **Спинален епидурален хематом маскиран като екстрадурален тумор: доклад на клиничен случай и преглед на литературата.**
Пенчев П., Петров П., Велчев В., Ильов И., Васви Е.
- ▶ **Случай на хронична хипокалциемия с тежка мултиорганна увреда при възможен псевдохипопаратиреоидизъм.**
Ганева С., Божинов С., Атанасова Р., Китова Н., Първанова Д.
- ▶ **Медики – социални аспекти и сестрински грижи при пациенти с болест на Хънтингтън – описание на клиничен случай.**
Симеонова А., Станойкова С.
- ▶ **Специални сестрински грижи за пациенти с Myasthenia gravis pseudoparalytica – описание на клиничен случай.**
Илиева Н., Симеонова А.
- ▶ **Детекция на патологични вътрешни микроделеции чрез цялостно геномно секвениране в диагностичната практика.**
Балабански Л., Атанасоска М., Янева Стайкова С., Брадинова И., Авджиева-Тзавелла Д., Мирчева Д., Въжарова Р., Тончева Д.

ДИАСТЕМАТОМИЕЛИЯ: СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА ДВА КЛИНИЧНИ СЛУЧАЯ

**Владислав Велчев, Богомил Илиев,
Петър-Преслав Петров, Явор Енчев,
Илко Ильов, Пламен Пенчев**

**ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ**

Диастематомиелия – рядко при възрастни	Неспецифични неврологични симптоми	Лечението на пациенти без неврологичен дефицит – физиотерапия и проследяване.
Възможна е костна или хрущялна преграда между хемикордите, при което е необходима операция.	Лумбодорзална болка, изтръпване и мускулна хипертония на долния крайник	Цел: да се облекчи болката на пациента.

**ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
ВЪВЕДЕНИЕ**

- Анатомично представяне: **надлъжно разделение на гръбначния мозък на нивото на няколко прешлена.**
- Клинична картина: сколиоза, мускулно-скелетна асиметрия, слабост в краката, петна по кожата на гърба
- Неврологичен дефицит: неопределен
- Честота: 2-4 на 1000 новородени



**ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диастематомиелията е рядко вродено заболяване на гръбначния мозък, което причинява двигателни и сензорни **неврологични нарушения.**

При случаи в зряла възраст без неврологичен дефицит **физиотерапията** е ефективен метод за **временно облекчаване** на клиничните прояви.

Необходими са **контролни прегледи**, за да се избегнат неврологични усложнения.

Ако терапията не оказва ефект и симптомите се възобновят, е необходима **операция.**

**ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

❖ Пациент 1: 17-годишен мъж с тортиколис и болки във врата.



ЯМР на диастематомиелия в С1-С3 сегменти на гръбначния мозък.

❖ Пациент 2: 25-годишна жена с болки в гърба при натоварване.



ЯМР на диастематомиелия в L4-L5 и L5-S1 сегменти на гръбначния мозък.

➤ Поради липсата на неврологичен дефицит и добрия неврологичен статус са назначени **физиотерапия и проследяване в продължителност 1 година.**

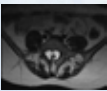
**ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!**




"Неврологика"
Български студентски клуб по неврология

**ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
РЕЗУЛТАТИ**

Поради добрия неврологичен статус, лечението не изисква оперативна намеса.

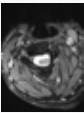


Физиотерапията повлиява положително.



Болките на пациентите са намалели значително.

При усложнения и възстановяване на неврологични проблеми е необходима операция.



ПЪТЯТ КЪМ ВЪЗСТАНОВЯВАНЕ: РАЗКРИВАНЕ НА ФЕНОМЕНА ЗА РЕГРЕСИЯ НА ДИСКОВА ХЕРНИЯ

**Илко Илюв, Егвин Васви,
Петър-Преслав Петров,
Владислав Велчев, Пламен Пенчев**



ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

РЕЗУЛТАТИ

На третия ден от лечението 60% от симптомите са изчезнали. Седем месеца по-късно той идва на контролен преглед и 95% от симптомите са изчезнали. Направен е контролиран ЯМР и дисковата херния е напълно изчезнала.



ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

ВЪВЕДЕНИЕ

Дисковата херния е състояние, при което нуклеус пулпозус е изместен от междупрешленното пространство. Обикновено води до болки в гърба, като по този начин е най-честата причина за това. Пациентите често описват първите симптоми на дискова херния като силна и остра болка. За разлика от обичайната механична болка в гърба, дисковата херния често е свързана с усещане за смъдене или парене, което често се разпространява към долните крайници и се оказва продължително при по-ниски температури. В някои случаи дисковата херния е много вероятно да се разпространи до гръбначния канал, което води до компресия на нервите и гръбначния мозък, което може да доведе до постоянна болка и дисфункция на гръбначния мозък, обикновено наричана миелопатия.



ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ



ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Представям случай на пациент от мъжки пол, който е постъпил в Ascibadem City Clinic с оплаквания от болка първоначално започваща от тазобедрената става, която след време радира в левия крак (радикулопатия L5), а няколко дни по-късно и в десния крак (радикулопатия L5). Преди да стъпи в клиниката, той е бил лекуван в Германия с физиотерапия и добавки, които са се оказали неефективни. След ядрено-магнитен резонанс, който открива дискова херния на ниво L4-L5 и той е подложен на консервативно лечение с НПВС и PPI за 14 дни в допълнение с таблетки Medrol 4 mg (3x1 на ден за 10 дни).



ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

Лумбалните дискови хернии са често срещан случай в много клиники по света. Освен възрастните хора, все повече и повече млади хора започват да изпитват някакъв вид херния до 20-годишна възраст.

Дисковата херния се разделя на 4 основни етапа. Първият е дегенерация на диска, когато нуклеус пулпозус леко избухва фибриозния пръстен (външния слой на диска) и може да раздраски нерв. Дегенериран диск не е проблем, много е болезнен за повечето хора и има потенциала да се разреши от самосебе си без външно или вътрешно лечение. Вторият етап се нарича протрузия. Това е, когато външния фибриозен пръстен достигне външния слой на диска, но на избрани места има по-голяма извънност, което води до по-неприятно изживяване по отношение на болката. Третият етап се нарича екструзия на диск. Това е тежко развитие на херния, дължащо се на факта, че нуклеус пулпозус преминава през анулус фиброзус и в гръбначния канал, в който може да се движи свободно, следователно упражнява натиск върху много нервни структури, което в крайна сметка е причина за разширяване на болката през целия път към подбедрата. В този момент пациентите могат да се възползват от нехирургично лечение като физиотерапия, упражнения за корсета на лозата, стероидни инжекции и други лекарства, широк гама от упражнения. В някои случаи операцията може да е приложима, но в повечето случаи е необходима само в 10% от случаите. Четвъртият и последен етап е секулация на диска, възниква, когато материалът на вътрешния диск излезе изцяло от обвивката и се отдели напълно от гръбначния диск. Това е сериозно и често изисква хирургична процедура, наречена дискотомия. Може също да допринесе за някои старе толовова критични проблеми, особено ако се случва в гръбначния канал. В този случай може да имате силно нервно дразнене. В този момент не е необичайно пациентите да са на път да търсят тежестта на дискомфорта.



ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ



ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

STAGES TO A DISC HERNIATION






ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

ЗАКЛУЧЕНИЕ

Всеки пациент трябва да вземе правилното решение относно своето лечение. Повечето лумбални дискови хернии нямат тежки симптоми и не трябва да се лекуват с хирургична интервенция. Повечето случаи показват, че болката изчезва за 4-6 седмици и пациентите не изпитват дискомфорт след това. Най-добрият подход е адекватен лекар, съчетан с информирано решение.

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!



СПИНАЛЕН ЕПИДУРАЛЕН ХЕМАТОМ МАСКИРАН КАТО ЕКСТРАДУРАЛЕН ТУМОР: ДОКЛАД НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ И ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРАТА

**Пенчев П., Петров П., Велчев В.,
Ильов И., Васви Е.**

**ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
РЕЗУЛТАТИ**

- Постоперативно пациентът е раздвижен на следващия ден след интервенцията. Не са наблюдавани постоперативни усложнения.
- Пациентът има облекчение на симптомите и е изписан на 5 ден.
- 6 месеца след операцията пациентът има болки в левия крак. Рентгенография открива **коксартроза на лявата тазобедрена става** и пациентът е насочен към ортопед за по-нататъшно лечение (Фигура 5).




Фиг. 4. Постоперативна рентгенография. Рентгенографията показва доказателства за успешна стабилизация на ниво L2-L3. Няма данни за патологична нестабилност или усложнения

Фиг. 5. 6 месеца постоперативна рентгенография. Рентгенографията показва данни за коксартроза на лявата тазобедрена става.

**ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
ВЪВЕДЕНИЕ**

- Спиналният епидурален хематом е рядко състояние, което може да възникне спонтанно или след травма.
- Честотата на спиналните епидурални хематоми е около **1 на 1 000 000 000** пациенти годишно. [1]
- Рискови фактори могат да бъдат **коагулопатии, антикоагуланти, дискова херния и артериална хипертензия**. Това е лезия, която може да причини синдром на кауда еквина и/или миелопатия. [2]
- Диагнозата се основава на специфичните морфологични и интензитетни **находки от ЯМР**.
- Въпреки това, спинални епидурални хематоми **могат да се маскират като гръбначни тумори** поради техните сходни находки на образна диагностика. [2,3]

**ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ**

- Честотата на спиналните епидурални хематоми е приблизително **1 на 1 000 000 000** пациенти годишно и представлява **по-малко от 1-1,7%** от всички гръбначни увреждания. [1]
- Спиналните епидурални хематоми могат да възникнат спонтанно или след травма. Травматичните причини могат да включват **падения, фрактури на прешлени, лумбални пункции, епидурална анестезия и следоперативни кръвоизливи**. Най-често се локализиращ в **дорзалното епидурално пространство в шийния отдел на миелона**. [2,3]
- Спиналните епидурални хематоми обикновено са **изонитивни на T1-секвенция** в сравнение с миелона и **хиперинтензивни на T2-секвенция**. [3,6,7]

**ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

- Представяме клиничен случай на 69-годишен пациент, постъпил в клиниката по неврохирургия на МБАЛ Добрич със **слабост в двата крака от 2 месеца след падане в банята по дупе**.
- МРТ открива образуване в епидуралното пространство на L2-L3, което притиска нервните структури, съмнително за туморна формация (Фигура 1).



Фиг. 1. Преоперативен МРТ - сагитален изглед. МРТ намери доказателствена находка за формация в епидуралното пространство на L2-L3, което компресира нервните структури, съмнително за туморна формация.

**ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ**

- В литературата са описани различни видове модели на контрастиране при спинални епидурални хематоми, като могат да варират **централен, периферен, смесен и петнист** [3,6,7]
- Диференциална диагноза включва лезии като **екстрамедуларен тумор, шваном, лимфом, метастази и съдови малформации**. [2,8]
- К. Eilf et. al. съобщават, че консервативното лечение на спинален епидурален хематом се предпочита при случаи с **лек неврологичен дефицит, прогресивно подобрене в ранния период или при наличие на коагулопатия**. [2]

**ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

- Под обща анестезия е извършено оперативно лечение, като интраоперативно е установено, че образуването представлява хематом с капсула и кръвно съдържимо (Фигура 2).
- Извършена е **евакуация на хематома и декомпресия на гръбначния канал** (Фигура 3).
- Последвана е **субтотална ламинектомия на ниво L2-L3 и стабилизация на същото ниво с педикулни винтове** поради ламинектомията и потенциалната ятрогена нестабилност (Фигура 4).





Фиг. 2. Интраоперативна снимка. Интраоперативно доказателство за епидурален хематом, който притиска дуралния сак и нервните структури

Фиг. 3. Интраоперативна снимка. Състояние след евакуация на хематома и декомпресия на гръбначния канал.


**ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

- Спинални епидурални хематоми могат да показват различни модели на контрастиране, които могат да бъдат погрешно диагностицирани с неопластични процеси.
- В допълнение, епидурален хематом трябва да се има предвид при диференциалната диагноза на епидуралните туморни образувания, особено при пациенти с травми.
- Ако клиничните симптоми не успеят да се подобрят, хирургичното лечение предлага не само облекчаване на симптомите, но и осигурява сигурна хистологична диагноза.



ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
ИЗТОЧНИЦИ

1. Holtås S, Heiling M, Lönnroft M. Spontaneous spinal epidural hematoma: findings at MR imaging and clinical correlation. *Radiology*. 1996 May;199(2):409-13. doi: 10.1148/radiology.199.2.8668786. PMID: 8668786.
2. Elif Karadeli, Esra Meltem Kayahan Ulu, Ozgur Ozdemir, Tarkan Calisaneller. Contrast enhancement of acute spinal epidural hematoma and its potential of mimicking a tumor: Case report and review of literature. *European Journal of Radiology Extra*. Volume 65, Issue 2, 2008. Pages 43-46. ISSN 1571-4675. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejrex.2007.12.003>.
3. Chang FC, Ling JF, Chen SS, Luo CB, Guo WY, Teng MM, Chang CY. Contrast enhancement patterns of acute spinal epidural hematomas: a report of two cases. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003 Mar;24(3):366-9. PMID: 12637283; PMCID: PMC27973636.
4. C.T. Hsieh, Y.H. Chiang, C.T. Tang, et al. Delayed traumatic thoracic spinal epidural hematoma: a case report and literature review. *Am J Emerg Med*. 25 (2007), pp. 69-71
5. D. Foo, A.B. Rossier. Posttraumatic spinal epidural hematoma. *Neurosurgery*, 11 (1982), pp. 125-132
6. P. Braun, K. Kazmi, P.N. Melendez, et al. MRI findings in spinal subdural and epidural hematomas. *Eur J Radiol*, 64 (2007), pp. 119-125
7. C.J. Chen, L.S. Ro. Central gadolinium enhancement of an acute spontaneous spinal epidural haematoma. *Neuroradiology*, 38 (1996), pp. 114-116
8. R. Kirwan, G. Saigal, R. Faingold, et al. Nontraumatic acute and subacute enhancing spinal epidural hematoma mimicking a tumor in a child. *Pediatr Radiol*, 34 (2004), pp. 499-502
9. H. Nawashiro, R. Higo. Contrast enhancement of a hyperacute spontaneous spinal epidural hematoma. *AJNR*, 22 (2001), p. 1445
10. Kızıli Y, Akkoc Y, Kanyılmaz S. Spinal epidural hematoma associated with oral anticoagulation therapy. *Am J Phys Med Rehabil/Assoc Acad Physiatr*. 2004;83(3):220-3.
11. Lederle FA, Cundy KV, Farinha P, McCormick DP. Spinal epidural hematoma associated with warfarin therapy. *Am J Med*. 1996;100(2):237-8.



ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ



БЛАГОДАРЯ ВИ ЗА ВНИМАНИЕТО!



СЛУЧАЙ НА ХРОНИЧНА ХИПОКАЛЦИЕМИЯ С ТЕЖКА МУЛТИОРГАННА УВРЕДА ПРИ ВЪЗМОЖЕН ПСЕВДОХИПОПАРАТИРЕОИДИЗЪМ

Ганева С., Божинов С., Атанасова Р., Китова Н., Първанова Д.

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

19.04.2023г Неврологична клиника

Обективно състояние:

Нанизъм. Хирургизъм. Макроглобулия. Щитовиден гръден кош. Теларже- Зст. по Танер, пубарже- завършено по женски тип. Съснени 4-ти метатарзални кости. Тежко общо състояние, неконтактна, неадекватна. Обнубилентна. GLCS-13/20. Аритмична сърдечна дейност, АН - 100/60 ммЖв, СЧ- 86/мин.



ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

За физиологичното протичане на множество процеси в организма като невро- мускулната възбудимост и проводимост, мускулното съкращение, тромбоцитната агрегация и нормалната коагулация, секретцията на множество екзокринни и ендокринни жлези, кожата трофика са необходими оптимални сермини нива на калций.

Хронична хипокалциемия се наблюдава при екзогенен дефицит, намалена чревна резорбция, неадекватни нива на паратиреоиден хормон, хиповитаминоза на вит Д както и при периферна резистентност към тях.


Хроничната тежка хипокалциемия води до мултиорганна увреда и сериозни здравословни последици.

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

19.04.2023г Неврологична клиника

Неврологичен статус:

Спастично повишен мускулен тонус на четирите крайника и паравертебралната мускулатура двустранно в тежка степен. Квадрипирамиден синдром, по-изразен за долните крайници. Положителен Бабински двустранно. ТР инконтиненция. Силно снижени висши корови функции.



ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

Пациентка на 42 години двукратно постъпила в МБАЛ „Сърце и Мозък“ Плевен: На 19.04.2023г в Клиника по неврология и на 30.04.2023 година в Първо отделение по ендокринология и болести на обмяната

Оскъдна анамнеза: Умствено изоставане, Застойна сърдечна недостатъчност, Предсърдно мъждене, Дилатативна кардиомиопатия от 4 годишна възраст, Идиопатична тетания, Очни катаракти.

Фамилна обремененост: неизвестна

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

ЕКГ-абсолютна аритмия от предсърдно мъждене, пълен ДББ, QRS- 160ms.

ЕхоКГ-ФИ по Симпсън: 40 %; хипокинезия на латерална стена на ЛК

УЗИ на щитовидна жлеза- Десен лоб не се визуализира, силно хипоехогенна, нехомогенна ехоструктура.

УЗИ на бъбреци- съхранена морфология, повишена ехогенност на папилите


Показател	Резултат
Общ белтък	73.4g/(64-83)
Албумин	34.0g/l (35.0-50.0)
Общ калций	0.9mmol/l
Общ калций коригиран	1.02mmol/l
ТСХ	32.3miU/ml(0.35-4.94)
ФТ3	2.41pmol/l (3.3-6.8)
ФТ4	15.58pmol/l(12-22)
сСFR	62ml/min

Общ калций (коригиран) = общ калций плазма +0.02 x(40-плазменна албумин)

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

19.04.2023г Неврологична клиника

Постъпва по повод на 5 припадъка по типа на генерализирани тонично-клонични припадъци с вокализация без идване в ясно съзнание между тях.



ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

КТ главен мозък - Супра- и инфратенториално двустранно, сравнително симетрично, се скенират масивни калциеви отлагания в опашните ядра, лутамена, глобус палидус, таламуса, церебеларните зъбчати ядра, център семимовале и субкортикално в бялото мозъчно вещество. **Множество калциеви отлагания двустранно в подкожието. Заключение: КТ данни за Болест/с-м на Фар.**

ЕЕГ - Огнищна активност С-Т вляво с леко набеязана тенденция към вторична билатерална синхронизация, на фона на значително дезорганизирана за възрастта основна активност в бавния тета диализон.

Лумбална пункция – лаб. данни за повишен белтък, макроскопски ксантохромен



ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
Диференциална диагноза

Синдромът на Фар най-често има възраст на проява 30-40 години, данни за симетрична, билатерална интракраниална калцификация развиваща се на основата на:

- ендокринопатия (хипо/хиперпаратиреоидизъм)
- митохондриална миопатия
- инфекциозни болести в интраутеринния и перинаталния период (херпес, цитомегаловирус, токсоплазмоза).
- вродени заболявания (синдром на Cockayne, tuberous sclerosis)
- спиноцеребеларна атаксия тип 2 (подчертана калцификация на малък мозък) и др.

Препоръча се генетичен анализ на минимум гените: SLC20A2, PDGFRB, PDGFB, XPR1 или мултигенен панел; неинформативен резултат от цитогенетичен анализ

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
Терапия

- Калциев глюконат 0,9% 10 амп. и.в. на перфузор дневно
- Остео Д 0,25мгкп капсули в доза 2x4 капсули през сонда
- Левотироксин (Акку-Тирокс) 1,3мл през сонда

Останалата терапия, прилагана в ОАРИЛ - антибиотици, гастропротектор, калиев хлорид, водно-солеви и монозахаридни разтвори, разтвор на Рингер, кортикостероиди, антиконвулсанти, антикоагуланти, противогъбични, аминоклазъмал, ПЗП, бензодиазепини, опиоидни аналгетици, ацетилхолинестеразни инхибитори, натриев бикарбонат, диуретици, атропин, адреналин.

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
30.04.2023г Първо отделение по ендокринология и болести на обмяната

При постъпване за диагностично и терапевтично уточняване на хипокалциемия с тонично-клоничен гърч, загуба на съзнание и дихателна и сърдечна дейност.

Преведена в клиника по Обща реанимация в крайно тежко общо състояние.

Не е следвана назначената амбулаторна терапия с валпроева киселина, ривароксабан, левотироксин, калций



ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С оглед на събраните данни от: анамнезата, статуса и клиничните изследвания се прие най-вероятна диагноза **Псевдохипопаратиреоидизъм тип Ia (Олбрайтова херeditарна остеоидрофия)** с мутации в алфа-субединицата на Gs-протеинния комплекс – GNAS (20q13.2-q13.3).
Общо честотата на заболяването е около 1/150 000-1:300 000.

При унаследяване от майката се наблюдава разгърнатата клинична картина с резистентност към всички хормони, чиито рецептори са свързани с Gs протеини. Характеризира се с нисък ръст, къса шия, центрипетално затлъстяване, къси IV-V метатарзални и метакарпални кости, умствено изоставане, мекотъкани и интракраниални калцификати, хипотиреоидизъм, късен пубертет. Лабораторната констелация включва хипокалциемия, хиперфосфатемия и висок ПТХ

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ



Общ калций	1,4mmol/l	2,2
Общ калций коригиран	1,67mmol/l	2,5
Фосфор		
24ч калурия	0,08mmol/24 (2,5-7,5)	
24ч. Фосфория	5,6mmol/24 (13-42)	
ПТХ	756,0pg/ml (15-65)	
ПХ	1,48	
ФСХ	4,2	
25ОН вит D	9,31nmol/l (50-100)	
Общ белтък	56,0g/l (64-80)	56,8
Албумин	27,7g/l (35-50)	32,7

Общ калций (коригиран) = общ калций плазма +0,02 x(40-плазмените албумин)

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!

МЕДИКО-СОЦИАЛНИ АСПЕКТИ И СЕСТРИНСКИ ГРИЖИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА ХЪНТИНГЪН – ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Симеонова А., Станойкова С.

ГРУПИ СИМПТОМИ



Въведение

- Болестта на Хънтингън е генетично автозомно-доминантно, невродегенеративно заболяване на централната нервна система, което засяга основно базалните ганглии.
- **Честота:** 5-10 на 100 000 души
- **Проява:** Най-често между 35 и 40 год. възраст
- **Пол:** Засягат се еднакво и двата пола

МОТОРНИ НАРУШЕНИЯ

- Неволни движения на крайниците (хорея);
- Неволни съкращения на мускулите (дистония);
- Нарушена походка, стойка и трудно поддържане на равновесие;
- Бавни и затруднени фини движения;
- Затруднения при преглъщане;
- Мускулна скованост;
- Говорни смущения.



Клинична картина

<p>Когнитивен спад</p>	<p>Промяна в настроението</p>	<p>Неволни движения</p>
<p>Халюцинации</p>	<p>Говорни смущения</p>	<p>Промени в поведението и личността</p>

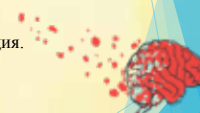


Материали и методи

Документален метод-проучване на достъпна литература по проблема и на медицинската документация на пациент с болест на Хънтингън, който е наблюдаван продължително време.

КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ

- Трудности при планиране на задачи и преценяване на тяхната важност;
- Трудности при започване на нови дейности или започване на разговор;
- Нарушения в кратката памет;
- Затруднена концентрация;
- Трудно запомняне на нова информация.



ПСИХИЧНИ НАРУШЕНИЯ

- Социална изолация, прекъсване на контакти;
- Инсомния или прекалена сънливост;
- Загуба на интерес към дейности, които преди са представлявали интерес за пациентите;
- Трудно взимане на решения и лесно разсейване;
- Чести мисли за смърт или самоубийство;
- Намалено либидо.



Сестрински грижи

В напредналите стадии заболяването води до пълна загуба на автономност, болният не може да се обслужва, да ходи и да се храни самостоятелно и се нуждае от палиативни грижи.

Болните имат нужда от постоянна грижа, насочена към техните потребности.



Лечение

- Към момента все още няма лечение, което да забави или спре болестта, но съществуват медикаменти, които могат да облекчат симптомите. Лекарствата могат да подобрят движенията, депресията и поведенческите нарушения.
- В допълнение към медикаментозното лечение се използват:

Физикална терапия

Невропсихологична интервенция

Интервенция на речевата терапия

Професионална терапия



Потребност – Да диша нормално

- Правилна стойка на тялото;
- Дихателни упражнения;
- Следене за странни шумове по време на дишане;
- Редовно почистване на носните секрети и проверка на дихателните пътища;
- Изследване на честотата и ритъма на дишане;
- Честа аерация на стаята и следене на оптимална температура.



Резултати и дискусия

Касае се за мъж Б.Й. на 49 години, който на 18.12.2019г., заедно с брат си, посещават „ДКЦ Ш - Плевен“ по повод консултация с невролог. При прегледа е установено:

- Самостоятелно придвижване – невъзможно;
- Словесен контакт – невъзможен;

Снета е анамнеза от братя на пациента

Назначени са генетични изследвания за потвърждаване на диагнозата. Терапия не е назначена.

Потребност - Да се храни и да приема достатъчно количество течности

- Прием на достатъчно калории;
- Пет кратен режим на хранене;
- Прием на витамини или други хранителни добавки;
- Да се отдели достатъчно време за хранене;
- Храната да бъде нарязана на малки парчета или пюреана;
- Да се напомня на засегнатото лице да се храни бавно и да приема по- малки парчета храна;
- Ограничават се млечните продукти;
- Използване на смукателни приспособления и специални прибори за хранене, както и пластмасови чаши.



На 17.01.2020г. на базата на данните от проведените генетични изследвания, диагнозата Болест на Хънтингтън се потвърждава. Извършен е контролен преглед.

Назначена е терапия: Сомазина 2x2мл и Акутил 1к дн.

На 14.02.2022г. - Б.Й. е транспортиран от брат си с инвалидна количка за контролен преглед, при който е установено, че провежданата терапия не води до подобрение на състоянието.

Назначена е терапия: Сермион 10мг 3x1г. и Когницел 1к.дн.

- Упълномощеното лице отказва хоспитализация.
- За болният ще се полагат грижи в дома от неговите близки – брат и дъщеря.
- Лекарят и медицинската сестра дават подробни инструкции и съвети за грижите в домашни условия.
- Към момента Б.Й. е с влошено здравословно състояние, изцяло зависимо от грижи.

- Съществува риск от дехидратация, поради което е необходимо прием на по-голямо количество течности, особено през по-топлите месеци. Уместно е използването на специални приспособления улесняващи приема на течности. Към течните храни могат да се добавят съгъстители за по-лесно и безопасно преглъщане.



Потребност - Да отделя

При констипация:

- увеличаване приема на течности;
- храни, богати на фибри;



- физически упражнения;
- слабителни средства;
- очистителна клизма.

При затруднено придвижване:

- тоалетен стол.




При приковаване на легло:

- пелени.



Потребност – Да общува


- Търпение по време на комуникация;
- Емпатия по време на разговор;
- Речна терапия.

Отдых и почивка


Центърът за терапевтични дейности и отдых дава възможност на хората да осъществяват хобитата и интересите си и да се срещат с нови хора със същото заболяване.

Потребност - Да се движи

- Физиотерапия;
- Ежедневна схема на упражнения за укрепване, разтягане, както и сърдечно – съдови тренировки;
- При поява на респираторни проблеми – дихателни упражнения и техники за прочистване на дихателните пътища.



Помощ за семейството




- Болестта на Хънтингтън оказва огромно влияние, както върху живота на болния така и върху живота на неговото семейство. Диагностицирането на заболяването може да сплоти много семейства, но поставя и много въпроси, които нямат лесни отговори. Индивидуалната психотерапията на отделните членове или груповата психотерапия, могат да са от голяма полза.

- В ранните етапи - помощни средства за ходене;
- Въпреки че координацията му може да е лоша, болният трябва да продължава да ходи с помощ. Онези, които искат да ходят самостоятелно, трябва да могат да направят това възможно най-дълго;
- Обезопасена среда без твърди и остри предмети;
- Болните могат да носят специални наколенки по време на разходки, за да се предпазят от наранявания при падания;
- Малките тежести около глезените могат да помогнат за стабилността;
- Носенето на стабилни обувки.

Прогноза

- Летален изход в 100% от случаите.
- Средна продължителност на живот - около 20 години след поставяне на диагнозата.



Потребност - Да съблюдава личната си хигиена, да се грижи за външния си вид

Ранен и междинен стадий

- стол за баня



- Късен стадий
- хигиенните грижи се извършват в леглото



- **Профилактика на декубитус !!!**

Профилактика

- Предимплантационна генетична диагностика



- Пренатална диагностика – амниоцентеза (14-18 г.с.)



Болестта на Хънтингтън в България

- Засегнатите семейства в България са между 500 и 700.
- През 2014 г. е създадена Българска Хънтингтън Асоциация (БХА) като общност за подкрепа, доверие, разбиране и грижа за засегнатите от рядкото неврологично заболяване.



Заклучение

- Въпреки че към момента не съществува терапия, която да спре напредването на болестта, работата на мултидисциплинарен екип включващ лекар, медицинска сестра, невролог, физиотерапевт, ерготерапевт, психолог и др., както и правилно хранене и използването на помощни средства могат да направят по-плавно привикването на болния към неговите променящи се способности и значително да подобрят качеството му на живот.

- МАЙ -

—
месец на информираност за Болестта
на Хънтингтън



Благодаря за вниманието!

СПЕЦИАЛНИ СЕСТРИНСКИ ГРИЖИ ЗА ПАЦИЕНТИ С MYASTHENIA GRAVIS PSEUDOPARALYTICA – ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Надя Илиева, Анелия Симеонова

Клинична картина

- ✓ Булбарна мускулатура – ptosis, diplopia, dysarthria, dysphagia;
- ✓ Крайници – засягат се по-често дистално, отколкото проксимално;
- ✓ Уморяемост на скелетната мускулатура;
- ✓ Нормални висши корови функции, сетивност и сухожилни надкостни рефлeksi.



Въведение

Myasthenia gravis pseudoparalytica е хронично аутоимунно нервно-мускулно заболяване, характеризиращо се с мускулна слабост и болестна уморяемост на напречнообразената мускулатура, поради нарушено предаване на нервните импулси на нивото на нервно-мускулния синапс.



Материали и методи

Цел:

- ✓ Целта е запознаване със същността и необходимостта от навременни грижи и лечение на пациентите с Myasthenia gravis, както и подпомагане на болните чрез обучение на тях и техните близки.



Методи:

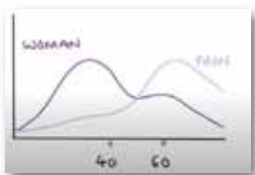
- ✓ Проучване на достъпната медицинска литература.
- ✓ Проучване на медицинската документация на пациента.
- ✓ Наблюдение на пациента в процеса на грижи и лечение.

Въведение

- ✓ Честотата е 6/100 000 души.

Епидемиологията се изразява в два пика:

- ✓ При жени между 20-40 годишна възраст.
- ✓ При мъже между 50-75 годишна възраст.



Резултати

Проучването бе проведено в УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ ЕАД по време на преддипломен стаж през 2021г. Разгледани са клиничен случай, специални сестрински грижи и лечение на пациент с Myasthenia gravis.

Етиология

Причините за възникване на заболяването са:

- ✓ Ендокринни фактори;
- ✓ Тимом или хиперплазия на тимуса;
- ✓ Аутоимунен процес.

Форми на Миастения гравис:

- 1) Класическа форма
- 2) Конгенитална форма
- 3) Неонатална форма
- 4) MUSK (muscle specific tyrosin kinase) позитивна форма

Резултати и дискусия

В Неврологична клиника на 21.06.2021г. за първи път постъпва жена с инициали М.С. на 70 годишна възраст. Повод за хоспитализацията са оплаквания от прогресиращо падане на двата клепача, падане на гласа и обща слабост от около месец, засилващи се в следобедните часове. Съобщава за затруднено преглъщане на твърди храни. Жената е диагностицирана с Миастения гравис през 2008г. и оперирана от Тимом през същата година.

Минали и придружаващи заболявания:

- ✓ През 2008г. е извършена тимектомия;
- ✓ Артериална хипертония;
- ✓ Status post hysterectomia.

Не съобщава за фамилна обремененост, алергии и контакт със заразно болни.

- ✓ По време на престоя е проведен рехабилитационен курс със съдействието на физиотерапевти.

- ✓ На 24.06.21г. по лекарска преценка беше назначена и извършена проба с Immunovenin – Intakt 5% IgG от лекуващият лекар със съдействието на медицинската сестра.



Сестрински грижи

- ✓ Измерени и регистрирани са жизнените показатели. Следени са стриктно на 2-3 часа.
- ✓ Взета е кръв за ПКК, биохимия – глюкоза, урея, креатинин и електролити – калий, натрий, хлор.
- ✓ По лекарско назначение, след поставен ПВИ е проведена терапия с NaCl 0,9% - 250 ml, Methylprednisolone 20mg. дн., Quamatel x 1fl. дн, Kalumin 60 mg. tabl. по схема – 1+1+1+1/2+1 tabl, Bisogamma 5mg. x 1/2 tabl. сутрин.

Алгоритъм при лечение с Immunovenin - Intakt 5% IgG. Специални сестрински грижи.

Подготовката на пациента включва:

- ✓ Вземане на информирано съгласие;
- ✓ Поставяне на ПВИ и поддържане на проходимостта му;
- ✓ Изследване на серумният креатинин;
- ✓ Следене на диурезата;
- ✓ Прием на повече течности, поради опасност от колапс;
- ✓ Няколко дни преди изследването се спира приемът на бримкови диуретици - Furosemide и Torasemide;
- ✓ Измерване и регистриране на жизнените показатели.

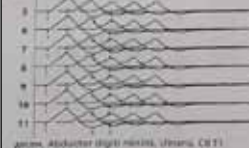
- ✓ Помощ при хранене. Давана е лесно смилаема и течна-кашава храна по Лечебна диета №12 – при нервни заболявания.
- ✓ Помощ при осъществяване на хигиенните грижи и грижи за леглото на болната. Редовен тоалет на очи и устна кухина.
- ✓ Извършено е ЕМГ изследване на 23.06.21г. Проведена е репетитивна стимулация с честота 3Hz – 11 опита по 5 отговора. Регистрирани са неврофизиологични данни за нарушено нервно-мускулно предаване.

Алгоритъм:

- ✓ Имуноглобулинът се съхранява в хладилник на температура от +2 до +8°C, далеч от пряка слънчева светлина.
- ✓ Подготовка на необходимите принадлежности за трансфузия и затопяне на ампулите до телесна температура.
- ✓ Медицинската сестра асистира на лекуващият лекар при извършване на пробата с човешкия имуноглобулин. Тя продължава 1 час на бавна капка.

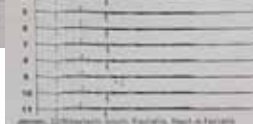
Репетитивна стимулация

дясно, Abductor digiti minimi, Ulnaris, C8 T1

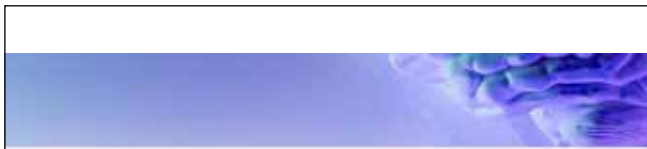


Репетитивна стимулация

ляво, Sphincter oris, Buccinator, Masseter lateralis






- ✓ Наблюдение на пациентът за странични реакции.
- ✓ Един час след приключване на пробата, ако липсват странични реакции се започва трансфузията на Immunovenin - Intakt 5% IgG.
- ✓ По време на манипулацията, лекуващият лекар попълва протокол до леглото на пациента.
- ✓ След трансфузията пациентът остава под 24 часово наблюдение.



- ✓ На 25.06.21г пациентката е изписана от лечебното заведение с видимо начално подобрене след имуноглобулиновата терапия. Дадени са препоръки за подходящ хранителен режим по диета №12 и двигателен режим, както и епикриза, в която са посочени медикаментите, с които да продължи лечението си в домашни условия.
- ✓ Дадени са препоръки на близките относно грижите и начинът на живот.

През 2020г. в България е създадена фондация „Миастения гравис“, чиято основна цел е участващите медицински специалисти да оказват съдействие за информираност и обмяна на опит на болните и техните семейства за постигане на по-добър начин на живот.



Заклучение:

- ✓ Съвременните методи за лечение на Myasthenia gravis облекчават симптоматиката и водят до дълги периоди на ремисия. Благодарение на тях и на осъществените специалните сестрински грижи, прогресиращата симптоматика при пациентката беше овладяна.



Благодаря Ви за вниманието!

НАУЧНА СЕСИЯ
„ФОКУС ВЪРХУ НАСЛЕДСТВЕНИ
ЦЕРЕБРАЛНИ ДЕГЕНЕРАЦИИ, БЕТА-ТАЛАСЕМИЯ
И НАСЛЕДСТВЕНИ НЕВРОПАТИИ“

- ▶ **Клинико-генетичен спектър на наследствените невропатии в България**
И. Търнев

- ▶ **Скрининг при бета-таласемия – защо, кога, как и може ли да се случи в България?**
А. Банчев

- ▶ **Клинико-генетично проучване на наследствените церебеларни дегенерации в България**
Т. Чамова

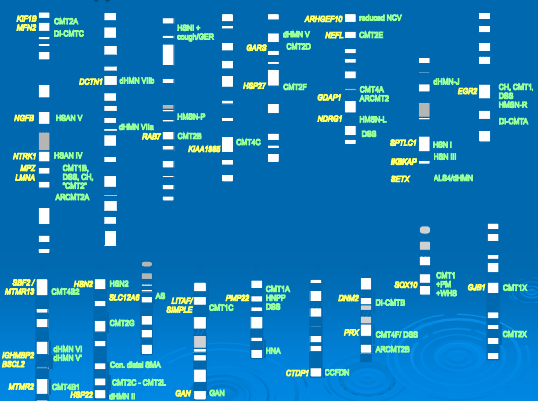
КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕН СПЕКЪР НА НАСЛЕДСТВЕНИТЕ НЕВРОПАТИИ В БЪЛГАРИЯ

Ивайло Търнев

БОЛЕСТ НА CHARCOT-MARIE-TOOTH

< 25m/s	25-45 m/s	>45m/s
демиелинизация	смесен тип	акс. дегенерация
<ul style="list-style-type: none"> CMT1A CMT1B CMT1C CMT1D CMTX1 HNPP CMT4A CMT4B.1 CMT4B.2 CMT4C CMT4D CMT4F CCFDN 	<ul style="list-style-type: none"> PMP22 MPZ LITAF EGR2 Cx32 PMP22 GDAP1 MTMR2 MTMR13 KLAF1985 NDRG1 PRX CTDP1 	<ul style="list-style-type: none"> DE-CMTA DE-CMTB DE-CMTC DE-CMTD CMT2F CMTX1 CMT4A DMN CMT2A CMT2B CMT2D CMT2E CMT2F CMT2G AR-CMT2A KIF1B RAB7 GARS NEFL ? ? LMNA

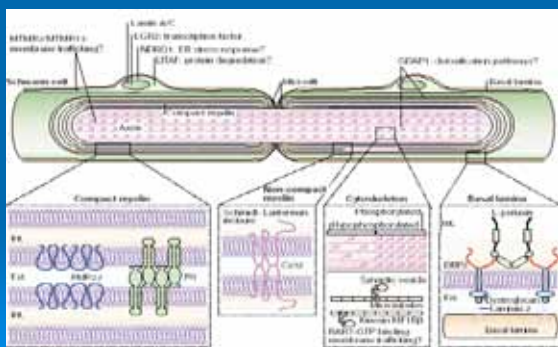
НАСЛЕДСТВЕНИ ПЕРИФЕРНИ ПОЛИНЕВРОПАТИИ



АД демиелинизираща НМСН тип 1А, дължаща се на мутации на PMP22

- Възрастта на начало на заболяването е най-често в първо десетилетие – в 50-75% от случаите, във второ десетилетие – при 10-20% и рядко – по-късно. Характеризира се с класически ШМТ фенотип по отношение на неврологичното засягане.
- В протичането на заболяването се установяват широки интер- и интрафамилни вариации от тежко засягане до асимптомно протичане на една и съща възраст. Диагностицирани са и възрастни асимптоматични пациенти, както и такива без всякакви клинични белези за ШМТ.
- Предполага се, че клиничните вариации се дължат на допълнителни генетични фактори, свързани с експресията на PMP22 гена, както и на други ендогенни и фактори на средата.
- При около 12% от пациентите с ШМТ 1А Thomas и сътр. (1997) установяват постурален тремор на горни крайници по типа на Руси-Леви синдром.

Видове СМТ дефекти



Suter and Sherer, 2003

Клинично разнообразие от PMP22 генни дефекти

Норма		
Делеция		HNPP
Дупликация		CMT1A
Точкова мутация		Dejerine-Scott Syndrome, CMT1B

Въведение

- Класификация на несиндромните НМСН според скоростите на провеждане (СП) по периферните нерви
 - Демиелинизиращи (Де) Charcot-Marie-Tooth (CMT 1) с ниски СП (≤ 38 m/s по n. medianus)
 - Аксонни (Ак) CMT 2 с нормални или близки до нормалните СП (> 38 m/s по n. Medianus)
 - ШМТ – с междинни СП (Ме)
- Класификация според начина на унаследяване
 - Автомомно-доминантни
 - Автомомно-рецесивни
 - X-свързани форми.
- В групата на демиелинизиращите ШМТ тип 1 са отграничени X-свързаната доминантна СМТ (конексинопатия) и Наследствената невропатия със склонност към парализи при притискане (ННПП). В тази група са и тежките демиелинизиращи невропатии с ранно начало - синдромът на Dejerine-Sottas и конгенитална хипомиелинизация (КХ).

АД демиелинизираща НМСН тип 1В, дължаща се на мутации в MPZ гена

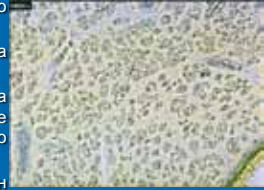
- НМСН 1В фенотипът обикновено е по-тежък от НМСН 1А.
- Възрастта на начало на заболяването най-често е в първо десетилетие.
- Установява се дистална мускулна слабост и атрофия, често засягащи и проксималните мускули на крайниците.
- Някои ШМТ 1В фамилии показват интрафамилни вариации в клиничното протичане. СП при ШМТ 1В пациенти са значително снижени – обикновено под 20 m/s.
- Суралните биопсии при ШМТ 1В пациенти показват два вида промени – нарушена компактност на миелина или фокални нагвания на миелина.
- Друга интересна фенотипна проява на някои MPZ мутации са зеничните нарушения и засягането на слуха.

X-доминантна НМСН, дължаща се на мутации в Cx32 гена

- Мъжете обикновено са по-тежко засегнати и с по-ранно начало, отколкото жените.
- Мъжете имат клиничната картина на демиелинизираща невропатия и са с ниски СП, докато жените имат клинична картина на аксонална невропатия или могат да бъдат асимптомни.
- Заболяването се дължи на различни мутации, възникнали в конексин 32 гена (Cx 32), намиращ се върху Xq13.1.
- Конексин 32 е бета член на конексиновото семейство. Това са мембранни протеини, при които шест субединици агрегатират циркулярно за да образуват хексамери, наречени конексони или полуканали. Съвкупността от конексоните на съседни клетки образува междуклетъчни канали, наречени *gap junctions*, които действат като малки, потенциално модулиращи се водни пори, позволяващи директното пренасяне на йони и малки молекули.

Ултраструктурни промени при НМСН тип Лом

- Значителна редуция в плътността на миелинизираните влакна и екстензивно ендоневрално отлагане на колаген
- Тежка прогресивна аксонална загуба
- Хипертрофични малки луковици са налице само при най-младите пациенти, като по-късно регресират
- Акумулация на плеоморфен материал в цитоплазмата на Швановите клетки.
- Наличие на интрааксонални натрупвания, подобни на тези при експериментален дефицит на витамин Е



Автомно-рецесивна демиелинизираща НМСН тип Лом

- Начало на заболяването между 4 и 10 г.
- Дистална мускулна слабост в горните крайници във втора декада
- Тежки дистални сетивни нарушения на всички видове сетивност
- Сензонеурална глухота в трета декада
- Скелетни деформитети
- СП в демиелинизиращия диапазон
- Абнормни м.с. СЕП на 4.5-11 г.

Генетика на НМСН тип Лом

- При ромите е установена хомозиготна мутация R148X в NDRG1 гена.
- Други мутации в NDRG1 гена са открити при българо-мохамедани.
- NDRG1 се смята, че играе роля в спирането на растежа и в клетъчната диференциация, най-вероятно като сигнален протеин, преминаващ между цитоплазмата и ядрото. Kalaufjeva и сътр. (2000) установяват, че експресията му в периферната нервна система е особено висока в Швановата клетка. Предполага се, че NDRG1 вероятно играе роля в сигнализиране на Швановата клетка, необходимо за оцеляването на аксона. Okuda и сътр. (2004) установяват, че NDRG1 се експресира много повече в цитоплазмата на Швановата клетка отколкото в миелиновите обвивки.

НМСН тип Лом



НМСН тип Русе – клинични характеристики

- Възраст на началото на дистална мускулна слабост в долните крайници между 8 и 16 г., средно 11 г.
- Вариабилна възраст на началото на дистална мускулна слабост в горните крайници в диапазон 10-43 г., средно 22 г.
- Бавно прогресиращ клиничен ход, водещ до тежка инвалидизация в пета или шеста декада на живота.
- Сетивни нарушения, засягащи всички видове сетивност.
- Всички пациенти развиват деформитети на ходилата, а повечето и на дланите.
- Слеховите функции и м.с. СЕП са нормални при всички пациенти



ЕНГ данни СП в m/s

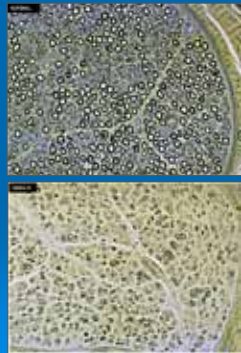
- Скорости на провеждане по моторните нерви се отвеждат само при най-младите пациенти, като при по-възрастните не се отвеждат
- n. peroneus на възраст 2, 4.5 и 7 г.: 34.4, 19.6 и 20.4 m/s
- N. tibialis
 - на възраст 2 yrs: 29.5 m/s
 - на възраст 4.5, 7 и 8 г.: 19 - 10.8 m/s
- N. medianus
 - на възраст 2 г.: 30.6 m/s
 - на възраст 4.5 - 14 г.: 20 - 10.8 m/s
- СП в n. ulnaris на възраст 7-15 г: 20.5 - 4.3 m/s

ЕНГ данни

- Моторна нервна проводимост не е отведена в долните крайници.
- В горните крайници, комбинация от умерено редуцирани СП по моторните влакна (31.9±7.05 m/s за n. ulnaris и 32.0±6.8 за n. medianus) и силно повишен праг за електрическа нервна стимулация е наблюдавана.
- SNAPs липсват.

Невропатологично изследване на НМСН тип Русе

Изследването на сурални нервни биопсии демонстрират деплация на големите миелинизирани нервни влакна, профузна регенеративна активност, редуцирана дебелина на миелиновата обвивка, както при хипомиелинизация. Липсват данни за аксонална атрофия.



ККЛДН синдром



Генетика на НМСН тип Русе

НМСН тип Русе първоначално бе картирана върху 10q22, а по късно бе открита хомозиготна мутация в НК1 гена.

ККЛДН синдром



ККЛДН синдром – основни клинични признаци

1. Очни симптоми
 - Двустранни конгенитални зонуларни катаракти – 100%
 - микрокорнеа – 100%
 - микрофталмия – 86%
 - нистагъм – 80%
 - страбизъм – 76%
2. Лицев дизморфизъм
3. Нисък ръст
4. Забавено двигателно развитите



ККЛДН синдром



ККЛДН синдром

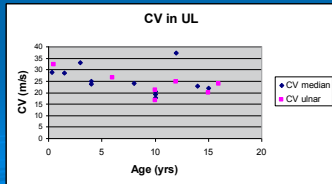


ККЛДН синдром – ЕНГ данни

- MNCV – демиелинизационен диапазон
- DML - забавени, както за проксималните, така и за дисталните нерви
- MNCV в n.ulnaris, записана от abductor digiti minimi – редуцирана със средна стойност 24.7 ± 3.9 m/s със забавена средна дистална латентност 4.3 ± 1.8 ms
- Средната DL за n.facialis - забавена 8.3 ± 2.0 ms
- Средните SNAP стойности – нормални амплитуди в горните и долите крайници, но СП – редуцирани в демиелинизационния диапазон

NCS при деца – 17 изследвани деца Възраст на изследване: 4 месеца - 16 г.

- Нормални СП на възраст 4 м, 6 м and 8 м и абнормни при всички деца, по-възрастни от 1.5 г.
- СП спадат от 1.5 г. до 4 г., след което настъпва относителна стабилност и СП при възрастните пациенти са около 20 m/s
- Амплитудите на СМАРPs в n.ulnaris и n.medianus намаляват след 8 г.
- Нормални SNAPs

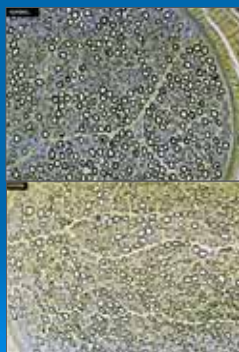


Автозомно-рецесивна демиелинизираща НМСН, дължаща се на мутации в SH3TC2 гена (ШМТ тип С)

- Тежка, ранна, прогресираща сколиоза, pes cavus
- Наблюдава се отчетлива разлика между тежките костно-ставни деформации и относително съхранената мускулна сила.
- ЕНГ данни за демиелинизация с вторична аксонална дегенерация
- Диагностицирани са 7 български болни, 6 мъже и 1 жена

Резултати от неврални биопсии

- 4 неврални биопсии на ККЛДН пациенти на възраст 4 - 32 г.
- Най-характерната особеност – дифузна хипомиелинизация, при по-възрастните пациенти асоциирана с демиелинизация, а по-късно и с аксонална дегенерация
- Запазена плътност на немиелинизираните аксони
- Нарушен е процеса на развитие на миелинизацията с последваща суперимпонирана дегенерация



Генетика на автозомно-рецесивната демиелинизираща НМСН, дължаща се на мутации в SH3TC2 гена (ШМТ тип С)

- При 4 пациенти се установяват мутации в хомозиготно състояние (R1109X, R954X).
- При 3 пациенти са установени мутации в двойно хетерозиготно състояние (E428X+S490SfsX33, R954X+R1109X, S764F+R954X).

Генетика на ККЛДН синдром

- ККЛДН синдром е картиран е върху теломерния участък на 18q
- Генът, отговорен за заболяването е CTDPI (C-terminal-domain-phosphatase of RNA polymerase II), се разглежда като универсален компонент на еукариотния транскрипционен механизъм с основна роля за различни стадии на транскрипционния цикъл.
- Мутацията е единична нуклеотидна замяна в antisense Alu element на интрон 6
- ККЛДН синдром принадлежи към малка група от заболявания, известни като "транскрипционни синдроми" и е първият идентифициран транскрипционен дефект, който засяга експресията на полимераза II гена.

Автозомно-рецесивна демиелинизираща НМСН, дължаща се на мутации в GDAP1 гена (ШМТ 4A)

- ШМТ 4A се дължи на мутации в ганглиозид индуциран диференциация асоцииран протеин 1 (*GDAP1*) гена.
- Тази форма се наблюдава при фамилии с различна етническа принадлежност. ШМТ4A е описан за първи път при инбредни тунизийски семейства (Ben Othmane K. и съавт. 1998).
- Освен ШМТ 4A демиелинизиращ, са описани и ШМТ 2 аксонален и междинен фенотип, както и ДСС при мутации в *GDAP1* гена (Nelis E. и съавт. 2002).
- До момента е идентифицирано едно българско семейство с двамата засегнати сибси

Автозомно-рецесивна демиелинизираща НМСН, дължаща се на мутации в SH3TC2 гена (ШМТ тип С)

- Описана за първи път сред пациенти от Алжир и Мароко, по-късно и в Европа
- Генът кодира белтък, чиято функция е свързана с вътреклетъчния транспорт и свързването на ендозомите с плазмената мембрана.
- Началото на заболяването е най-често в първа декада. Често се среща и забавено моторно развитие.
- Тежестта на протичане е лека до умерена.

Автозомно-рецесивна демиелинизираща НМСН, дължаща се на мутации в GDAP1 гена (ШМТ 4A)

- *GDAP1* играе важна роля в контрола на вътреклетъчното съдържание на антиоксиданта глутатион и митохондриалната активност, което предполага участието на оксидативен стрес в патогенезата на ШМТ4A.
- Началото на заболяването е преди 2- год. възраст, характеризиращо се с тежък ШМТ1 фенотип, парализа на гласни връзки и диафрагма.

Автозомно доминантна аксонална невропатия, дължаща се на мутации в MFN2 гена

- MFN2 се локализира във външната митохондриална мембрана и регулира митохондриалната мрежеста структура чрез сливане на митохондриите.
- ШМТ2А се обуславя с мутации в MFN2 гена, като представлява 4–7% от всички генетично диагностицирани ШМТ и 30–40% от генетично диагностицираните аксонални ШМТ 2
- Клиничните прояви на ШМТ2А варират от тежка ранна до лека късна аксонална невропатия.
- Класическата клинична характеристика на ШМТ2А включва прогресираща дистална мускулна слабост, атрофия, леко засягане на сетивността, отслабени сухожилни рефлекс и деформация на ходилата (Di Meglio С. и съавт. 2016).

Автозомно-рецесивна аксонална наследствена моторна и сетивна полиневропатия с невромиотония, дължаща се на мутации в HINT1 гена

- HINT1 участва в регулирането на транскрипцията и контрола на клетъчния цикъл. Модулира апоптозата в раковите клетки и е потенциален туморен супресор
- Ролята на HINT1 в патогенезата на ARAN-NM може да се дължи на увреждането на сигналните пътища на моторните неврони
- Фенотипът включва аксонална, предимно двигателна полиневропатия, с начало през първото десетилетие от живота. Невромиотонията, позриазена в горните крайници, е ранен и чест белег, както и невромиотоничен или миокимичен разряд при иглена ЕМГ
- Първоначалните оплаквания са дистална слабост на долните крайници с нарушение на походката, съчетана с мускулна скованост, фасцикулации и крампи в ръцете и краката, които се влошават от студ. Повечето пациенти съобщават за затруднения на релаксацията след силно волево свиване на ръцете, датиращи от детството. Ходът е бавно прогресивен, нито един от докладваните пациенти не губи възможността за придвижване до шестото десетилетие от живота.

Автозомно доминантна аксонална невропатия, дължаща се на мутации в MFN2 гена

- Оптична атрофия и парализа на гласни връзки са описани, както при ранно начало, тежък фенотип, така и при по-лекия фенотип с късно начало.
- Освен това може да се наблюдава засягане на ЦНС при ШМТ2А, включително аномалии на гръбначния мозък при 26% (атрофия на гръбначния мозък или хидромиелия; рядко с оживени рефлексии) или засягане на главен мозък, като перивентрикуларни промени, промени в мозъчния ствол, бялото вещество на малкия мозък или корова атрофия (Bombelli F. и съавт. 2014).

Автозомно-рецесивна аксонална наследствена моторна и сетивна полиневропатия с невромиотония, дължаща се на мутации в HINT1 гена

- При клиничен преглед, налице е перонеална плегия и тибялна пареза в почти всички случаи.
- Наблюдава се сухожилна хипо до арефлексия в зависимост от етапа на прогресия. Горните крайници се засягат обиковенно през първо или второ десетилетие от живота.
- Хипотрофии на вътрешните мускули на ръцете, особено на хипотенар и тенар са изразени, водещи до флексионни контрактури на пръстите, дори в случаи с лека мускулна слабост.
- Може да е налице леко дистално сетивно засягане.
- Невромиотонията е налице при 70–80% от пациентите и е диагностичен отличителен белег.

Автозомно-рецесивна аксонална НМСН, дължаща се на мутации в SORD1 гена

- SORD1 генът кодира ензим, известен като сорбитол дехидрогеназа, който е широко експресиран в тъканите на бозайници. Това е втория ензим на двустепенният полиолен път, който участва в метаболизма на въглехидратите, като превръща сорбитол във фруктоза. При ниски концентрации или дефицит на сорбитол дехидрогеназа се натрупва сорбитол в тъканите.
- Според скоростни изчисления на Cortese A. и съавт. (2020), болестността на SORD свързаната невропатия е ~1 на 100 000 души.
- Началото най-често е във втора декада със дистална слабост в горни и дистална плегия в долни краници, затруднена походка, деформации на стъпалата и при част от пациентите сетивни нарушения.
- Проксималните мускули обиковенно не са засегнати.
- При част от пациенти е установен тремор, при някои също лека сколиоза и при двама лека загуба на слуха. Електроневрографското изследване показва аксонална невропатия, с междинна редукция на скоростите на проводимост при 26% от пациентите (средна скорост на провеждане в горните крайници = 39 ± 3 m s⁻¹, обхват 32–42 m s⁻¹) и намалени или липсващи амплитуди на СНАП при 26% пациенти).

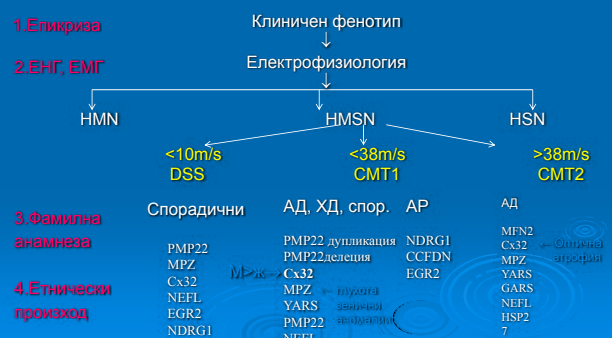
Автозомно-рецесивна аксонална наследствена моторна и сетивна полиневропатия с невромиотония, дължаща се на мутации в HINT1 гена

- Електроневрографското изследване на периферните нерви показва аксонална полиневропатия- сензомоторна (66%) (Zimon M. и съавт. 2012; Laššuthová P. и съавт. 2015) и чисто моторна (34%) (Zimon M. и съавт. 2012; Zhao H. и съавт. 2014; Boaretto F. и съавт. 2015).
- Скоростите на провеждане по двигателни и сетивни влакна са (почти) нормални, докато амплитудата на СМАП и СНАП е намалена.
- Иглената ЕМГ от проксимални и дистални мускули често показва невромиотонични разряди, възникващи спонтанно или провокиран от движение на иглата или мускулна контракция
- Въпреки че се смята за отличителен белег при ЕМГ, невромиотоничен феномен може да липсва около 20–30% от пациентите
- Досега са докладвани поне 10 патогенни мутации, предимно missense и non-sense. Мутацията с.110G > C (p.Arg37Pro) е най-често срещаният, особено при популации в Източна Европа, последвани от мутацията с.250 T > C (p.Cys84Arg) (Laššuthová P. и съавт. 2015).

AP аксонална НМСН всл. хомозиготна мутация (р. Ala253GlnfsTer27) в SORD1 гена- 3 болни (мъже)

- Средна възраст на началото е 12 (SD 3.46) г. с прояви на дистална мускулна слабост в долни крайници,
- скелетни деформитети на стъпалата по типа pes cavus.
- при мъж на 28 г. се установява пирамиден и дискоординационен синдром при нормална МРТ на главен мозък.

ПОДХОД ЗА МОЛЕКУЛНА ДИАГНОСТИКА НА СМТ



Определянето на клиничния фенотип и генетичното верифициране на пациенти с НМСН е необходимо за изработването на по-добри прогностични възможности, за адекватна генетична консултация и за предлагане на специфична терапия.

Благодарност



Sofia Medical University
 Albena Jordanova
 Velina Guerguelcheva
 Boriana Ishpekova
 Ivo Kremensky
 Ivan Litvinenko
 Alexey Savov
 Sylvia Cheminkova

University of Western Australia
 Luba Kalaydjieva
 Dora Angelicheva

VIB, Belgium
 Peter De Jonghe
 Vincent Timmerman



University of London
 Royal Free Hospital
 P.K. Thomas
 Rosalind King

Saint Louis University
 Chitharanjan Rao
 Francisco Gondim
 Florian Thomas

AFM-France
 The Neuropathy Association
 Muscular Dystrophy Association
 Fund for Scientific Research-Flanders
 Research Fund, Sofia Medical University
 Research Fund, University of Western Australia
 National Science Fund, Bulgarian Ministry of Science and Education

Епидемиологични проучвания

✓ Теренни проучвания





БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО

Унаследяване и епидемиология

2012 България: 270 пациенти с трансфузионно зависима β -Таласемия

Генотип	Честота
HbA/HbA	0.00
HbA/HbA ⁰	0.00
HbA/HbA ⁺	18.75
HbA/HbE	43.00
HbA/HbS	11.91
HbA/Hb ⁺	22.28
HbA/Hb ⁺	1.00
HbA/Hb ⁺	0.74
HbA/Hb ⁺	7.00

<https://www.gareids.org/национален-регистър-на-пациенти-с-та-17ang-0g>

Какво мислят засегнатите ?

- Анкета, проведена сред 40 семейства на деца с трансфузионно-зависима бета-Таласемия, включваща 75 родители
- 100% от анкетираните смятат, че е задължително в България да съществува превантивна програма за бета-Таласемия
- 85% от тях са съгласни да съдействат за създаването на такава.

Стоянова, Банчев, Константинов, Непубликувани данни, 2023

Подобряване на продължителността на живота при трансфузионно зависима β -Таласемия (ТЗТ)

UK registry (N=736), UCLH - Haemoglobinopathy Reference Centre, UK (N=103), Italian Registry, Greek Registry

Превантивни програми

- Италия
- Гърция
- Обединеното Кралство
- Кипър
- Дания
- Франция

Основни стратегии, показали успех и ефективност:

- Национална политика за превенция
- Програми за повишаване на обществената осведоменост; скринингова програма за идентифициране на носителите; услуги за генетично консултиране;
- Диагностика – скрининг в рисковите двойки;
- Предимплантационна диагностика;

EMJ Hematol. 2022; DOI/10.33590/emjhematol/22-000

Предпоставки за наличие на скринингова програма:

- Наличие на центрове за лечение на ТЗТ
- Наличие на лаборатории
- Безплатна диагностика

Thalassemia control: the example of Cyprus Presentation 2022

Качество на живот??? – тежест на болестта???

- Средна стойност на година: 40 000 лв. Хелатиратца + трансфузионна терапия
- Момче на 7 годишна възраст
- Родители на 48 годишна възраст
- In vitro фертилизация
- Диагноза β -Таласемия майор на 6 месечна възраст
- Живеят в град без Таласемичен център

Резерви на кръвния център – България около 600 дарителя месечно за нуждите на хората, болни от Таласемия

Zahra Pakbaz Quality of Life in Patients with Thalassemia. Blood 2004; 104 (11)

Как, кого и кога да скринираме?

Методи: ПКК, феритин, индекси; Електрофореза; Генетични изследвания

POC microfluidic microarray biosensor platform

- Доброволно – Кипър, Италия, Гърция
- Задължително – Ливан, Турция, ОАЕ

Kattamis A, Foni GL, Aydinok Y, Vpraskaki V. Changing patterns in the epidemiology of β -thalassaemia. Eur J Haematol. 2020

Качество на живот??? – тежест на болестта???

- Момче на 7 годишна възраст
- Родители на 48 годишна възраст
- In vitro фертилизация
- Здрава близка
- Диагноза Таласемия майор на 6 месечна възраст
- Живеят в град без Таласемичен център

Препоръчва превантивен подход

<https://www.who.int/publications/i/item/97892400220516-eng> jP/Република България - Last accessed: 8 March 2022

Zahra Pakbaz Quality of Life in Patients with Thalassemia. Blood 2004; 104 (11)

Как може да помогне опл/педиатърът в отсъствие на национална програма за превенция?

Задължителна ПКК:

- На 6-месечна възраст
- На 1 годишна възраст
- Преди постъпване в детско заведение

MCV = 70 + възрастта на детето в години

Индекс на Мензег = $MCV (fl) / RBC (10^{12}/L)$

- <13 – Носителство на β -Таласемия
- >13 – Желязо недоимична анемия

Сензитивност	91%	91%
Специфичност	83%	83%

Tabassum S Pak J Med Sci. 2022 Mar-Apr;38(4Part-II):878-88

Как може да помогне педиатърът в отсъствие на национална програма за превенция?

Насочване към детски хематолог / хематолог

Електрофореза на хемоглобин – възрастови ограничения - след 14 месечна възраст, не е безплатна
 Генетични изследвания – налични, но не безплатни

Abstract: The epidemiology of thalassemia in Bulgaria. J. G. Garkov, J. R. G. Garkov, K. Garkov



Заклучение

- Здравото носителство на —Таласемия в България показва аналогична честота на това в северна Италия и Гърция.
- ТЗТ представлява тежко бреме в здравословен, семеен, социален, и финансов аспект.
- В условията на липсваща национална програма за превенция на ТЗТ ролята на опл/педиатъра в откриването на здравите носители е от съществено значение.
- Необходима е национална стратегия за превенция на ТЗТ в България.

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА НАСЛЕДСТВЕНИТЕ ЦЕРЕБЕЛАРНИ ДЕГЕНЕРАЦИИ В БЪЛГАРИЯ

Теодора Чамова


Наследствени церебеларни атаксии- определение

- Голяма група хетерогенни невродегенеративни заболявания, характеризиращи се с:
 - Бавно (хронично) прогресираща атаксия
 - Окулomotorна дисфункция
 - Дизартрия
 - Пирамидни симптоми
 - Екстрапирамидни симптоми
 - Пигментна ретинопатия
 - Периферна невропатия
 - Когнитивни нарушения
 - Други системни прояви



Атаксия

- Симптом
- Резултат от патологично процеси, ангажиращи малкия мозък и неговите връзки с други структури
- Нарушение на баланса и координацията на позата, походката и движенията на крайниците
 - Статична
 - Локомоторна
 - Динамична
- Други прояви на малкомозъчно засягане: мускулна хипотония, нистагъм, сакадни очни движения, скандиран говор, титубацио на тялото и главата




Наследствени церебеларни атаксии в България

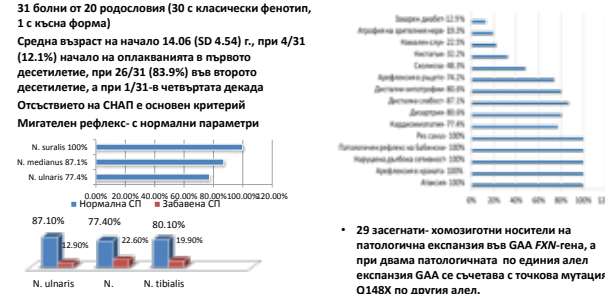
АД СЦА	АР СЦА
<ul style="list-style-type: none"> СЦА1 СЦА2 СЦА6 СЦА7 СЦА14 	<ul style="list-style-type: none"> Болест на Friedreich Атаксия-телангиектазия Атаксия окулomotorна апраксия Церебротендиозна скантоматоза Атаксия с дефицит на витамин E Desequilibrium syndrome-церебеларна атаксия, умствено изоставане с или без походка на четири крака 1 (DES, CAMRQ1) ARCA 1 Спастична атаксия на Charlevoix-Saguenay (ARSACS) ARCA3 SCAR13 Болест на Niemann Pick B Болест на Niemann Pick C Тремор-атаксия с централна хипомиелинизация (HLD7) Синдром на Boucher-Neuhäuser

Основни изследвания при пациент с атаксия

- ПКК и биохимия (витамин B12, E, Cu, церулоплазмин)
- Ликворно изследване
- Урина- 24 ч. за Cu
- Вирусология (HIV, VZV и тн.)
- Антитела- anti GAD; anti Hu; anti Yo; anti Ma; anti Ri
- ЕНГ и ЕМГ
- Евокирани потенциали
- КТ и МРТ на главен мозък
- Невроофталмолог
- Невропсихолог
- Генетично изследване

Болест на Friedreich

- 31 болни от 20 родословия (30 с класически фенотип, 1 с късна форма)
- Средна възраст на начало 14.06 (SD 4.54) г., при 4/31 (12.1%) начало на оплакванията в първото десетилетие, при 26/31 (83.9%) във второто десетилетие, а при 1/31-в четвъртата декада
- Отсъствието на СНАП е основен критерий
- Мигателен рефлекс- с нормални параметри

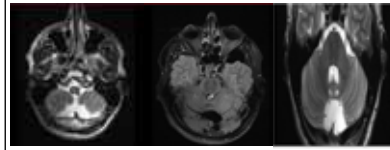


- 29 засягнати- хомозиготни носители на патологична експанзия във GAA FXN-гена, а при двама патологичната по единия алел експанзия GAA се съчетава с точкова мутация Q148X по другия алел.

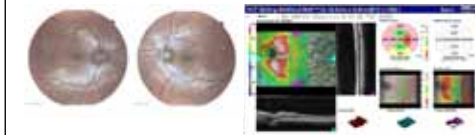
Атаксия-телангиектазия (вариант)

- 28 пациенти (българо-мохамедани), принадлежащи към 3 големи родословия от района на гр. Достап и гр. Сърница и една болна-спорадичен случай
- Средна възраст на начало- 8.3 г. ± 9.3 г., с вариация от 14 дена до 40 г.
- Основни клинични прояви:
 - Дистонични хиперкинези
 - Статичен и постурален тремор предимно в шията и горните крайници
 - Дистонична дизартрия и дисфагия
 - Хореични хиперкинези при 10/28
 - Миоклонии при 5/28.
 - Лека статична и локомоторна атаксия- при 5/28 (SARA 1-4)
 - Дилатирани конюнктивални съдове 4/28
 - Нормално когнитивно функциониране
 - При 4/17 засегнати са наличие данни за лека аксона невропатия в долните крайници със снижени СМАП, респ. СНАП от пп. peronei и пп. surales.
- МРТ на главен мозък е нормален при 16/17 изследвани, като само при една пациентка се установява малкомозъчна атрофия (двоен хетерозигот за мутации p.V2716A/ p.Lys119 в *ATM*-гена)
- Повишен алфафетопротеин при 13/13
- При 5/5 имунологично изследвани се установяват повишени ANA, като 3/5 са с абсолютна лимфопения, без анamnестични данни за чести инфекции

Спастична атаксия на Charlevoix-Saguenay (ARSACS)



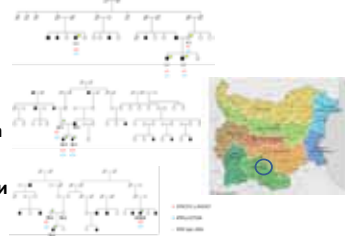
- Данни за малкомозъчна предимно вермисна атрофия
- Понтинни хипоинтензни лезии
- Дифузна хиперинтензност в областта на латералния пояс



- Очни дъна с наличие на бели перипиларни стразии
- ОСТ с липса на физиологични фовеолна депресия на двете очи и се установява задебеляване на перипиларния ретинален нервен слой (RNFL)

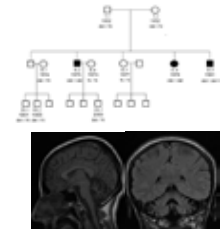
Атаксия-телангиектазия (вариант)

- 24- хомозиготи с мутация с.8147T>C (p.V2716A) в *ATM* гена, останалите 4 са двойни хетерозиготи, при които горепосочената мутация се комбинира с p.Lys119 или с.4909+1G>A
- От скринингово изследване на 100 филтърни бланки на новородени от района за носителство на двете типични мутации- 1% носителство на p.V2716A в *ATM* гена



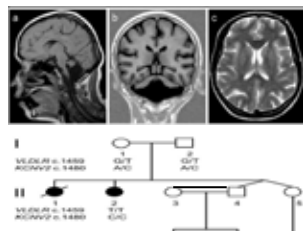
Автозомно-рецесивна церебеларна атаксия тип 3 (ARCA3), вкл. мутации в *ANO10*- гена

- Начало на клиничните прояви- от 6-7 годишна възраст, с промяна на говора
- Локомоторна атаксия от 15-17 годишна възраст; от 28-29 г. самостоятелната походка без помощно средство е невъзможна
- Неврологичен статус:
 - Дискоординационен синдром (по-изразен вермисен):
 - Погледно-провокиран инсталям надолу с хиперметрични сакади и наличие при по-младите болни, докато при по-възрастните е наличие и вертикален и хоризонтален инсталям
 - Квадрилирмен синдром
 - Когнитивен дефицит
 - EMG с данни за неврогенна урета от m. quadriceps femoris с наличие на спонтанна активност от позитивни остри вълини, фибрилации и M-отговори с голяма продължителност и амплитуда
 - МРТ на главен мозък- с данни за тежка малкомозъчна атрофия и дифузни на T2/T2FLAIR хиперинтензни и T1 хипоинтензни лезии в малкомозъчните хемисфери при нормално изобразяване на супратенториалните структури
 - От невроофтальмологичното изследване- двустрани макулна хипоплазия и извитост на ретиналните съдове-
 - Умерен интелектуален дефицит със засягане на всички когнитивни сфери.
 - Генетични изследване- хомозиготи с делеция c.1150_1151del в *ANO10*- гена
 - *ANO10* е експресиран в мозъчната кора и hippocampus, но са необходими допълнителни изследвания за изясняване на точната му роля



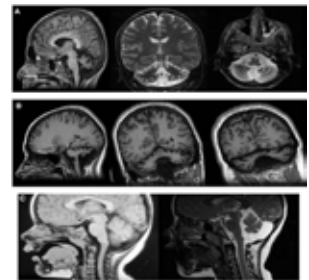
Desequilibrium syndrome-церебеларна атаксия, умствено изоставане с или без походка на четири крака 1 (DES, CAMRQ1)

- Тежко изоставане в НРР
- Нисък ръст и телесна маса, микроцефалия, дисморфичните белези (високо нёбце при всички, хипертелоризъм, тежък комитентен, конвергентен страбизъм на дясното око)
- Неврологичен статус:
 - Дискоординационен синдром с тежка статична и локомоторна атаксия, мускулна хипотония, умерено изразена дизартрия и лека дисметрия и интенционен тремор, хоризонтален инсталям
 - Пирамидни белези
 - Умерена до тежка умствено изоставане
- МРТ на главен мозък с намален размер на мозъка, хипоплазия на малкия мозък и моста, по-изразена за дясната част на vermis и пункция
- G>T (hg19 chr9:2645720; NM_003383.3, екзон 10: с.1459G>T (NP_003374.3; p.Asp487Tyr)) във *VLDLR*
- *VLDLR* регулира reelin-свързаната сигнализация, чрез интернализация и промени в конформацията си



SCAR13

- Изоставане в НРР, трима болни никога не са проходили, а петима никога не са проговорили
- Ръстът и телесната маса са в норма при трима пациенти (два), но са под нормите за съответната възраст при възрастните болни.
- Умерено до тежко изразен дискоординационен синдром със средна стойност на SARA 11.9, като атаксията е по-изразена при по-възрастните болни, леки дизартрия, дисметрия, тремор и дисдисадохиокинезия
- Пирамидни белези с патологично оживени CP в долните крайници.
- Невроофтальмологичните прояви- погледно-провокиран инсталям, хипоцентрични сакади, дефицит на абдукцията, страбизъм иптоза.
- Когнитивен дефицит, вариращ от лек до дълбок
- Невроизобразяващите изследвания- умерена до тежка малкомозъчна атрофия, конституционално по-малка долна част на vermis

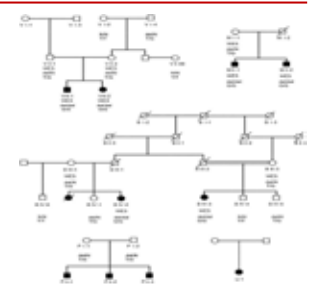


Спастична атаксия на Charlevoix-Saguenay (ARSACS)

Пациент	1	2	3	4
Пол	М	ж	М	ж
Възраст на начало [г.]	1.8	7	15	Пож. 1 г.
Възраст на последно преглед [г.]	37	44	40	37
Ранно моторно развитие	Изоставане в прохвъртането	Нормално	Нормално	Изоставане в локомоторното развитие
SARA	19	24	27	22
grip	23	6	10	16
Самостоятелна походка	Възможна	Възможна с провадна от 35 г.	Възможна с Бастуи от 34 г.	Възможна
EMG	Демиелинизация с вторична аксона дегенерация.	Демиелинизация с вторична аксона дегенерация.	Демиелинизация с вторична аксона дегенерация.	Нормална
Допълнителни прояви	Мускулна слабост и невропатна болка	Слабост и леко когнитивно нарушение	Слабост и леко когнитивно нарушение	Не
МРТ на главен мозък	Малкомозъчна атрофия с по-изразено засягане на вермис, малкомозъчни лезии в областта на моста	Малкомозъчна атрофия с по-изразено засягане на вермис, малкомозъчни лезии в областта на моста	Не е проведен	Липсва шрибеларна атрофия, поради по-млада възраст
ОСТ	Липса на физиологична фовеоларна депресия на двете очи и значимо задебеляване на глобални перипиларни ретинални нервни слоеве	Липса на физиологична фовеоларна депресия на двете очи и значимо задебеляване на глобални перипиларни ретинални нервни слоеве	Липса на физиологична фовеоларна депресия на двете очи и значимо задебеляване на глобални перипиларни ретинални нервни слоеве	Нормално дебелина на глобални перипиларни ретинални нервни слоеве
Мутации в ARSACS	c.13469_13470delAT и c.10062delT	c.13585G>T / NP_055137.3; p.Glu430Glu в кондомитно състояние	c.13585G>T / NP_055137.3; p.Glu430Glu в кондомитно състояние	c.10413G>A в exon 10 и p.Trp984del в exon 10

SCAR13

- WES с два хомозиготни варианта в *GRM1*- гена, кодиращ метаботропен глутаматен рецептор 1 (mGluR1); с.2652_2654del и с.2660p2>G
- Мутации в този ген са свързани с атаксия при животински модели
- При изследване на честотата на носителство сред 289 здрави контроли роми от различни групи, двама хетерозиготни носители са идентифицирани в групата на копанарите
- *GRM1* кодира метаботропен глутаматен рецептор mGluR1, който има силна експресия в клетките на Purkinje и играе важна роля в малкомозъчното развитие и синаптичната пластичност



Заклучение

- **Наследствените малкомозъчни атаксии-голяма група хетерогенни в клинично и генетично отношение заболявания**
- **Широка ДД с придобити причини**
- **Ограничен брой етиопатогенетични терапевтични възможности**



НАУЧНА СЕСИЯ „ИМУНОЛОГИЯ И РЕДКИ БОЛЕСТИ“

- ▶ **Национален регистър на пациенти с първичен имунен дефицит**
Е. Наумова
- ▶ **Оценка на постваксинална имунна реактивност при избора на**
ваксинална стратегия сред пациенти с първичен имунен дефицит
С. Лесичкова
- ▶ **Остра порфирична криза през погледа на болния (видео)**
А. Иванова

НАЦИОНАЛЕН РЕГИСТЪР НА ПАЦИЕНТИ С ПЪРВИЧЕН ИМУНЕН ДЕФИЦИТ

Елисавета Наумова

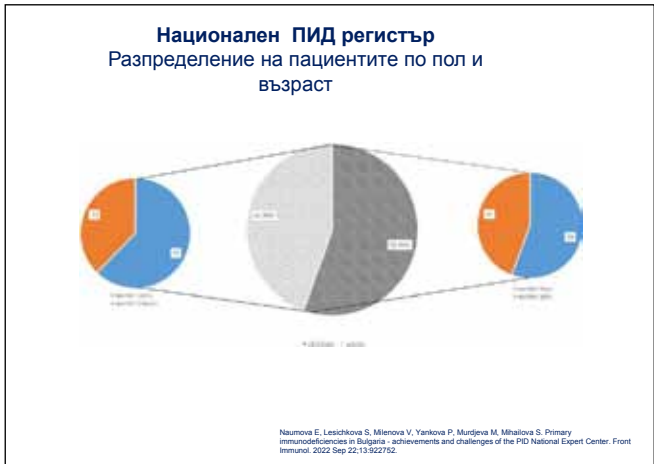


Първични имунни дефицити

> Първичните имунни дефицити (ПИД) са редки заболявания. Според последната актуализация на класификацията на IUIS, мутациите в 430 гена причиняват 404 различни фенотипа на имунологични заболявания, разделени в 10 групи въз основа на вида на имунологичния дефект.
 > Тяхното разпространение сред световното население варира в широки граници, от 1,51 (Германия) до 20,27 (Кувейт) на 100 000.
 > Разпределението на различните PID варира също сред популациите.
 > Редица фактори са отговорни за тези вариации:

- o географско местоположение
- o структура на популациите,
- o процент на родствени браковете
- o степен на разпознаване на тези редки заболявания
- o регистрацията им в национални и международни регистри

Взети заедно тези болести представляват значителен социален и икономически проблем.



История

- > Първият случай на PID в България е докладван от I. Varsovan и др. през 1965 г. (мъж на 19 години с хипогамаглобулинемия)
- > Първи случай на HAE е наблюдаван от В. Vojkov и др. през 1973г
- > Първият случай на CVID е диагностициран в нашата клиника през 1997 г. (51-годишна жена)
- > 2005г. - станаме част от програмата "J Project", целяща подобряване на диагнозата на ПИД в Централна и Източна Европа.
- > 2015 г. - подписа се договор за сътрудничество с американската фондация „Джефри Модел“ за разкриване на Експертен център „Джефри Модел“ в България, част от световната мрежа.

Национален ПИД регистър Разпределение на пациентите според IUIS класификацията

IUIS group	Diagnosis	Patients(n)	Sex	Median onset (median age, years)	Median to diagnosis (median age, years)
1	Immunodeficiencies affected cellular and humoral immunity	17 (24%)	M:5 F:5	1m (0m-1y)	12m (0m-12y)
2	CSF with associated or syndromic features	33 (54%)	M:18 F:5	3m (0m-10y)	1y (0m-46y)
3	Primarily antibody deficiencies	25 (44%)	M:10 F:4	1y (0m-6y)	1y (0m-52y)
4	Diseases of immune dysregulation	4	M:3 F:1	1y (1y-20y)	0y (1y-16y)
5	Congenital defects of phagocyte number or function	11 (18%)	M:6 F:4	1m (0m-81y)	1y (0m-12y)
6	Defects in innate and innate immunity	0			
7	Auto-inflammatory diseases	21	M:14 F:7	1y (0m-40y)	1y (0m-27y)
8	Complement deficiencies	11	M:7 F:4	0y (7m-2y)	2y (0m-13y)
9	Bone marrow failure disorders	0			
10	Unaffected	17	M:9 F:8	1y (0m-47y)	2y (1y-62y)

История

- > 2016г.-ПИД експертният център в УМБАЛ "Александровска" беше вписан в регистъра на МЗ с решение на Комисията за редки болести в България и съгласно Закон № 16/2014 № 31 за условията и реда за регистриране на редки болести, експертни центрове и референтни мрежи за редки болести.
- > 2017г.- стартира Национален регистър на пациентите с редки заболявания, в който са включени и ПИД..
- > 2020г.- започна въвеждането на ПИД пациентите в ESID database

Национален ПИД център

Генетична диагноза е осъществена на 50.26% от всички регистрирани пациенти

Генетични техники:

- Sanger single gene sequencing
- Targeted NGS sequencing (Illumina)
- International collaboration

ОЦЕНКА НА ПОСТВАКСИНАЛНА ИМУННА РЕАКТИВНОСТ ПРИ ИЗБОРА НА ВАКСИНАЛНА СТРАТЕГИЯ СРЕД ПАЦИЕНТИ С ПЪРВИЧЕН ИМУНЕН ДЕФИЦИТ

Спаска Лесичкова

Въведение

- Първичните имунни дефицити (ПИД) са редки заболявания, дължащи се на генетичен дефект в някой от компонентите на имунната система. Клиничната изjava най-често включва: повишена предразположеност към инфекции (**рецидивиращи, тежки инфекции**), аутоимунитет и онкологични заболявания.
- Иммунокомпроментираниите хора представляват хетерогенна популация по отношение на прилагането на ваксини и отговора им към тях, поради различия в степента на имунното нарушение и предразположеността към инфекции
- Оценка на имунния отговор след ваксинация при ПИД пациентите е сложно предизвикателство

Специфични антитела след ваксинация

1. Промените в антитела от клас ИгГ към ваксиналните антигени може да бъде важен критерий при диагностицирането на първични имунодефицити, като:

- променлив имуноен дефицит (CVID)
- преходна хипогамаглобулинемия
- селективен ИгА дефицит
- дефицити на ИгГ подкласовете
- специфичен антителен дефицит (SAD).

2. Имунологична характеристика на CID /SCID

Измерване на хуморалната имунна функция

• **Профилактичните ваксини** осигуряват сравнително повсеместен източник на стандартизирана антигенна експозиция.

• Ваксините срещу **дифтерия и тетанус** са най-често използваните ваксини за оценка на продукцията на антитела към протеинови антигени. Развива се клетъчен имуноен отговор с участие на еферкторни Т лимфоцити и Т-клетъчно зависим хуморален имуноен отговор със синтез на имуноглобулини предимно от ИгГ1 и ИгГ3 субкласове.

• Измерването на **индивидуалните титри към пневмококови серотипове** преди и след имунизацията и изброяването на броя на реагиращите серотипове с прета техника за оценка на Т-независим имуноен отговор със синтез на имуноглобулини предимно от ИгГ2 субклас.

Имунологична характеристика на основните ваксини, прилагани с диагностична цел

Ваксина	Т зависима или независима	Пик на антителния отговор	Протективни нива
НйВ конюгат	зависима	6 м /3-4 седмици след третата доза/	1.0 µg/mL
Менингококов конюгат	зависима	2-4 седмица	2 µg/mL
менингококов полизахарид	независима	2-4 седмица	2 µg/mL
Пневмовакс конюгат	зависима	4 седмица	>1.3 µg/mL
Пневмококов полизахарид	независима	4 седмица	>1.3 µg/mL
противобисна	независима	21-ви ден след третата доза при прецесозиционна профилактика	0.5 IU
Дифтерийен анатоксин	зависима	2-3 седмица	0.1 IU/mL
Тетанинен анатоксин	зависима	2-3 седмица	0.15 IU/mL

Проучване подпомогнато от проект Д-99/23.04.2019 от конкурса „ГРАНТ-2019” на МУ-София

- Целта на проучването е да се определи концентрацията на антитела срещу дифтерия, тетанус и полизахаридни антигени (*S. pneumoniae* и *H.influenzae*) в различни възрастови групи от българската популация.
- Да се потвърди корелацията между постваксиналните титри на антителата с общата имунна компетентност и предразположението към чести инфекции сред участниците в изследването.

Процент индивиди с непротективен титър антитела към DT при здрави и често боледуващи по възрастови групи



S. Lesichkova et al. Acta Medica Bulgarica, Vol. XLVIII, 2023, No. 1 / p.46-52 Original article



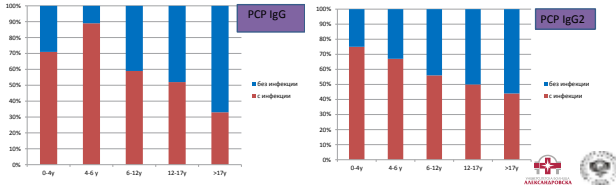
Процент индивиди с непротективен титър антитела към TT при здрави и често боледуващи по възрастови групи



S. Lesichkova et al. Acta Medica Bulgarica, Vol. XLVIII, 2023, No. 1 / p.46-52 Original article



При лица с **недостатъчно ниво на протектиращи** анти- PCP IgG (< 30mg/L) и анти- PCP IgG2(< 11mg/L) антитела в първите три възрастови групи отчетливо превалират децата с честа инфекциозна патология, докато при възрастните ниско ниво на защита се наблюдава предимно при асимптомни лица .



Принципи и практически насоки за имунизация при пациенти с първичен имуен дефицит

➤Имунният отговор срещу ваксината зависи от:

- Вида на имунния дефицит
- Вида на ваксината
- Прилаганото лечение
- IVIG /имуносупресия



Полза/риск

Извод

Хората с чести инфекции показват значително по-силно изразена недостатъчна защита срещу дифтерия и тетанус и полизахаридни антигени, което изисква скрининг за имуен дефицит.



Първичен имунодефицит	Специфичен Имунодефицит	Противопоказани ваксини(а)	Риск специфични ваксини, които са препоръчителни	Ефективност и коментари
Хуморален дефицит (B-лимфоцити)	Тежки антителни дефицити (напр. X-свързани агаммаглобулинемия и общ варицелен имуен дефицит)	Живи вирусни и бактериални ваксини; жива противогрипна; -BCG; -вакца траса; -варцел, паротит, рубеола, -варцела; -орална полиомиелитна	-Пневмококова; -НВ (деца 12-59 месечна възраст); -противогрипна	Ефективността на всяка ваксина не е сигурна в случай, че зависи само от хуморален тип отговор. Терапията с имуноглобулин може да повлияе отговора към всички ваксини
	По-лека форма на антителен дефицит (напр. селективен ИГА дефицит и дефицит на ИГГ субкласовете, селективен дефицит към полизахаридни антигени)	Счита се, че живите ваксини не са опасни с изключение на: -BCG; -вакца траса; -орална полиомиелитна	-Пневмококова; -НВ (деца 12-59 месечна възраст); -противогрипна	Вероятно всички ваксини са ефективни, но имуният отговор може да е отслабен. Нема данни за ротавирусните ваксини

Диагностична ваксинация за оценка на пост- ваксиналната имунна реактивност.

Дете на 6г. със съмнение за имуен дефицит поради чести респираторни инфекции лекостепенна относителна и абсолютна CD3 лимфопения. Ваксинирано е по имунизационен календар до бг без странични реакции.

изследване на титъра на **специфични антитела:**

- Антитела срещу тетаничен токсид- **0,077 IU/ml**
- Антитела срещу дифтерийен токсид- **0,075 IU/ml**

ИгГ- 7,3г/л (5,4-16,10)
ИгМ-0,65г/л (0,50-2,50)
ИгА- 0,57 г/л (0,50-1,80)

След **реимунизация с Tetraxim**– четири седмици

- Антитела срещу тетаничен токсид- **2,3 IU/ml**
- Антитела срещу дифтерийен токсид- **2,0 IU/ml**

Нормална Т клетъчна функционална активност след стимулация с митоген (75%) и anti CD3/CD28 dynabeads (68%)

CVID -оценка на имунния отговор

Пациент на 17г. с CVID ваксиниран по имунизационен календар с липса на протективен титър на антитела срещу протеинови и полизахаридни антигени

- Антитела срещу тетаничен токсид- **0,05 IU/ml**
- Антитела срещу дифтерийен токсид- **0,01 IU/ml**
- Антитела срещу пневмококов полизахарид- **31 mg/L**

ИгГ- **0,693 г/л** (5,4-14,4)
ИгМ-**<0.1г/л** (0,35-2,40)
ИгА- **<0.02 г/л** (0,6-3.5)

Диагностична ваксинация за оценка на пост- ваксиналната имунна реактивност

Дете на 3г. със съмнение за имуен дефицит поради чести респираторни инфекции. Поставена е една доза Hexacima и Synflorix

изследване на титъра на **специфични антитела:**

- Антитела срещу тетаничен токсид- **0,08 IU/ml**
- Антитела срещу дифтерийен токсид- **0,02 IU/ml**
- Антитела срещу PCP IgG- **14.5 mg/L**
- Антитела срещу HiB- **0,06 IU/ml**

ИгГ- 11.3г/л (4,5-13.6)
ИгМ-0,85г/л (0,3-2,50)
ИгА- **0,1 г/л** (0,50-1,80) ➔ **0,36 г/л**

След **приложение на Tetraxim** на 6г възраст

- Антитела срещу тетаничен токсид- **1,2 IU/ml**
- Антитела срещу дифтерийен токсид- **0,2 IU/ml**
- Антитела срещу PCP IgG- **73.9 mg/L**
- Антитела срещу HiB- **2.7 IU/ml**

ИгГ-1-8.8 г/л (2,8-9,1)
ИгГ-**0.077г/л** (0,4-3,7) ➔ **0,02г/л**
ИгГ-3-0.48г/л (0,1-0,8)
ИгГ-4-0.68г/л (0,04-0,9)

Първичен имунодефицит	Специфичен Имунодефицит	Противопоказани ваксини(а)	Риск специфични ваксини, които са препоръчителни	Ефективност и коментари	
MKБ 10-D81, D82	Комбиниран имуни дефицити (Т-лимфоцити)	Пълен дефект (напр. тежък комбиниран имуен дефицит, пълен DiGeorge синдром)	Всички живи ваксини	-Пневмококова; -НВ (деца 12-59 месечна възраст)	Малко вероятно ваксините да са ефективни
	Частичен дефект (напр. повечето пациенти с DiGeorge синдром, Wiskott-Aldrich синдром, Атаксия телангиектазия)	Всички живи ваксини по принцип са контраиндирани	-Пневмококова; -НВ (деца 12-59 месечна възраст); -Менингококова	Ефективността на всяка ваксина зависи от степента на имуно лотискане	

тежък комбиниран имуен дефицит, в т. число DiGeorge синдром с CD3+ Т-лимфоцитен брой <500 cells/mm³;
- други комбиниран имуни дефицити с подобен CD3 + Т-лимфоцитен брой,
- синдром на Wiskott-Aldrich или X-свързана лимфопролиферативна болест или фамилни разстройства, които предразполагат към хематопоетична лимфоцитопения.

Тежък комбиниран имунен дефицит

Дете на 5г. с хипоморфна мутация в RAG1 гена, с рецидивиращи респираторни и гастроинтестинални инфекции от 4 месечна възраст.

Имунизациите са проведени до 14 месечна възраст, поради тежка странична реакция след поставяне на живата MMR ваксина с генерализиран обрив, температура, болка и оток по пръстите на ръцете, лакти и колена.

- > Антитела срещу тетаничен токсид- **0,11 IU/ml** IgГ- 8,87 г/л (5,4-16,10)
- > Антитела срещу дифтерийен токсид- **0,005 IU/ml** IgM-2,7 г/л (0,50-2,50)
- > Антитела срещу пневмоков полизахарид- **7,3 mg/L** IgA- 1,3 г/л (0,50-1,80)
- > Антитела срещу коногиран антиген на H. influenzae-**0.12 mg/L**

Изводи и препоръки

>Оценка на поствакциналната имунна реактивност е изключително важна при избора на ваксинална стратегия сред пациенти с ПИД.

>Промяна на имунизационната схема за прилагане на задължителните имунизации и реимунизации и при какви условия това да се осъществи при дете с ПИД трябва да се извършва след становище от лекар с познания за имунопатогенезата на ПИД и добър опит в диагнозата и лечението на ПИД.



Методично указание за имунизации при деца с хронични заболявания, в изпълнение на т. V на Приложение № 10 към чл. 20, ал. 1 от Наредба № 15 за имунизациите в Република България.



Първичен имунодефицит	Специфичен Имунодефицит	Противопоказани ваксини(а)	Риск специфични ваксини, които са препоръчителни	Ефективност и коментари
Дефицит на първичен имуни отговор	Дефицит на интерферон-гамма/интерлекин-12 сигнални пътища	Всички живи ваксини	-	-
Дефицит на комплемента система MKS 10 DB4.1, DB4.8		Няма	Пневмокок; Hib (деца 12-59 месечна възраст) Менингококова	Всички рутинни ваксини вероятно са безопасни и ефективни
Дефицит във фагоцитната функция MKS 10 DT1, DB4	Хронична грануломатозна болест	живи бактериални ваксини: BCG; салмонела	няма	Вероятно живите вирусни ваксини са безопасни и ефективни
	Фагоцитни дефицити които са недефинирани или придружени от дефекти в Т-клетките и НК клетъчната функция (Синдром на Чедомак-Хигashi, дефицит на левкоцитна адхезия: [LAD] и миелопероксидазен дефицит)	живи бактериални ваксини: BCG; изълта треска; морбили, епидемичен паротит, рубеола, варицела, орална полиомиелитна	Пневмокок	Всички инактивирани ваксини вероятно са безопасни и ефективни

Препоръки

>Новите стратегии за имунизация остават единственото практическо средство за намаляване на заболяемостта и смъртността от ваксинопредотвратими заболявания при деца и възрастни.

>Мерки за подобряване на имунопрофилактиката на съответните заболявания:

- Дългосрочна и персонална ваксинална програма.
- Повишаване осведомеността на обществото.
- Стриктно спазване на насоките за ваксинация.
- Персонализирана ваксинална програма при рискови групи от населението.



НАУЧНА СЕСИЯ

„ИЗКУСТВЕН ИНТЕЛЕКТ И РЕДКИ БОЛЕСТИ“

- ▶ **Opportunities and Challenges of Machine Learning in Clinical Settings**
R. Rottger
- ▶ **Are the European Reference Networks for rare diseases ready to embrace Machine Learning**
Г. Искров
- ▶ **Key challenges when mapping European rare disease databases, relevant for ML-based screening technologies in terms of organizational, FAIR and legal principles & recommendations**
Р. Райчева

OPPORTUNITIES AND CHALLENGES OF MACHINE LEARNING IN CLINICAL SETTINGS

Richard Rottger

SCREEN 4CARE

Our **VISION** is to improve the lives of RD patients by 3 pillar aims:

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

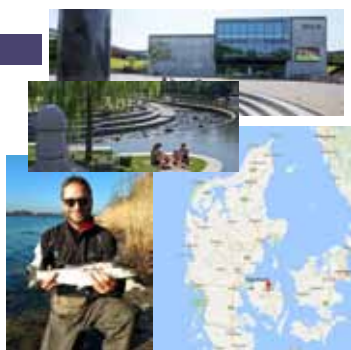
To achieve this vision, we will execute six interconnected work packages that embed and involve, all relevant stakeholders, including but not limited to: researchers, clinicians, patients, data science experts, pharmaceutical companies, Patient Organization, academia, SMEs, Public Health Decision Makers,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

30.09.2023

SCREEN 4CARE

About Me

- Education
 - Computer Scientist, TUM & Stay at UC Berkeley
 - PhD at Max Planck Institute for Informatics
- Main Research Interests
 - **Machine Learning**
 - Interest in various kinds of machine learning approaches
 - **Clustering**
 - Development of novel algorithms
 - (De novo) phenotyping is basically clustering
 - **Systems Medicine**
 - Don't look at the various entities in isolation
 - Understand and incorporate the interplay between the biological components




SCREEN 4CARE

The Idealistic View

- We collect data from across Europe/World
- Based on the huge success in other areas, we can translate the performance to the medical domain
- Application of Machine Models
 - Will decipher patterns in complex data
 - Give a superior quality in response
 - Not prone to human error

⇒ **Machine Learning or Artificial Intelligence will solve everything**



09.12.2023

SCREEN 4CARE

Screen4Care Project


Massive European Effort with Efpia



SCREEN 4CARE

Shorting the Path to Diagnosis / Decision Support

- Algorithms can support the diagnosis of rare disease patients
- Major Roadblocks
 - We need training data
 - Data is scattered around the globe
 - Different standards
 - **Different Jurisdictions**
 - **Not allowed to be consolidated**
- Difficulties with rare disease
 - They are rare
 - **Even harder to get a significant amount of data**



30.09.2023

SCREEN 4CARE

Our **VISION** is to improve the lives of RD patients by 3 pillar aims:

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

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


30.09.2023

SCREEN 4CARE

Shorting the Path to Diagnosis / Decision Support

- Algorithms can support the diagnosis of rare disease patients
- Major Roadblocks
 - We need training data
 - Data is scattered around the globe
 - Different standards
 - **Different Jurisdictions**
 - **Not allowed to be consolidated**
- Difficulties with rare disease
 - They are rare
 - **Even harder to get a significant amount of data**


(easy problem)



30.09.2023

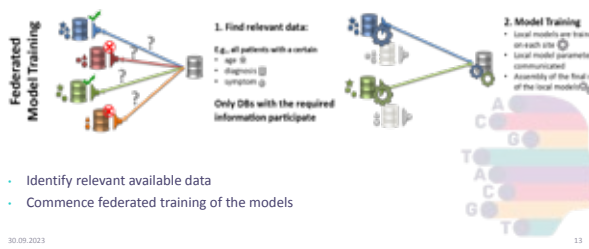
Shorting the Path to Diagnosis / Decision Support

- Algorithms can support the diagnosis of rare disease patients (much harder problem)
- Major Roadblocks**
 - We need training data
 - Data is scattered around the globe
 - Different standards
 - Different Jurisdictions**
 - Not allowed to be consolidated**
- Difficulties with rare disease**
 - They are rare
 - Even harder to get a significant amount of data**



30.09.2023 9

Federated Model Training



- Find relevant data:**
 - E.g. all patients with a certain
 - age
 - diagnosis
 - symptom
 - Only DBs with the required information participate
- Model Training**
 - Local models are trained on each site
 - Local model parameters communicated
 - Assembly of the final model of the local models

- Identify relevant available data
- Commence federated training of the models


30.09.2023 11

Availability of Data: Federated Machine Learning

- The Central idea of federated machine learning

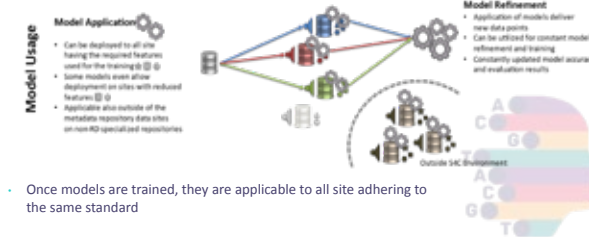
Bring the Machine Learning to the Data.

- Data never leaves the site of storage
- Only model parameters are transferred
- Same / similar quality as conventional machine learning



30.09.2023

Federated Model Application

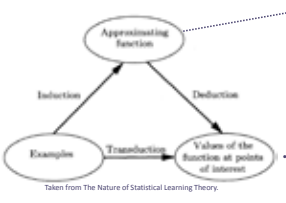


- Model Usage**
 - Can be deployed to all sites having the required features used for the training
 - Some models even allow deployment on sites with reduced features
 - Applicable also outside of the federated repositories data sites on non-ED specialized repositories
- Model Refinement**
 - Application of models deliver new data points
 - Can be utilized for constant model refinement and training
 - Continuously updated model accuracy and evaluation results

- Once models are trained, they are applicable to all site adhering to the same standard

30.09.2023 14

Machine Learning in a Nutshell

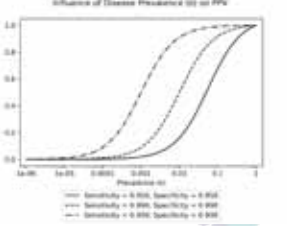


- Machine Learning is basically learning an approximative density function or decision boundary
 - They are per se "stupid"
 - Different tools learn different types of functions
- When the utilized data changes (different representation, different features), the learned function becomes meaningless**

30.09.2023

Special Cases of Rare Diseases

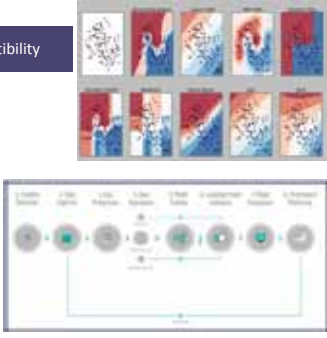
- Consequences:**
 - Early diagnosis / decision support can only be trained on data routinely available
 - Specialized registers are might give a false impression on the sensitivity/specificity
- Documentation**
 - The better the routine documentation, the better the chances for advanced AI
- Rare Diseases:**
 - Even near perfect classification will produce high number of FPs
 - Extra care for the communication required



30.09.2023 15

Working Towards Solutions: Data Compatibility


- Data Availability is imperative!
- Interoperability is imperative!
- Models do not have an inherent understanding of the data or the classification target
- Only when data is 100% interoperable, models can be transferred and applied
- This does not even account for other sources of bias in the data



30.09.2023

Conclusion

- Chances:**
 - Complex machine models can decipher undetected relationships in data
 - Decision support including a multitude of different data sources is promising
 - Machine is not dependent on a certain specialization
- Challenges:**
 - Data compatibility and standardization is imperative
 - Cautious handling of sensitive data is a must
 - Control groups are required for specificity analyses



30.09.2023 16

ARE THE EUROPEAN REFERENCE NETWORKS FOR RARE DISEASES READY TO EMBRACE MACHINE LEARNING

Георги Искров

SCREEN 4 CARE

Training and professional development in ML

- Participant#2: *"What is important for clinicians is to understand the process behind it. [...] It is important to understand what is behind [the outcomes]. For example, whether, from a clinical perspective, the right data sets are used in the right way. Questions posed in this way make outcomes effective and reliable. However, the bulk of technical work behind it is not what physicians would need to understand or to work on. This is clearly the task of computer scientists and IT professionals."*
- Participant#4: *"I think we, as clinicians, do not need to be experts on the process behind the ML algorithm, but we need to be sure that the algorithm itself is valid and gives results that we can rely on. [...] We do not need any training per se to develop these ML tools. We need, of course, collaboration with ML experts who know what ML can give us."*

09.12.2023 5

SCREEN 4 CARE

Objective and methods

- Part of Screen 4 Care WP 1.7 WS 3
- Objective:
 - to explore ERN members' expectations towards and acceptance of ML and its potential application
 - to understand the key benefits and risks perceived regarding its potential use
 - to identify the key factors being considered by ERN members to promote the use of and access to ML technologies in the diagnostic process
- Working definition of ML:
 - ML is a computer-aided technique that may help physicians make a diagnosis by using information from past patient data.
- A mixed-methods study:
 - an online survey among ERN members (423 responses from all EU MS and all ERN)
 - a focus group discussion with selected ERN members (6 participants representing 7 ERN)

09.12.2023 2

SCREEN 4 CARE

Modalities of ML application

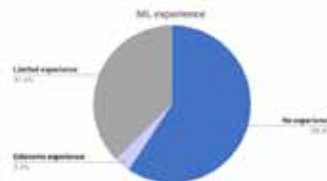
- Regarding the practical implementation of ML in rare disease diagnostics, our survey found that a majority of the respondents supported that:
 - ML should be an optional, but recommended part of the diagnostic process (**81.1% support**);
 - ML diagnostics should be publicly funded (**50.1% support**);
 - Anonymized ML-generated diagnostic data should be available for secondary use only with patients' consent (consent required) (**51.8% support**).

09.12.2023 6

SCREEN 4 CARE

ML knowledge and experience

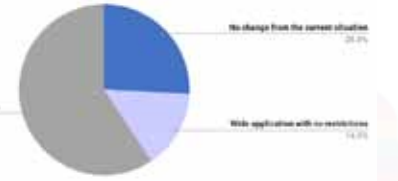
- Participant#1: *"I am not [using] it in my clinical practice myself, but I think it is a very interesting way of working. So, I feel that it's necessary to know more."*
- Participant#4: *"We have a project where we test ML for electronic records, ... [but] it is not part of everyday clinical management yet. It is a pilot, and it aims to be an everyday technology when we know that it functions."*



09.12.2023 3

SCREEN 4 CARE

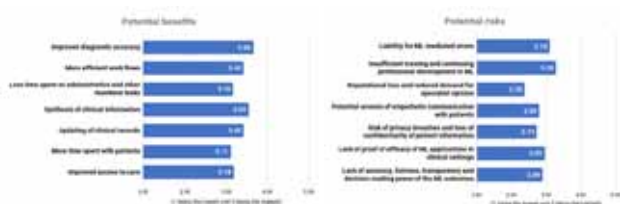
ML application in the next 5 years



09.12.2023 7

SCREEN 4 CARE

ML potential benefits and risks



09.12.2023 4

SCREEN 4 CARE

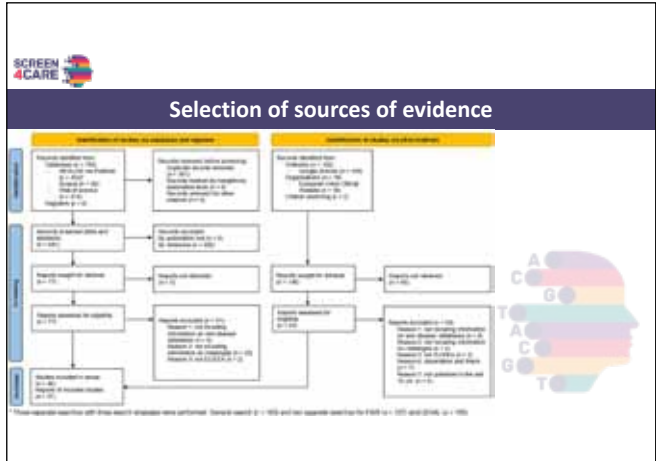
ML application in the next 5 years

- Participant#1: *"...When we are dealing with RDs, it is not only the diagnosis, but it is also the interpretation and the information to the patients and their families. ML seems to be a very fast-moving field, but I do not see it [being applied broadly] right now. But who knows for the next five years."*
- Participant#5: *"It depends on what the ML is being used for. In a limited sense, various web programmes might be considered ML. Although "Dr. Google" has diagnosed some diseases, it has not been helpful in most cases, and patients become very anxious. However, in the appropriate hands, ML helps to identify a disease that clinicians may only see once in a lifetime and enables rapid referrals. I am in favour of ML for RDs being available locally but with support from centres of expertise. Local centres could use it but need training and must know who their speciality links are."*

09.12.2023 8

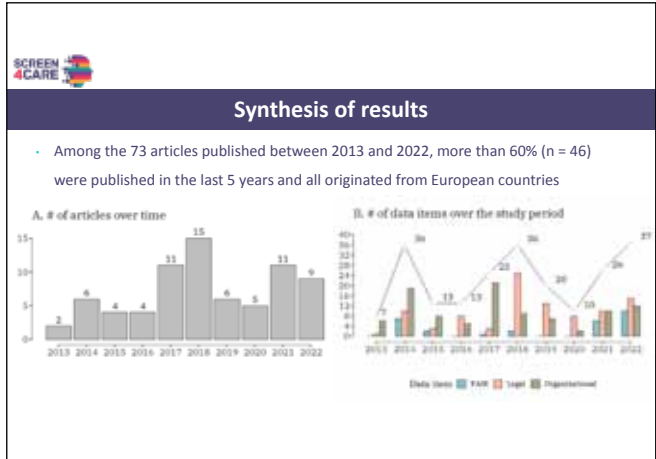
KEY CHALLENGES WHEN MAPPING EUROPEAN RARE DISEASE DATABASES, RELEVANT FOR ML-BASED SCREENING TECHNOLOGIES IN TERMS OF ORGANIZATIONAL, FAIR AND LEGAL PRINCIPLES & RECOMENDATIONS

Ралица Раичева



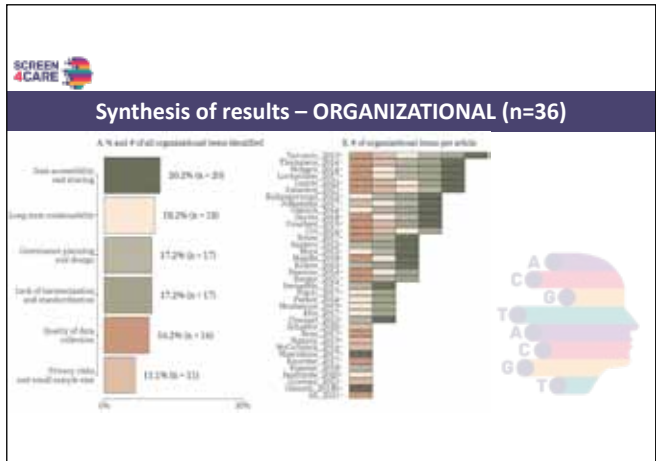
Aim

- Part of Screen 4 Care WP 1.2
- Aim:
 - to identify key challenges in the process of mapping European rare disease databases, relevant to ML-based screening technologies in terms of organizational, FAIR and legal principles.



Methods (1)

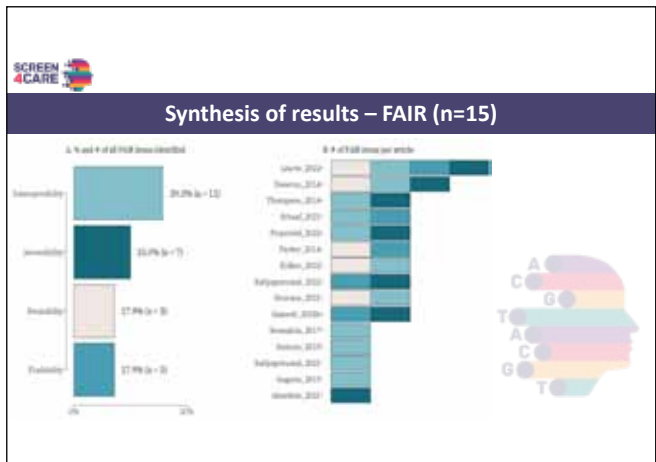
- Study design
 - PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews and the JBI Manual for Evidence Synthesis)
- Research question
 - Population, Concept, Context (PCC) mnemonic strategy
- Sources of information
 - MEDLINE via PubMed, Scopus, Web of Science (Core Collection), Google Scholar
- Search term definition procedure and search strategy
 - Boolean operators AND and OR, MeSH (Medical Subject Headings), DeCS (Health Science Descriptors), and Emtree thesaurus
- Inclusion/exclusion criteria and study selection

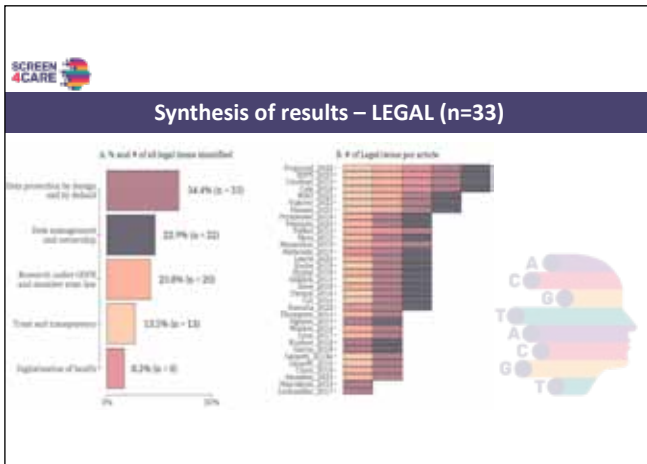


Methods (2)

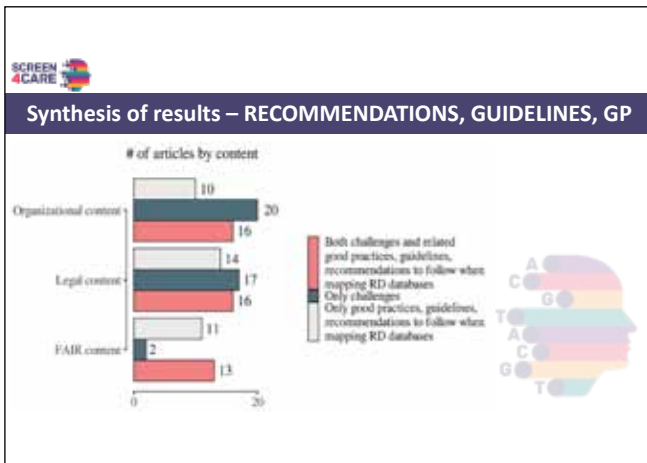
Data charting process

DOMAINS	Data Item	Subitems
ORGANIZATIONAL	Quality of data collection	
	Long-term sustainability	Private vs. public funding
	Governance, planning and design	
	Lack of harmonization and standardization	Data heterogeneity and siloed research
	Privacy risks and small sample size	
	Data accessibility and sharing	Good practices, guidelines, and recommendations
FAIR	Findable	
	Accessible	
	Interoperable	
	Reusable	Good practices, guidelines, and recommendations
LEGAL	Digitalization of health	
	Research under GDPR and member state law	Cross-border transfers of personal data
	Data protection by all means	Data subject rights and consent
		Genetic data and genomic data
		Primary and secondary (re) use of data
	Data management and ownership	Pseudonymous and anonymous data





-
- Future steps**
- European strategy for data the European Commission
 - aims to establish a single market for data by enabling simpler and more secure access and usage of data
 - European Health Data Space (EHDS)
 - expands the main use of health data, regulates the secondary use of health data, and adds rules for reusing health data, all of which are based on the framework set forth by the Data Governance Act



Thank you for attention!

Challenges in mapping European rare disease databases, relevant for ML-based screening technologies in terms of organizational, FAIR and legal principles: scoping review

-
- Wrap-up**
- The results of the scoping review demonstrate the diversity of the challenges that must still be addressed, with immediate actions on:
 - (1) ensuring better data quality, sustainability, funding, and governance of rare disease registries;
 - (2) establishing and maintaining FAIR-compliant databases; and
 - (3) adapting the legal framework for trustworthy data collection, access, uses, and interoperability

НАУЧНА СЕСИЯ

„ОРРНА КОДИРАНЕ: ВЪЗМОЖНОСТИ И ПОЛЗИ“

- ▶ **ORPHAcoding for Rare Diseases**
Marie-Cécile Gaillard (Bugeo)
- ▶ **Challenges and unmet needs of the Bulgarian rare disease expert centers related to ORPHA coding**
К. Димитров

CHALLENGES AND UNMET NEEDS OF THE BULGARIAN RARE DISEASE EXPERT CENTERS RELATED TO ORPHA CODING

Костагин Димитров

Кодиране на редки болести в България и приложение на номенклатурата на Orphanet в експертни центрове

- **Цел на проучването:** установяване на практиките, свързани с кодирането на редки болести в България към момента, и анализ на предизвикателствата, които имат представителите на експертните центрове при този процес за подобряване практическото използване на номенклатурата на Orphanet.
- **Целева група участници в проучването:** медицински и други специалисти, работещи към официално обозначените експертни центрове.
- **Инструмент на проучването:** анкетна карта с 10 въпроса.
- **Резултати:** включиха се представители на 20 от 25-те регистрирани експертни центъра.



Проект Orphanet Data for Rare Diseases (OD4RD) - цели

- Разработване на **стандартизирани, оперативно съвместими данни** за диагностициране на редки болести чрез поддържане на номенклатурата на Orphanet и предоставяне на активна подкрепа за нейното прилагане в лечебни заведения.
- **Хармонизиране** на събирането на данни в различни среди (здравни досиета, регистри) и държави чрез разпространение на най-добрите **практики за кодиране**.
- Подпомагане вземането на решения основани на доказателства чрез **предоставяне на изчерпателни данни** относно редките болести.



РЕЗУЛТАТИ

Каква система за кодиране на заболяванията използвате при предоставяне на епидемиологични данни към координаторите на Европейски референтни мрежи?



Експертен център за рядко заболяване – дефиниция

- Извършва **самостоятелно профилактика, диагностика, лечение и рехабилитация** на пациенти със специфични редки болести.
- Участва в **Националния регистър** на пациентите с редки болести.
- Може да бъде **включен в европейските референтни мрежи**.
- Трябва да **поддържа актуална информационна система** за пациентите с редки болести.

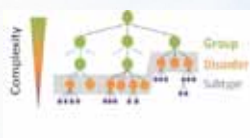
Източник: Наредба № 16 от 30 юли 2014 г. за условията и реда за регистриране на редките заболявания и за експертните центрове и референтните мрежи за редки заболявания

РЕЗУЛТАТИ

Кои професионалисти кодират заболяванията в експертния център, в който работите?



- Цели на Orphanet са подобряване на информацията за редките болести в здравеопазването и научноизследователската дейност чрез поддържане на номенклатурата на Orphanet, осигуряване на висококачествена информация и опит и принос за напредъка на познанията за редките болести.
- Номенклатура на Orphanet.
- Orpha-код.



РЕЗУЛТАТИ

В случай, че не използвате ORPHA-кодове, моля посочете причината за това:





ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Създаден е национален център ORPHANET България

Целта е да ускорим ORPHA кодирането и улесним правилното му използване в Експертните центрове за редки болести

Имейл: dimitrov@raredis.org



Въпроси?

- ### ПРЕПОРЪКИ
- **Ангажиране на здравните власти** за обсъждане интегрирането чрез **законодателна подкрепа** на номенклатурата на Orphanet в софтуерните системи за кодиране на болести на лечебните заведения и Национална здравноинформационна система.
 - **Обучение и подобрена комуникация** са от основно значение за интегрирането на номенклатурата на Orphanet и повишаване изпращането на данни към ERN и Националния регистър за редки болести.
 - **Информационни кампании** за повишаване осведомеността сред медицинските специалисти и обществото за ползите на номенклатурата на Orphanet.

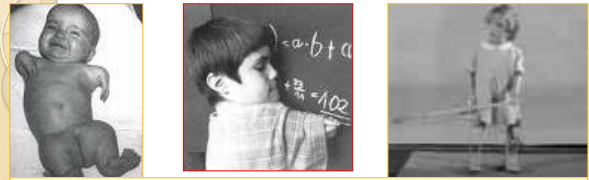
БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!

НАУЧНИ ДОКЛАДИ – II ЧАСТ

- ▶ **Антиконвулсанти и тератогенен риск при жени с епилепсия.**
Пеичев Л.
- ▶ **Преодоляване на неравенствата по отношение на Редките болести.**
Митева-Катранджиева Ц.
- ▶ **Медиацията – метод за разрешаване на конфликт между лекар и пациент с рядко заболяване.**
Димитров К., Митева-Катранджиева Ц.
- ▶ **Реимбурсиране на гентално лечение в България.**
Попова И., Мусурлиева Н.
- ▶ **Нагласи и очаквания на медицинските специалисти относно използването на изкуствен интелект за целите на медицината и здравеопазването в България.**
Попова Д., Петков К., Азиз С., Манолчева С., Соколов А., Беделов А., Балабанов Б., Сотиров С., Славова Х., Христова-Атанасова Е., Искров Г., Стефанов Р.
- ▶ **Нагласи и очаквания на здравните власти относно използването на изкуствен интелект за целите на медицината и здравеопазването в България.**
Соколов А., Беделов А., Балабанов Б., Сотиров С., Славова Х., Попова Д., Петков К., Азиз С., Манолчева С., Христова-Атанасова Е., Искров Г., Стефанов Р.
- ▶ **Съвременни методи на лечение и информираност на медицинските кадри и студенти за синдрома на Wiskott-Aldrich**
Георгиева П.

АНТИКОНВУЛСАНТИ И ТЕРАТОГЕНЕН РИСК ПРИ ЖЕНИ С ЕПИЛЕПСИЯ

Пеичев Л.



Западна Германия – 2500 деца; UK – 456 случая



26 март "Лилав ден" в подкрепа на хората с епилепсия



USA: 17 случая

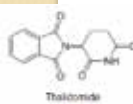


Франсис Келси – експерт на FDA е наградена от президента Кенеди през 1962 г. за блокиране на употребата на Талидомид в САЩ

През 1962 г. Конгресът на САЩ одобрява закон, изискващ тестове за безопасност по време на бременност преди дадено лекарство да получи одобрение за продажба.

TALIDOMID

1944 синтезиран като антагонист на Зарин
1957–1961 г. най-продавания медикамент със седативно-сънотворен ефект в Западна Европа и САЩ
1961-1962 – най-голямата лекарствена трагедия на миналия век



Раждат се над 17 000 бебета в 46 държави с фокомелия или амелия !!!



Lenz McBride



Widukind Lenz



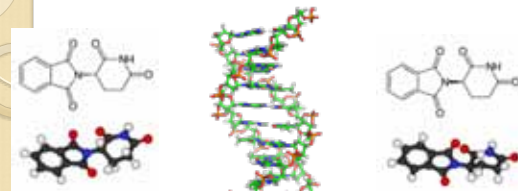
William McBride



L'Institut de la Vie в Париж

ТАЛИДОМИДОВА ФОКОМЕЛИЯ

Симетрични редуционни деформации на всички крайници с липса на преаксиални пръсти на ръцете



(S)-thalidomide – тератогенен !!!

(R)-thalidomide – не е тератогенен

В организма на жената двата енантиомера на талидомид се превръщат един в друг! S-изомерът интеркалира с базите гуанин и цитозин в молекулата на ДНК.

ПРИЧИНИ ЗА ВРОДЕНИ МАЛФОРМАЦИИ



- 1.) Лекарствени – 5%
- 2.) Генетично предавани аномалии – 15%
- 3.) Ноксис от околната среда – 20%
- 4.) Заболявания на майката – диабет, епилепсия, тиреоидизъм и др. – 10%
- 5) над 50% – НЕИЗВЕСТНИ ПРИЧИНИ???



Проблемът за тератогенните аномалии е актуален и днес



1998 – FDA въвежда 5 категории за посочване потенциалът на едно лекарство да причини вродени дефекти

- A
- B
- C
- D
- X

Pregnancy Risk Categories (PRCs)

EURAP – основан през1999 г.

Консорциум от независими изследователи, от 46 страни в Европа, Океания, Азия, Латинска Америка и Африка. Регистрирани са над 30 000 бременности на жени с епилепсия и жени с други заболявания, които се лекуват с АЕЛ.



Цел – консенсус за по-безопасно лечение с АЕС

Задачи – разкриване на:

- специфичен модел на аномалии за дадено лекарство
- доза-ефект зависимости
- риск при моно- или комбинирана терапия

PRC	Характеристика
A	Контролирани изследвания при жени не показват риск за фетуса, но вероятността за увреда остава
B	Изследвания при животни не показват риск за фетуса, но няма добре контролирани изследвания при хора
C	Тератогенен и ембриотоксичен ефект при животни, но няма изследвания при хора
D	Положителни данни за фетален риск при хора. Използват се само при животозастрашаващи случаи, когато няма безопасна алтернатива
X	Изследванията при животни и хора показват наличие на фетални аномалии

Днес са разкрити само някои от тератогенните механизми на АЕЛ

1. Пряко увреждане на плода от лекарства или метаболити, които майката използва.
2. Нарушаване на плацентарния пасаж на кислород и нутриенти към феталните тъкани.
3. Нарушаване на диференциацията на ембриона или увреждане на тъкани във фетуса в критични периоди.



ЗАЩО ТЕРАТОГЕННИЯТ РИСК НАРСТВА ?



Въвеждат се все повече нови лекарства.
 Стотици хранителни добавки и съмнителни билкови чайове се използват без контрол при улеснен режим на регистрация и ежедневно рекламиране.

Критични дни с риск от ембриотоксичност от 2-ра 8-ма седмица

ЕМБРИОГЕНЕЗА



5-ия ден	Имплантиция
16-ия ден	Зачатьк на трите герминативни слоя
19-ия ден	Формиране на невроналната пластинка
27-ия ден	Затваряне на невроналната тръба
30-ия ден	Поява на зачатъци на крайниците
4–5-ата седмица	Формиране на бронхиалните дъги и очните мехурчета
6-ата седмица	Формиране на сърце и бъбреци
7-ата седмица	Срастване на твърдото небце, формиране на горната устна
8-ата седмица	Достигане на нормална архитектура на крайниците; полова диференциация

ВЪЗМОЖНИ ТЕРАТОГЕНИ

- Тютюнопушене
- Колхицин 
- Кофеин – 6–8 кафета/24 h
- Дисулфирам 
- Ерготамин
- Етанол (по време на гуляя)
- ГКС (във високи ДД)



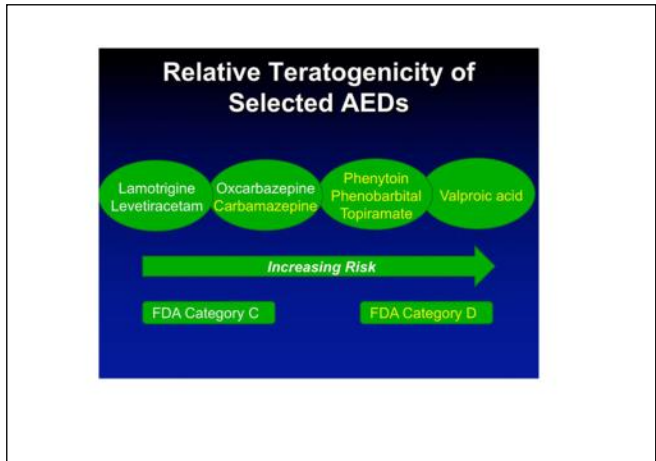
- Примидон
- Псевдоефедрин
- Ретинол (ДД: > 25 000 UI)
- Стрептомицин
- Триметоприм
- Зидовудин



PRC и антиепилептични лекарства

Antiepileptic drug	FDA (USA)	EMA (Europe)	ILAE evidence
Phenobarbital	Yes	Yes	Level C
Phenytoin	Yes	Yes	Level A
Carbamazepine	Yes	Yes	Level A
Valproate			Level B
Ethosuximide	Yes		
Oxcarbazepine	Yes	Yes	Level C
Gabapentin		Yes	Level C
Pregabalin			
Lamotrigine	Yes*	Yes	Level C
Topiramate	Yes	Yes	Level C
Levetiracetam		Yes	Level A
Zonisamide		Yes	Level A
Lacosamide	Yes		
Perampanel			
Clobazam			

*Approved for conversion to monotherapy only; FDA = Food and Drug Administration; EMA = European Medicines Agency; ILAE = International League Against Epilepsy



- ### ДОКАЗАНИ ТЕРАТОГЕННИ ЛЕКАРСТВА
- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> •Андрогени •АСЕ инхибитори •Антинеопластични л-ва алкилатори •Антиметаболити •Антиепилептични л-ва карбамазепин •фенитоин, валпроати •фенобарбитал •Кокаин •Кумарини (варфарин) •Диетилstilбестрол | <ul style="list-style-type: none"> •Флуконазол (>> ДД) •Етанол •Литиеви препарати •Тиамазол •Мизопроустол •Пенициламин •Ретиноиди •ацетретин •етретинат •изотретиноин •Талидомид •Тетрациклини |
|---|--|

Епилепсия – звучи страшно

- Хронично разстройство на ЦНС. Анормална мозъчна дейност с повтарящи се гърчове, припадъци или необичайно поведение, мускулни спазми и понякога загуба на съзнание.
- Епилепсията засяга 65 милиона души по света.
- България – около 70 хиляди.
- Най- висока е заболяемостта в детска възраст.





Судороги у ребенка

Тонический

Клонический




ЕПИЛЕПСИЯ
 “свещена” болест или Божествено „проклятие“

Полководци: – Наполеон, Цезар, Ал. Велики
 Религиозни водачи: Мохамед
 Писатели и поети: Достоевски, Флобер, Молиер, Лорд Байрон
 Композитори и художници: Хендел, Чайковски, Ван Гог
 Учени и изобретател: Алфред Нобел, Питагор, Сократ и др.

Епилепсията може да се излекува

- Погрешно е схващането, че хората с епилепсия, са обречени на доживотни страдания.
- Това съвсем не е така.
- Днес около 70% от случаите на епилепсия се поддават на лечение и в много от случаите се постига ремисия.



Тератогенен риск от АЕЛ при бременни жени БЕЗ ЕПИЛЕПСИЯ в сравнение с бременни, които не приемат лекарства

Бременни на лечение с:	Тератогенен риск (RR)
VPA (n=467)	5.7
Без лекарства (n=1936)	1
ТРМ (n=359)	3.7
Без лекарства (n=442)	1
РВ (n=1591)	2.8
Без лекарства (n=345)	1
РНТ (n=477)	2.4
Без лекарства (n=987)	1
СВЗ (n=1367)	2.0
Без лекарства (n=2140)	1

Phenytoin (PRC D):

- фетален хидантоинов синдром: черепно-лицеви дефекти (широка носна преграда, цепната устна и твърдо небце, абнормни очи), малформации на крайниците (бедрена дислокация, малки или липсващи нокти), вродени сърдечни дефекти, тумори, увреждане на физическото и психическото развитие)
- тежки/фатални хеморагични заболявания у новороденото

Риск при БРЕМЕНИ ЖЕНИ С ЕПИЛЕПСИЯ на лечение с VPA, спрямо бременни с друго АЕЛ

Бременни жени	Тератогенен риск (RR)
VPA (n=323)	17.13
ZONISAMIDE (n=1936)	1
VPA (n=1914)	6.21
GABAPENTIN (n=190)	1
VPA (n=1591)	5.82
LEVETIRACETAM (n=1814)	1
VPA (n=676)	3.71
OXCARBAZEPIN (n=238)	1
VPA (n=2021)	3.56
LAMOTRIGINE (n=4164)	1
VPA (n=2529)	2.44
CARBAMAZEPIN (n=4549)	1
VPA (n=1814)	2.35
TOPIRAMAT (n=437)	1
VPA (n=2319)	2.00
PHENYTOIN (n=1137)	1
VPA (n=1137)	3.71



Хидантоинов синдром

- А. Къс антеверсен нос
- В. Екссесивна среднолицева хипоплазия
- С. Тежка нокътна хипоплазия

Риск от употреба на АЕЛ при БРЕМЕНИ ЖЕНИ С ЕПИЛЕПСИЯ в сравнение с бременни, които не приемат лекарства

Бременни жени	Тератогенен риск (RR)
VPA (n=1923)	3.13
Без лекарства (n=1259)	1
РНТ (n=640)	2.40
Без лекарства (n=1256)	1
СВЗ (n=3058)	1.50
Без лекарства (n=1287)	1

Хидантоинов синдром



Drug-Induced SLE
 Gingival Hyperplasia
 Hirsutism
 Generalized Lymphadenopathy


PHENYTOIN TERATOGENICITY

Fetal hydantoin syndrome include:

- cleft lip, cleft palate
- congenital heart disease
- slowed growth
- mental deficiency



Fetal Valproate Syndrome




Rare congenital disorder due to exposure of fetus to anti-epileptic drugs

Carbamazepine (PRC C/D?)
 – подобни на фенитоин НЛР с повишен риск за развитие на невронални дефекти

Phenobarbital (PRC D)
 – подобни на фенитоин НЛР с повишен риск за развитие на невронални дефекти с фетална абстиненция и абстиненция у новороденото

Чести VPA малформации



Епикантични гънки, хипертелоризъм, широк носов корен, къс нос, тънка горна устна

Допълнителни зъби

Valproic acid (PRC D):

- Приета между 17 и 30 ден след фертилизацията причинява 1–2% невронални аномалии (spina bifida).
- Намалява телесната маса.
- Забавено психомоторно развитие.
- При 20% от бременните, третирани с валпроати може да настъпи фетална смърт или аномалии в черепа, крайниците, мозъка, сърцето, белия дроб.

Зъбни аномалии от валпроати



Fetal Valproate Syndrome



Дете с Фетален валпроат-синдром: тригоноцефалия, хирургично коригирана, с широко чело, тънки извити вежди и инфраорбитални канали, къс обърнат нос и тънка горна устна.

Комбинирането на АНТИКОНВУЛСАНТИ повишава до 8 пъти риска от малформации

Diazepam (PRC D):

- Цепната устна и твърдо небце
- Ингинална херния, сърдечни дефекти, пилорна стеноза
- Забавено психомоторно развитие (?)
- Във високи дози – неонатална депресия

Препоръки за лечение на епилепсия при жени в детородна възраст

Лечението да се оптимизира **преди** бременността. ефективността да се оцени **преди** зачеването, като:

- постепенно спиране на АЕЛ при жени в ремисия, за които рискът от рецидив е нисък и са готови да поемат риска.
- Изберете най-подходящия АЕЛ за типа епилепсия и с най-нисък тератогенен потенциал. Ако е възможно, избягвайте валпроат.
- Стремех към монотерапия с подходящо АЕЛ и най-ниската ефективна доза.
- Избягвайте валпроат в дози над 700 mg/ден.



EURAP

Две хубави очи, усмивка на дете!



БЛАГОДАРЯ ВИ ЗА ВНИМАНИЕТО 😊!

Проф. д-р Л.Пейчев, дм, мзм
lyudmil.peychev@mu-plovdiv.bg

43

Лечението може да се оптимизира по време на бременност, като:

- Избягвайте спиране или смяна на АЕЛ при вече установена бременност.
- Измерете плазмената концентрация на АЕЛ, когато дозата е оптимизирана преди бременост.
- Мониторирайте плазмените концентрации по-специално на LTR и евентуално на ОХС и LVT.
- Обмислете повишаване на дозата при поява на гърчове, особено ако има изразен спад в плазмените концентрации на АЕЛ спрямо оптималните концентрации преди бременността.



ПРЕОДОЛЯВАНЕ НА НЕРАВЕНСТВАТА ПО ОТНОШЕНИЕ НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ

Митева-Катранджиева Ц.

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

2. Качеството на здравните услуги

Институтът по медицина на САЩ (IOM) определя следните елементи на качеството на здравните услуги:

- ефикасност
- ефективност
- безопасност
- навременност
- справедливост

Според A. Donabedian основните критерии за качеството на здравните грижи са:

- ефикасност
- ефективност
- оптималност
- приемливост за пациента
- легитимност

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

Неравенствата в здравеопазването са несправедливи и предотвратими различия в:

- здравния статус на населението и между различните групи в обществото
- достъп до адекватна и навременна здравна помощ
- качеството на здравните услуги
- разпределение и потребление на ресурсите

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

3. Разпределение и потребление на ресурсите



ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ



ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

ЗАЩО Е ВАЖНО ДА СЕ ПРЕОДОЛЯВАТ НЕРАВЕНСТВАТА В ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО?

- Доказана е връзката между общия здравен статус на населението и здравните неравенства, съществуващи между отделните му групи
- Колкото различията са по-големи, толкова по-лошо е здравословното състояние на нацията като цяло
- Правата на пациента

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ



ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

НАЧИНИ ЗА ПРЕОДОЛЯВАНЕ НА НЕРАВЕНСТВАТА В ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

1. Публични политики

- Европейски политики за намаляване на неравенствата между здравните системи на страните в ЕС
- Съвет на ЕС, ЕК, Европейски парламент – стратегии, резолюции, проекти, фондове и оперативни програми
- На национално ниво
- Утвърждаване на пирамидалната структура на здравната система

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

НАЧИНИ ЗА ПРЕОДОЛЯВАНЕ НА НЕРАВЕНСТВАТА В ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

2. Лична отговорност

- Информираност – права, здравна култура
- Стил на живот
- Активен контрол – здравните власти, институции, качеството на медицинските грижи
- Взаимопомощ

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

Неравенствата в здравеопазването са несправедливи и предотвратими различия в:

- здравия статус на населението и между различните групи в обществото
- достъп до адекватна и навременна здравна помощ
- качеството на здравните услуги
- разпределение и потребление на ресурсите

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

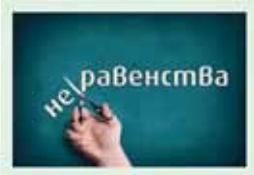
НАЧИНИ ЗА ПРЕОДОЛЯВАНЕ НА НЕРАВЕНСТВАТА В ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

3. Регистрите за редки болести са универсален инструмент за:

- епидемиологична регистрация на пациентите с редки болести;
- за проследяване естествения ход на заболяването;
- за отчитане наличието и нивото на неравенства в системата на здравеопазване;
- предоставят данни, които да подпомогнат взимането на политически и административни решения на държавно и регионално ниво, които да намалят или напълно да премахнат конкретно неравенство или няколко неравенства, дискриминиращи пациентите с редки заболявания.

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!



МЕДИАЦИЯТА – МЕТОД ЗА РАЗРЕШАВАНЕ НА КОНФЛИКТ МЕЖДУ ЛЕКАР И ПАЦИЕНТ С РЯДКО ЗАБОЛЯВАНЕ

**Димитров К.,
Митева-Катранджиева Ц.**

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ Медиация

Цели на медиацията:

- Ефективно разрешаване на спорове
- Достъп до правосъдие
- Самоопределяне на страните
- Трансформация
- Промяна на начина, по който се разрешават конфликтите в обществото
- Разрешаване на конфликти извън обществения обхват и промоция на интересите на страните

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

- Алтернативни методи за разрешаване на конфликт - термин, който включва в себе си широк спектър от похвати за разрешаване на конфликт по неконфронтационен начин без да се въвлича съдебната система.
- Медиация - доброволен, гъвкав и конфиденциален метод за алтернативно разрешаване на конфликт, при който трета страна (медиатор) подпомага страните в спора да достигнат до консенсус без намесата на съда.

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

Защо е необходима медиацията в здравеопазването

- Невъзможност на традиционната съдебна система да задоволи потребностите на страните
- Медиацията дава възможност за открит и сигурен разговор
- Запазване на връзката между лекар и пациент

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

Източници на конфликт

- Най-честата причина за възникване на конфликт между лекар и пациент е лошата комуникация между тях.
- Специфики на редките болести - ниска заболяемост, липсата на опит на медицинските специалисти, психоемоционалното натоварване от диагностицирането на рядка болест.

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

- Висока степен на удовлетвореност у всички заинтересовани страни.
- Широко приложение в областта на редките болести, поради възможна затруднена комуникация между лекар и пациент.
- В България все още медиацията не е добре позната и съществува реална необходимост от нейното популяризиране.

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

Медиация

- Роля на медиатора
- Принципи на медиацията
 - Равнопоставеност
 - Доброволност
 - Неутралност
 - Безпристрастност
 - Конфиденциалност

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!

РЕИМБУРСИРАНЕ НА ДЕНТАЛНО ЛЕЧЕНИЕ В БЪЛГАРИЯ

Попова И., Мусурлиева Н.

 **ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ**

ВЪВЕДЕНИЕ

Универсалното покритие на здравните нужди на населението не може да бъде постигнато без грижа за оралното здраве, тъй като е известна двупосочната връзка между общото здраве на индивида и неговото орално. Това налага в Националните пакети за здравно осигуряване да се включват достъп до услуги за лечение и подобряване на оралното здраве, безплатно или на цена, която хората могат да си позволят. Именно това е основното послание на новия доклад за състоянието на оралното здраве в Европейския регион на СЗО за 2023 г. Причината за това са тревожни данни от епидемиологични проучвания, че 33,6% от населението на Европейския регион са засегнати от кариесни заболявания на постоянни зъби, най-голямо е разпространението на сериозни случаи на орални заболявания, засягащи 50,1% от възрастното население, най-висок е процентът случаи на загуба на зъби (25,2%), висок е дела на нови случаи на рак на устната кухина, почти 70 000 – което представлява 18,5% от общия изчислен брой случаи в световен мащаб, повече от 26 500 смъртни случая в региона се дължат на рак на устната кухина. От 53-те държави в Европейския регион 34 (66,7%) нямат национална политика за орално здраве. За жалост България е една от тези страни.

 **ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ**


РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

Повечето дентални лекари правят предложение за разширяване на пакета с дентални дейности на НЗОК, като посочват във възходящ ред следните три дентални услуги, които да бъдат включени: почистване на зъбен камък, ендодонтско лечение и ортодонтски преглед/лечение при деца. Основният фокус в публично покритите програми е върху лечението, докато превенцията на заболявания на устната кухина и насърчаването на денталното здраве като цяло са слабо застъпени. Денталните услуги, свързани с профилактиката, не влизат в основните пакети, покрити от здравните системи, както и в повечето от европейските страни.

 **ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ**

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

За изследване на публичното покритие на денталните дейности в България е използван документален метод за анализ на нормативни документи и доклади. Разгледан е пакетът от дентални дейности, включен в НРД, сключен между НЗОК и Българския зъболекарски съюз, за периода 2020–2022г. Използвани са също и данни от онлайн анкетно проучване, проведено през 2022 г., на базата на стандартизирана анкета със 120 лекари по дентална медицина, които са споделили информация за договорните си отношения с НЗОК, изразили са своето мнение относно степента на покритие от НЗОК на денталните дейности и са посочили предложения за разширяването на пакета.

 **ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ**
БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!

 **ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ**

РЕЗУЛТАТИ

В онлайн анкетното проучване взеха участие 120 лекари по дентална медицина (86% от запитаните), от които 57,6% са отбелязали, че имат сключен договор с НЗОК и по-голямата част от тях имат практика в голям областен град (65%) или в столицата (23%). Към тях е отправено запитване дали смятат, че пакетът от денталните дейности, които са платени (изцяло или частично) от НЗОК, покрива основните нужди на пациентите и съответно само един от тях (0.7%) е напълно съгласен с това твърдение, 76.3% категорично смятат, че покритието от здравната система не е достатъчно, а останалите нямат категорично мнение по този въпрос.

НАГЛАСИ И ОЧАКВАНИЯ НА МЕДИЦИНСКИТЕ СПЕЦИАЛИСТИ ОТНОСНО ИЗПОЛЗВАНЕТО НА ИЗКУСТВЕН ИНТЕЛЕКТ ЗА ЦЕЛИТЕ НА МЕДИЦИНАТА И ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО В БЪЛГАРИЯ

Попова Д., Петков К., Азиз С., Манолчева С., Соколов А., Бегелов А., Балабанов Б., Сотиров С., Славова Х., Христова-Атанасова Е., Искров Г., Стефанов Р.



ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
ВЪВЕДЕНИЕ

- Превенция
- Диагностика
- Лечение
- Проследяване

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

Ползи	Рискове
<ul style="list-style-type: none"> • Практично поддържане на медицински данни и архив • Научни проучвания • Ефективна и навременна диагностика 	<ul style="list-style-type: none"> • Софтуерни грешки • Връзката лекар – пациент • Неправомерен достъп и изтичане на лични данни

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

- срезово онлайн анкетно проучване през периода март – май 2023 г.
- типологична извадка от **2890 медицински специалисти** с публично достъпни адреси на електронни пощи

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

Къде специалистите виждат **най-голяма** **потребност** от ИИ в медицината и здравеопазването?

Вторична профилактика	Пациенти с хронични заболявания, Физически увреждания, Онкологични заболявания.
------------------------------	---



НАГЛАСИ И ОЧАКВАНИЯ НА ЗДРАВНИТЕ ВЛАСТИ ОТНОСНО ИЗПОЛЗВАНЕТО НА ИЗКУСТВЕН ИНТЕЛЕКТ ЗА ЦЕЛИТЕ НА МЕДИЦИНАТА И ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО В БЪЛГАРИЯ

Соколов А., Беделов А., Балабанов Б., Сотиров С.,
Славова Х., Попова Д., Петков К., Азиз С., Манолчева
С., Христова-Атанасова Е., Искров Г., Стефанов Р.

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

ЦЕЛ:

- ❖ определяне на нагласите на здравните власти у нас, относно възможността за използване на изкуствен интелект за целите на медицината и здравеопазването в България;

МАТЕРИАЛИ:

- ❖ срезово онлайн анкетно проучване сред представители на РЗИ в страната (март-май 2023 г.);

МЕТОДИ:

- ❖ извадка по метода на снежната топка.

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

Важността на електронните устройства с достъп до Интернет в ежедневието



ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

Познания и информираност относно изкуствения интелект и неговите приложения в сферата на медицината и здравеопазването



ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

Работна дефиниция за изкуствен интелект в медицината и здравеопазването

В сферата на медицината и здравеопазването, технологиите (софтуерни и/или хардуерни) с изкуствен интелект:

- ❖ взаимодействат с пациентите и техните лекари;
- ❖ получават данни от тях;
- ❖ преработват ги и извършват действия, свързани с постигането на конкретна цел за превенция, диагностика, терапия и/или проследяване.

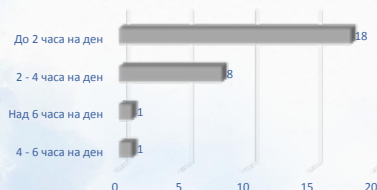
ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

Професионален опит с технологии (софтуерни и/или хардуерни), базирани на изкуствен интелект



ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

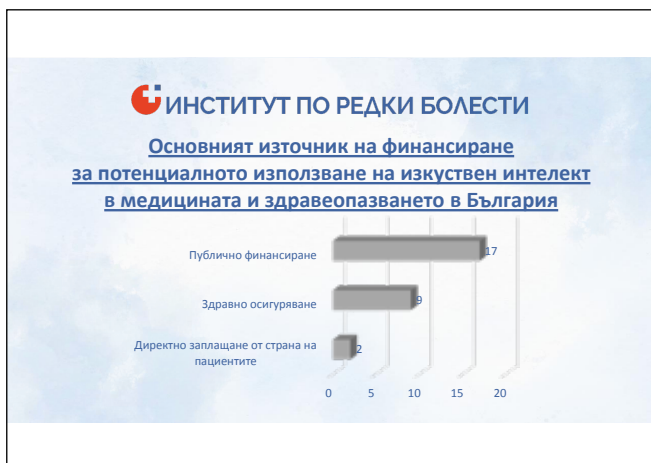
Използване на електронни устройства с достъп до Интернет



ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

Оптимизиране и подобряване на работата чрез изкуствения интелект и базираните на него технологии





ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

Заклучение

Настоящото проучване разкрива определени **перспективи за използване на изкуствен интелект** за целите на медицината и здравеопазването у нас от гледна точка на здравните власти.

Резултатите от него могат да послужат като основа за по-детайлен анализ за приложимостта и ползите от тези технологии при предоставяне на медицински услуги за различни рискови групи пациенти.



ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!

Алекс Соколов¹, Али Беделов¹, Божидар Балабанов¹, Стефан Сотиров², Хрис-Мария Славова¹, Даринел Попова¹, Камен Петков¹, Семих Азиз¹, Сийка Манолчева¹, Елеонора Христова-Атанасова³, Георги Искров³, Румен Стефанов³

1 – Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив
 2 – Факултет по Дентална медицина, Медицински университет – Пловдив
 3 – Катедра по Социална медицина и обществено здраве, Факултет по Обществено здраве, Медицински университет – Пловдив

СЪВРЕМЕННИ МЕТОДИ НА ЛЕЧЕНИЕ И ИНФОРМИРАНОСТ НА МЕДИЦИНСКИТЕ КАДРИ И СТУДЕНТИ ЗА СИНДРОМА НА WISKOTT-ALDRICH

Павлина Георгиева

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Програми, проекти и финансиране

Фиг. 5

- Национална програма за редки болести от 2009
- Национална стратегия за редките заболявания до 2030*
- Проект на Българска асоциация за периферозна миелома (БА/ПЕМЦ)
- Проект „Състояние на реализацията на „Лична карта медицинска в здравеопазването““
- „One Health“ трансдисциплинарна България“
- Финансови механизми на Европейско медицинско пространство (EMU)

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
ВЪВЕДЕНИЕ

Фиг. 1

Фиг. 2

Цел

Информираност и същност

Перспективи на развитие

Съвременни и иновативни методи за диагностика и лечение

Проучване чрез анкета – 113 лица

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
РЕЗУЛТАТИ

Фиг. 6

Фиг. 7

Изводи:

- Положително мнение от страна на анкетиранияте, но също и несигурност - в равни отношения с първите!
- Минимално **негативно мнение** – 6-7 човека от 113 анкетирани лица

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
ВЪВЕДЕНИЕ

СЪЩНОСТ ЧЕСТОТА

ПРИЧИНИ СИМПТОМИ

Фиг. 3

Информираност

Съвременни

Методи

Лечение

Имунодефицитен

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

Хематопоеична трансплантация на стволови клетки (HSCT):

- **Метод:** присаждане на клетки
- **Лечение:** сериозни онкохематологични заболявания и тумори
- **Резултат:** увеличена продължителност на живота, намаляване на инфекциите

Генна терапия с генно модифициран вирус:

- **Метод:**
 - Вземане на стволови клетки
 - Прилага се вирус – заразва участъци от ДНК, които съдържат коригиращи инструкции
 - Връщане на стволовите клетки в организма на пациента.
- **Резултат:** намаляване на кожни обриви и инфекции

Интравенозни имуноглобулини:

- **Метод:** Поддръжане на имунитет
- **Лечение:** Поддържащата доза
- **Резултат:** Временно потискане на симптомите, намаляване на кожните обриви

Научен институт „Сан Рафаеле“ - Милано

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Фиг. 4

Локални кортикостероиди

Спленектомия

Интравенозни имуноглобулини

Алогенна трансплантация на костен мозък

Генна терапия

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

План за действие:

- Проучване на заболялите от синдрома лица в България
- Изготвяне план за профилактика и лечение на пациентите от квалифицирани в областта на имунологията лекари
- Предвиждане на персонал, следящ състоянието и лечението на пациентите
- Осигуряване на необходимите материали, техника и лекарства
- Финансиране от програмите и организации за редки заболявания
- Реализация на плана

НАУЧНИ ДОКЛАДИ – III ЧАСТ

- ▶ **Рядка форма на дефект в бета-окислението – първи български случай**
Иванов З., Цветанова Ц., Пачева И., Чочкова Л., Габерова К., Иванова М., Иванов И.
- ▶ **Случай на Неврофиброматоза тип 1 с оптичен глиом**
Божков А., Пачева И., Спасов Н., Йорданова Р., Димитрова Д., Спасова М.
- ▶ **Представяне на два клинични случая на невродегенерация с акумулация на желязо (NBIA)**
Бележанска Д., Мехрабиан Ш., Райчева М., Стоянова К., Кръчмарова Е., Начева Г., Дрехарова И., Стоянова А., Трайков Л.
- ▶ **Представяне на клиничен случай на пациентка с вероятна нефлуентна ППА, в съчетание с КБС, в рамките на Фронтотемпорална деменция с изключително ранно начало**
Бележанска Д., Мехрабиан Ш., Райчева М., Стоянова К., Кръчмарова Е., Начева Г., Дрехарова И., Стоянова А., Трайков Л.
- ▶ **Диагностичен алгоритъм с приложение на ликворни биомаркери при болестта на Алцхаймер с ранно начало и сродни заболявания**
Мехрабиан Ш., Бележанска Д., Попиванов И., Райчева М., Стоянова К., Кръчмарова Е., Начева Г., Дрехарова И., Стоянова А., Трайков Л.
- ▶ **Генетични форми на амиотрофичната латерална склероза (АЛС) в България**
Ангелов Т., Чамова Т., Търнев И.
- ▶ **Диагностика на ултра-редки генетични заболявания чрез цялостно геномно секвениране: клинични случаи**
Стайкова С., Балабански Л., Атанасоска М., Брадинова И., Гайдарова М., Авджиева-Тзавелла Д., Чернинкова С., Оскар А., Мирчева Д., Тончева Д., Въжарова Р.
- ▶ **Избор на цялостно геномно секвениране при недиагностицирани случаи с неврологична симптоматика**
Атанасоска М., Въжарова Р., Балабански Л., Янева С., Брадинова И., Божинова В., Александрова И., Колева М., Асенова А., Родопска Е., Литвиненко И., Тачева Г., Панева Т., Стаматов Д., Авджиева-Тзавелла Д., Велева Ц., Средкова М., Делчев Т., Мирчева Д., Тончева Д.
- ▶ **Момиче с Alström syndrome: първият генетично потвърден пациент в България**
Константинова М., Петрова В., Янкова М.
- ▶ **Краниални аневризмални кисти**
Тарев И., Цеков А., Канев А., Цеков Х.
- ▶ **Пероралната ендоскопска миотомия (РОЕМ) за лечение на ахалазия**
Кирков Л., Боянов Н., Начев М., Щерева К., Димитрова Д., Магжарова К.

РЯДКА ФОРМА НА ДЕФЕКТ В БЕТА-ОКСИЛЕНИЕТО – ПЪРВИ БЪЛГАРСКИ СЛУЧАЙ

Иванов З., Цветанова Ц., Пачева И., Чочкова Л., Габерова К., Иванова М., Иванов И.

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

Клиничен случай

Образни изследвания

- Фасова рентгенография на гръден кош:
- Увеличени сърдечни граници
 - Запазена прозрачност на паренхимата двустранно
 - Без данни за активно белодробно заболяване



Ехокардиография:

- Левостенна хипертрофия
- Хиперкинетична предна стена на дясна камера (ДК)
- Релативно хипокинетична задна стена на ДК

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

ВЪВЕДЕНИЕ

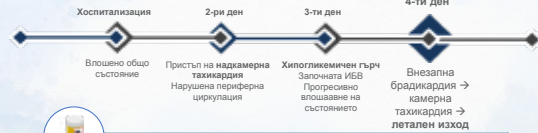
Дефицит на дълговерижна 3-хидроксиацил-CoA дехидрогеназа (на англ. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency):

- Рядко аутозомно-рецесивно заболяване
- Засяга обмената на дълговерижните мастни киселини (12-19 С атома)
- Честотата на носителството в Северна Европа е 1:150 до 1:250
- Най-честата мутация е с.1528G>C в HADHA гена на втора хромозома



ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

Клиничен случай



Проведено лечение

- Антибиотично – Амикацин, Цефепим
- Кръвни биопродукти - ПЗП и Ер маса
- Противогърчово - Фенобарбитал
- Антиаритмично - Кордарон
- Срещу сърдечната недостатъчност – Фуросемид, Спиринолактон, КСІ, Каптоприл
- Кардиоверзно

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

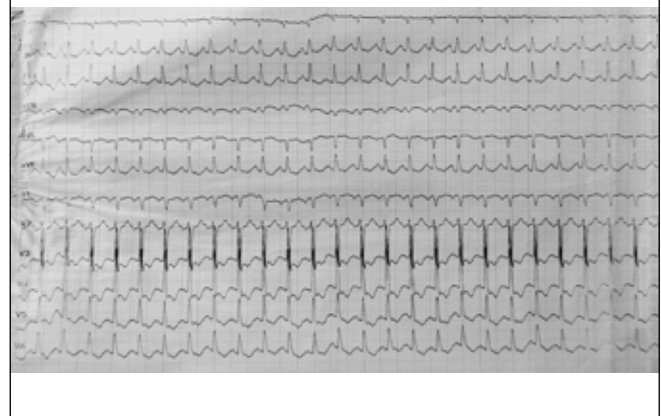
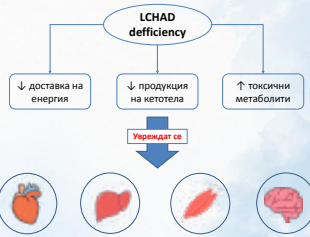
ВЪВЕДЕНИЕ

Клинична картина:

- Започва най-често в първите месеци до 1 г.в.
- Екзистенциален дефицит бива тежък (неонатална форма), средно тежък (инфантилна) и лек (с късно начало)

Включват:

- Некетогенна хипогликемия
- Рей-подобна симптоматика
- Чернодробна дисфункция
- Лактатна ацидоза
- Мускулна хипотония
- Кардиомиопатия с ритмично-проводни нарушения
- Периферна невропатия
- Ретинопатия



ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

Клиничен случай

Анамнеза

- Момиче на 3 месеца
- Втора нормално протекла бременност
- Ниско тегло (около 10-ти перцентил)
- Затруднена послеродова адаптация
- 7-дневен престой в неонатален интензивен сектор
- На 3 м.в. е хоспитализирано поради лош теловен прираст и чести повръщания

Обективно изследване

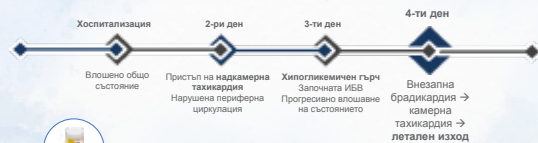
- Увредено състояние
- Генерализирана мускулна хипотония
- Хипотрофия
- Трудно хранене

Лабораторни данни

- Анемия
- Чернодробна дисфункция
- Лактатна ацидоза
- Хиперамонемия

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

Клиничен случай



Проведено лечение

- Антибиотично – Амикацин, Цефепим
- Кръвни биопродукти - ПЗП и Ер маса
- Противогърчово - Фенобарбитал
- Антиаритмично - Кордарон
- Срещу сърдечната недостатъчност – Фуросемид, Спиринолактон, КСІ, Каптоприл
- Кардиоверзно

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

Клиничен случай

Диференциална диагноза (ДД)

- Сепсис
- Първично нервно-мускулно заболяване
- Вродено митохондриално заболяване
- Дефект в бета-окисленето на МК
- Органична ацидурия

Завишено ниво на C16-C18 ацилкарнитини – резултат, получен постмортем

ДНК анализ доказва хомозиготна мутация с.1528G>C в HADHA гена постмортем

Окончателната диагноза е Дефицит на дълговерижна 3-хидроксиацил-КоА дехидрогеназа

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1

Дефицитът на LCHAD е рядко, но тежко протичащо заболяване

2

Може да завърши летално в ранна възраст

3

Потенциални ползи от включването в НС

4

Вродените метаболитни заболявания трябва да влизат в ДД на критично болното дете

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

ДИСКУСИЯ

Диета

Симптоматично лечение

Експериментални терапевтични методи

Терапия на заболяването

- Симптоматично лечение при метаболитна декомпенсация – интензивна глюкозен разтвор в хиперкалоричен режим, чести хранения и намаляване количеството приети мазнини и въглехидратите
- Дълго СВС средноверижни триглицериди
- Прочуват се анафилактична реакция с трихостанон; стимулиране на митохондриалната биогенеза с безфибрат; суплементация с витамини

↑ C16-C18 хидрокси-ацилкарнитини в плазма

↓ LCHAD активност във фибробласти или левкоцити

Молекулярно-генетично изследване

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!

Библиография:

1. Pankaj Prasun et al. Long-Chain Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency / Trifunctional Protein Deficiency September 1, 2022; Gene Reviews (Internet)
2. Ronald J.A. Wanders et al. Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Disorders: Laboratory Diagnosis, Pathogenesis, and the Complicated Route to Treatment. 2020 Sep; J Lipid Atheroscler; 9(3): 313–333
3. Suzan J. G. Knottnerus et al. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle; 2018; Rev Endocr Met Disord. 19(1): 93–106.
4. A. Strandqvist et al. Neuropsychological Development in Patients with Long-Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase (LCHAD) Deficiency. 2016; JIMD Rep. 28: 75–84.
5. Hannah Fraser et al. Evaluation of earlier versus later dietary management in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase or mitochondrial trifunctional protein deficiency: a systematic review. 2019; Orphanet J Rare Dis., 14:258.
6. H F Sims et al. The molecular basis of pediatric long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency associated with maternal acute fatty liver of pregnancy. 1995 Jan 31; Proc Natl Acad Sci USA. 92(3): 841–845.
7. Chris Stinton et al. Newborn Screening for Long-Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase and Mitochondrial Trifunctional Protein Deficiencies Using Acylcarnitines Measurement in Dried Blood Spots—A Systematic Review of Test Accuracy. 2021 Mar 19; Front Pediatr.; 9: 606194.
8. C. Bieneck Hagind et al. Growth in Long-Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. 2013; JIMD Rep.; 8: 81–90.
9. Kyriakie Sarafoglou et al. Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism, Second Edition. 2017; 158-159

СЛУЧАЙ НА НЕВРОФИБРОМАТОЗА ТИП 1 С ОПТИЧЕН ГЛИОМ

Божков А., Пачева И., Спасов Н., Йорганова Р., Димитрова Д., Спасова М.



ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

ВЪВЕДЕНИЕ

Епидемиология- 1 на 3000 живи раждания /Orphanet/

Неврофиброматоза тип 1 (NF1), още позната, като болестта на Von Recklinghausen е рядко аутозомно-доминантно заболяване, от мутация в NF1 гена.

- Голяма вариабилност
- Средна продължителност на живота – намалена с 10-15г
- Най-честата причина за смърт – злокачествени заболявания

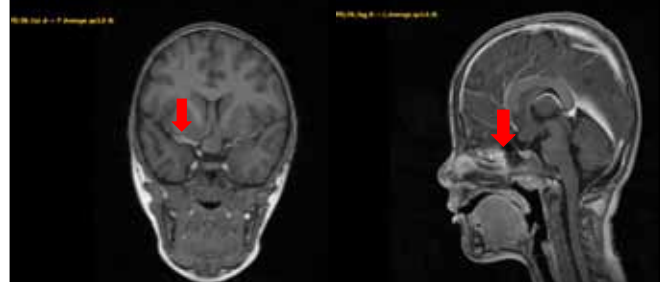
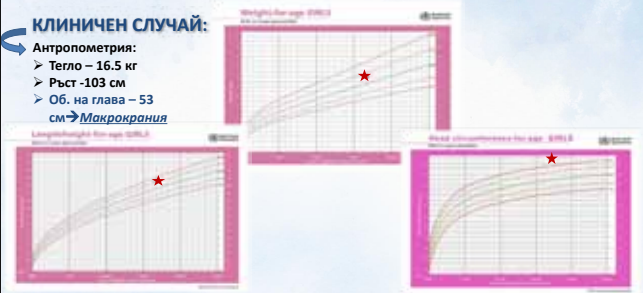


ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ:

Антропометрия:

- Тегло – 16.5 кг
- Ръст – 103 см
- Об. на глава – 53 см ➔ **Макрокрания**



Изоинтенсна на мозъчния паренхим в T1 и T2 формация разширяваща напречника на левия оптичен нерв и тракт / с характеристика на глиом/, навлизащ и към хипоталамус.

По МРТ критерии описаната находка е най-близка до неврофиброматоза I тип.

Genetics in Medicine

ARTICLE
Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation

1. 6 или повече петна тип café-au-lait над 5mm
2. Lisch-нодули или други хориоидни аномалии
3. Аксиларни / ингвинални кожни промени – лунички
4. Оптичен глиом и поне 2 неврофиброма или 1 плексиформен
5. Костни промени
6. Генетично потвърждение – хетерозиготна мутация в NF1

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

До 50% от оптичните глиомите възникват във връзка с NF1. Тези тумори почти никога не се трансформират в злокачествен глиом, но могат да застрашат живота, когато се появят на възраст под две години. Основните рискове са:

- заплаха от загуба на зрение
- инвазия на хипоталамуса /диенцефаленсиндром и хипопитуитаризъм/

Не съществува единен подход за болестта на малките деца с ОРНГ (<5 години). Предлага лечение с **химиотерапия като основно лечение през последните три десетилетия**. Две големи проучвания /Европейско и в САЩ/:

- 20-30% - подобрене на зрението
- 40-50% - стабилност

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ:

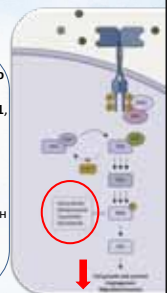
- 3г. момиче от нормална бременност
- Втора степен недоносеност
- Леко изоставане в НПР - говорно
- На 2 1/2 г дебютират епилептични пристъпи- десностранна латерализация
- EEG- лява центротемпорална област.
- Café-au-lait петна
- Очни дъна – б.о.
- Зрителни евокирани потенциали- без значима патология
- MRI- прекиазмален ОГ на лав оптичен нерв и тракт
- NGS панел -патогенетичен вариант на NF-1 ген /Sanger секвениране/

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ


Потенциално ефективни с минимални странични действия са молекулярно насочени терапии като **selumetinib**, инхибитор на митоген-активирана киназа - регистриран за лечение на плексиформен неврофибром при NF1, но показващ обещаващи резултати в ранна фаза на клинични изпитвания, включително NF1-OPG.

В момента има клинично проучване във фаза III за ефективността на selumetinib, сравнявайки със стандартното лечение с карбоплатин/винкристин (CV) при пациенти с нискостепенен глиом, свързан с NF1. ➔ няма достатъчно доказателства в подкрепа на selumetinib като първа линия терапия за NF1-OPG.



 **ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ**


ЗАКЛЮЧЕНИЕ



Необходимо е проследяване чрез образно изследване и ЗЕП, както и клинично и ехографски за търсене на други симптоми.

Пациентката ще се проследи от мултидисциплинарен екип след 3 месеца за преценка динамиката на оптичния глиом, НПР, развитието на епилепсията и е подадено искане за разрешение прилагането на selumetinib предвид по-малко странични ефекти спрямо химиотерапията.

Използването на новите прицелни биологични терапии са обещаващи за пациентите с NF1.

 **ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ**

БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!

ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА ПАЦИЕНТКА С ВЕРОЯТНА НЕФЛУЕНТНА ППА, В СЪЧЕТАНИЕ С КБС, В РАМКИТЕ НА ФРОНТОТЕМПОРАЛНА ДЕМЕНЦИЯ С ИСКЛЮЧИТЕЛНО РАННО НАЧАЛО

Бележанска Д., Мехрабиан Ш., Райчева М., Стоянова К., Кръчмарова Е., Начева Г., Дрехарова И., Стоянова А., Трайков Л.

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ ВЪВЕДЕНИЕ

- Фронтотемпоралната деменция (ФТД) се отнася до група деменции, характеризирани се с дегенерация в челните и темпоралните дялове на мозъка.
- Честотата на ФТД е ранно начало е висока, като 13% от хората са на възраст под 50 години. По-младите случаи на ФТД, с начало преди 30-годишна възраст, са склонни да проявяват чести резки промени в настроението, повишена агресивност, дезинхибиция, липса на съпричастност и дефицити в работната памет.
- Съществуват два клинични варианта на ФТД: поведенчески вариант (П-ФТД) и три форми на първична прогресивна афазия (ППА).
- ФТД може да се припокрива с други двигателни дефицити на невродегенеративни заболявания, включително: кортикобазална дегенерация (КБД), прогресивна супрануклеарна парализа (ПСТ) и латерална амиотрофична склероза (ЛАС).



Fig. 1 Подвидове ФТД, Neill et al., Neuroepidemiologia, 2015

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

- Касе се за жена на 21г., проявила вирусен менингит на 8-месечна възраст с нормално психомоторно развитие и липса на оплаквания до 18г. възраст, когато започват бавно прогресиращи когнитивни (с дебот на езикови нарушения, апраксия и акалузия) и поведенчески нарушения. На 20г. възраст е проведен МРТ на главен мозък с данни за ангажираща целия ляв темпорален дял лезия, интерпретирана като поренцефална киста след мозъчна исхемия (вероятно интраутерина).
- При клинично, невропсихологично и неврообразващо проследяване на 21 годишна възраст се установява прогресиращ когнитивен спад, обхващащ множество домейни, прогресия на функционален спад и прогресия по отношение на атрофичните процеси.
- От проведеното изследване за ликворни биомаркери не са налични промени от алцхаймеров тип, като стойностите на β -amyloid, t-tau и p-tau са в границата на нормата.
- Необходимо е да се обърне внимание и на придобитата интраутеринна или в ранна детска възраст поренцефална киста, която не може да се приеме за причина за прогресиращия когнитивен дефицит при пациентката, но е възможно да е допринесла за развитието на дегенеративния процес в млада възраст. По литературни данни е описано, че нарушения в развитието на езиковите функции в детската възраст понякога предшестват редките описани случаи на поява на езикови нарушения с ранно начало по типа на ППА.
- При пациентката се очакват резултатите от проведения генетичен анализ. Литературните данни сочат МАРТ мутацията като причина на много ранно начало на ФТД между 20 и 30 годишна възраст, че касе за възможна МАРТ мутация – резултатите се очакват.

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Представяме случай на вероятна НФ-ППА, в съчетание с поведенчески нарушения и КБС, в рамките на ФТД - при жена в млада възраст.
- Въпреки липсата на проведено генетично изследване на този етап при сегашния описан случай на база на клиничната картина и проведените невропсихологични и неврообразващи изследвания може да се предположи,
- От проведената литературна справка се установява описан клиничен случай на пациентката с потвърдена хистопатологично ФТД с поява на симптомите на 21 годишна възраст, както и описание на двама братя с фамилна ФТД на 21 и 25 годишна възраст.
- Клиничният фенотип при нашата пациентка представлява интерес, поради изключително рядкото съчетание на НФ-ППА с КБС от една страна и изключително ранното начало на заболяването преди 20 годишна възраст.
- От проведената литературна справка не откриваме описание на клиничен случай на ФТД преди 20 годишна възраст, какъвто е нашият.

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

- Пациентка на 20г., постъпваща за първи път в клиника по неврология на УМБАЛ "Александрошки" с вероятна НФ-ППА, в съчетание с КБС, в рамките на ФТД с ранно начало, с проведените клинични, невропсихологични, неврообразващи изследвания и резултати от ликворни биомаркери.
- Родена от нормално протекла бременност с оперативно родоразрешение и нормално психомоторно развитие до началото на оплакванията.
- Леворъчка.
- От около 2г. се затруднило изразяването й, не намирала правилните думи, затруднено изказвала думите, започнала да говори с кратки и недовършени изречения, допускала грешки при писане и се появили проблеми със сънят.
- Впоследствие започнала да забравя ежедневни задачи, появила се дезориентация за време, трудности с обличането на дрехи. Станала неразговорлива и апатична. По-рядко е използвала десите крайници.
- Като придружаващи заболявания има прекарал вирусен менингит на 8 месечна възраст с фебрилитет и единичен епилептичен гърч по анамнестични данни.
- Без налична фамилна обремененост за невродегенеративни заболявания.

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!



ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ РЕЗУЛТАТИ

Соматичен статус	Нормален
Неврологичен статус	Пирамидни, екстрапирамидни белези, апраксия и алимн лимб синдром едностранно
Изследване на ликворни биомаркери	Нормални стойности на β -amyloid, t-tau и p-tau, като не се установяват патологични промени от алцхаймеров тип.
Неврообразване	На 20г. възраст - установена обширна постисхемична поренцефална киста (вероятно интраутеринна), ангажираща цял ляв темпорален дял, левосенцефалопалатална лезия и дифузна корова атрофия, с асиметрия, повече влево. Проследяващите неврообразващи изследвания показват прогресия на корозотрофичните промени, с проредяване в лява хемисфера.
Невропсихологично изследване	На 20г. възраст: MMSE = 21г., налице е акалузия, базСТ = 23 думи. Прогресиращи езикови нарушения по типа на кортикобазална лезия (КБД), тежка аномия, аграфия, включително в гробо за писане. Тежки дисекзекутивен синдром по член тип. Наличен лек към умерен деменетен синдром с предимно езикови, апраксия и поведенчески нарушения. Езиковите нарушения са по типа на нефлуентна ППА. На 21г. възраст: самостоятелна реч е с редуцирана информативност - нелазана, с множество артикулаторни и фонологични нарушения, с ексцелация и пропускане. Налични е новел тип повтаряне, емисивни отговорни ексцелации, поредяване на предимни материал. MMSE = 20г., съхранена ориентация. От изследването на вербална епизодична памет (CEBAC) е налично ниско плато на заучаване - 4/30, множество персервации и интрузии при заучаване, отделено припомнене - 0/10, разпознаване на името на шапк - 11/20, BNT - 9/15 (6 неразпознати символа), базСТ = 15 думи, множество персервации; семантична функция = 7 думи/1 минута. Аграфия, включително в гробо за писане. Тежки дисекзекутивен синдром по член тип. Наличен лек към умерен деменетен синдром с предимно езикови, апраксия и поведенчески нарушения. Езиковите нарушения са по типа на нефлуентна ППА. На 22г. възраст - много тежък деменетен синдром с изразно множество когнитивни нарушения (MMSE=0) и поведенчески нарушения по член тип. Вербалната комуникация е грубо редуцирана до липса на самостоятелна експресия и тежко нарушено разбиране; пациентката е изключително дезориентирана за време, място и собствена личност. Не може да актуализира никакви лични данни, със семантичен дефицит, алексия, аграфия, акалузия, не разбира значението на всички думи, трудно следва елементарни инструкции. Не може да организира самостоятелно поведението си, трудно поддържа очен контакт, с утвърчащо поведение.

ДИАГНОСТИЧЕН АЛГОРИТЪМ С ПРИЛОЖЕНИЕ НА ЛИКВОРНИ БИОМАРКЕРИ ПРИ БОЛЕСТТА НА АЛЦХАЙМЕР С РАННО НАЧАЛО И СРОДНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Мехрабиан Ш., Бележанска Д., Попиванов И., Райчева М., Стоянова К., Кръчмарова Е., Начева Г., Дрехарова И., Стоянова А., Трайков Л.

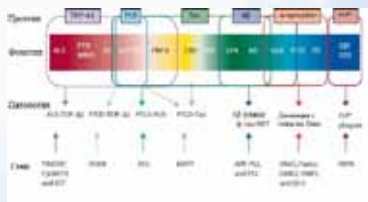
ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

- Изследването на ликворните биомаркери (Aβ1-42, t-tau, p-tau) при кохорта от 178 български пациенти с различни варианти на БА (n=87) и ФТД (n=91) установява промяна на окончателната диагноза при 24,72% (n=44) от тях.
- От изследваните пациенти с БА се установява промяна в диагнозата при БА с късно начало (23%), логопичен вариант-ППА (25%) и БАРН-П (56%), докато при пациентите с ФТД се установява промяна при ФТД-П (35%), ФТД-НО-ППА (25%) и ФТД-С-ППА (25%). Резултатите показват, че най-висока достоверност на клиничната диагноза достига БАРН-типичен вариант и БАРН-ЖКА, при които диагнозата не се променя. Най-съществената промяна на клинично поставените диагнози е налична в групата на пациентите с БАРН-П и ФТД-П.
- Ликворните биомаркери повишават чувствителността и специфичността на диагнозата при БА, включително при тези с ранно начало и атипично протичане.
- При различните варианти на ФТД не е наличен дефинитивен биомаркерен профил, но нивата на ликворните биомаркери могат да разграничат пациентите с ФТД-П и ФТД-НО-ППА от тези с БАРН.



ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ ВЪВЕДЕНИЕ

- Диференциалната диагноза на различните форми на болестта на Алцхаймер (БА) с ранно начало и фронтотемпорална деменция (ФТД) често представлява предизвикателство, поради припокривания се фенотип, протестип и генотип и атипичната клинична картина.
- Целта на това проучване е приложение на алгоритъм за диагноза и диференциална диагноза на редки невродегенеративни заболявания.



Фиг. 1. Клинично, генотипно и биомаркерно съответствие на невродегенеративни заболявания. Уитенберг МВ и др., 2015

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ ЗАКЛУЧЕНИЕ

- Приложен е диагностичен алгоритъм, който допълва ревизираните клинични критерии и подобрява чувствителността и специфичността на диагнозата при редки невродегенеративни заболявания.
- Следваща стъпка е откриването на патогенни генетични дефекти, които да допринесат за диагностичното уточняване на наследствените/ранни форми на деменции.
- Необходими са интензивни изследвания за откриването на бъдещи биомаркери за различните форми на деменции с ранно начало.

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

- Изследвахме нивата на фосфо181-тау (p-tau), тотален-тау (t-tau) и амилоид β 1-42 (Aβ42) в ликвора при пациенти с редки невродегенеративни заболявания с различни субтипове на ФТД, n=91 (ФТД-поведенчески вариант (ФТД-П, n=63), ФТД-нефлуентна първична прогресивна афазия (ФТД-НФ-ППА, n=12) и ФТД-семантичен вариант на първична прогресивна афазия (ФТД-С-ППА, n=16)) и БА с късно начало (n=13), БА с ранно начало с типично представяне (БАРН-типичен, n=28), БА с ранно начало – поведенчески-дисекзективен вариант (БАРН-П, n=16), БА с ранно начало – задна кортикална атрофия (БАРН-ЖКА, n=10) и логопичен вариант-ППА (Л-ППА, n=20)).

Пациенти	БАРН-типичен (n=28)	БАРН-П (n=16)	БАРН-ЖКА (n=10)	Л-ППА (n=20)	БА с късно начало (n=13)	ФТД-П (n=63)	ФТД-НО-ППА (n=12)	ФТД-С-ППА (n=16)
Възраст (М±Ж)	11,17 ± 7,9	3,7	5,15	6,7	30 ± 33	7,5	7,9	7,9
Възраст на дебют	56,61 ± 4,26	57,13 ± 7,75	56,00 ± 3,94	7,47	58,85 ± 7,47	56,33 ± 9,31	60,17 ± 5,36	59,94 ± 5,96
Продължителност на заболяването преди диагностично установяване (година)	2,21 ± 1,32	2,38 ± 1,40	2,7 ± 1,34	1,80 ± 1,15	1,54 ± 1,13	2,29 ± 1,28	3,00 ± 1,76	2,32 ± 1,35
Образование (година)	14,07 ± 1,74	13,56 ± 2,78	13,80 ± 1,93	14,15 ± 2,32	13,69 ± 1,93	14,25 ± 2,07	13,33 ± 2,39	14,63 ± 1,89
MMSE	18,50 ± 7,32	18,19 ± 7,29	19,90 ± 4,41	19,60 ± 3,79	19,92 ± 4,59	21,95 ± 5,98	16,92 ± 8,72	18,66 ± 7,03
Доминантни случаи	2/28 (7%)	1/16 (6%)	0/10 (0%)	1/20 (5%)	3/13 (23%)	4/63 (6%)	1/12 (8%)	0/16 (0%)
Фемилни случаи	5/28 (18%)	4/16 (25%)	1/10 (10%)	4/20 (20%)	0/13 (0%)	13/63 (21%)	6/12 (50%)	2/16 (12,5%)

Табл. 1. Характеристика на изследваната група пациенти

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!



"The proper study of the mind begins with the study of the brain" - E.R. Kandel

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ РЕЗУЛТАТИ



Фиг. 2. Промяна на първоначалната диагноза на пациентите с БА след изследване на ликворни биомаркери на АЛТН-биомаркерната група.

Клинична диагноза (n=690)	Промяна	Диагноза въз основа на ликворните биомаркери
БА с късно начало (n=13)	БДТЛ (n=2) ФТД-П (n=1)	БА с късно начало (n=10)
БАРН-типичен (n=28)	Непроменена	БАРН-типичен (n=28)
БАРН-ЖКА (n=10)	Непроменена	БАРН-ЖКА (n=10)
БАРН-П (n=16)	ФТД-П (n=9)	БАРН-П (n=7)
ФТД-П (n=63)	БА с късно начало (n=2) БАРН-П (n=20)	ФТД-П (n=41)
ППА-логопичен вариант (n=20)	БА с късно начало (n=1) ФТД-Л-ППА (n=5)	БАРН-стипичен вариант (n=14)
ФТД-НО-ППА (n=12)	БА с късно начало (n=1) БАРН-стипичен вариант (n=1) ЖКА (n=1)	НО-ФТД (n=9)
ФТД-С-ППА (n=16)	БАРН-стипичен вариант (n=4)	ФТД-СД (n=20)

Табл. 2. Диагностична промяна на резултатите при БА и ФТД въз основа на ликворните биомаркери

Фиг. 3. Промяна на първоначалната диагноза на пациентите с ФТД след изследване на ликворни биомаркери на АЛТН-биомаркерната група.

ГЕНЕТИЧНИ ФОРМИ НА АМИОТРОФИЧНАТА ЛАТЕРАЛНА СКЛЕРОЗА (АЛС) В БЪЛГАРИЯ

Теодор Ангелов, Теодора Чамова, Ивайло Търнев

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ ВЪВЕДЕНИЕ

- Амиотрофичната латерална склероза (АЛС) е невродегенеративно заболяване, характеризиращо се с прогресиращо нарушение на двигателните функции, инвалидизация и смърт.
- Клиничните случаи могат да се разделят на спорадични (сАЛС) и фамилни (фАЛС), от които съответно 90-95% и 35-40% остават без генетична верификация.
- Към момента, за развитието на заболяването са идентифицирани мутациите в 35 гени и 2 генини локуса, класифицирани таксономично в 26 АЛС „чисти“ форми и 12 АЛС „плюс“ форми.

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

- Представяме кохорта от 90 генетично верифицирани български пациенти – 85 клинично проявени и 5 асимптомни носители, принадлежащи към 49 семейства.
- При пациентите е снет пълен неврологичен статус и са проведени ЕМГ, КТ на главен мозък и гръбначен стълб, ФИД и АКР, консултация с УНГ, невроофталмолог и невропсихолог.
- Генетичните изследвания включват: Директно секвениране, Секвениране от ново поколение (NGS) и цялостно екзомно секвениране (WES).

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ РЕЗУЛТАТИ

При пациентите се откриват мутации в 14 таргетни за АЛС гени (*SOD1* [ALS 1], *PRPH* [ALS 1], *ALS2* [ALS 2], *FUS* [ALS 6], *ANG* [ALS 9], *TARDBP* [ALS 10], *ATXN2* [ALS 13], *UBQLN2* [ALS 15], *PFN1* [ALS 18], *MATR3* [ALS 21], *NEK1* [ALS 24], *C9orf72* (FTD-ALS 4), *TBK1* (FTD-ALS 4), и *VCP* [ALS-IBMPFD 1]) и в 2 кандидат-гена (*POLG1* и *ATL1*).

Разпределение по брой пациенти:

- C9orf72 - 23
- SOD1 - 21
- ATXN2 - 12
- TBK1 - 7
- TARDBP - 6
- NEK1 - 5
- PFN1 - 4
- MATR3 - 2
- ANG - 2
- ALS2 - 2
- FUS - 1
- VCP - 1
- PRPH - 1
- UBQLN2 - 1
- POLG1 - 1
- ATL1 - 1

Разпределение по брой семейства:

- C9orf72 - 13
- ATXN2 - 9
- NEK1 - 5
- SOD1 - 4
- TARDBP - 3
- TBK1 - 3
- ANG - 2
- MATR3 - 2
- PFN1 - 1
- ALS2 - 1
- FUS - 1
- VCP - 1
- PRPH - 1
- UBQLN2 - 1
- POLG1 - 1
- ATL1 - 1

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ РЕЗУЛТАТИ

- Средната възраст на начало на заболяването при клинично проявените пациенти е 52,84 (±14,72) години (от 1 до 82 години) при средната преживяемост от 34,67 (±37,19) месеца (от поне 4 до 252 месеца).

Средна начална възраст – 52,84 (±14,72) години (от 1 до 82 години)

Средна преживяемост – 34,67 (±37,19) месеца (от поне 4 до 252 месеца)

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ РЕЗУЛТАТИ

- При клинично проявените пациенти се наблюдава съотношение мъже:жени = 1,13 (45 мъже и 40 жени), като петимата асимптомни носители са от женски пол.
- Етнически, 76 пациенти (89%) са от български етнос, 5 (6%) – от ромски етнос, и 4 (5%) – от турски етнос, като петимата асимптомни пациенти са от български етнос.
- Данни за фамилност има при 58 пациенти, които са част от 17 семейства.

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

Пациенти:

- Семейства - 85
- Асимптомни - 5

Полово съотношение:

- Мъже - 45
- Жени - 40

Уследяване:

- АЛС - 88
- АЛС - 12

Етническо съотношение:

- Български - 76
- Ромски - 5
- Турски - 4

Начален етаж на засягане:

- Мозъчен - 23
- Гръбначен - 21
- Д. крайни крайници - 45
- Когнитивно засягане - 5
- Депенденци, синдром - 1

Когнитивно засягане:

- FTD - 8
- FTD - 8
- FTD - 3
- FTD - 1

Гени: * АЛС – *SOD1* [ALS1], *ALS2* [ALS2], *TARDBP* [ALS10], *ATXN2* [ALS13], *PFN1* [ALS18], *C9orf72* (FTD-ALS4), *TBK1* (FTD-ALS4)
 * сАЛС – *SOD1* [ALS1], *PRPH* [ALS11], *FUS* [ALS6], *ANG* [ALS9], *TARDBP* [ALS10], *ATXN2* [ALS13], *UBQLN2* [ALS15], *MATR3* [ALS21], *NEK1* [ALS24], *C9orf72* (FTD-ALS4), *TBK1* (FTD-ALS4), *VCP* [ALS-IBMPFD1], кандидат-гени *POLG1* и *ATL1*
 * 8 – ФТД (5 – *C9orf72*; 3 – *TBK1*)
 * 3 – ЛКН (2 – *NEK1*; 1 – *POLG1*)
 * 1 – ЛДС (1 – *NEK1*)

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Случаите на АЛС в българската популация показват хетерогенен клиничен и генетичен профил. Генетично са верифицирани 90 пациенти от 49 семейства с мутации в 14 гена и 2 кандидат-гена.
- По брой пациенти, най-чести са мутациите в *C9orf72*, *SOD1* и *ATXN2* гените, а по брой семейства – в *C9orf72*, *ATXN2* и *NEK1* гените.
- 5 от пациентите (женски пол) са асимптомни носители.
- Фамилност се наблюдава в почти 2/3 от пациентите (58/90).
- Средна начална възраст е 52,84 (±14,72) години (от 1 до 82 години).
- Средна преживяемост е 34,67 (±37,19) месеца (от поне 4 до 252 месеца).
- Най-честият начален етаж на засягане са долните крайници (45/85), следвани от мозъчния ствол (22/85) и горните крайници (21/85).
- Когнитивно засягане има при 12 пациенти – най-често по типа на ФТД (8), следвано от ЛКН (3) и ЛДС (1).

ДИАГНОСТИКА НА УЛТРА-РЕДКИ ГЕНЕТИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ ЧРЕЗ ЦЯЛОСТНО ГЕНОМНО СЕКВЕНИРАНЕ: КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

Стайкова С., Балабански Л., Аманасоска М., Брадинова И., Гајдарова М., Авджиева-Тзавелла Д., Черникова С., Оскар А., Мирчева Д., Тончева Д., Въжарова Р.

Цялостно геномно секвениране (WGS)

- Редки болести - засягат около 1 на 2000 индивида
- Ултра-редки болести - засягат по-малко от 1 на 50 000 души
- ~72% от редките болести имат генетична етиология

	WGS	WES	Таргетен панел
% секвениран ДНК от човешкия геном	~100%	~1.5-2%	<0.1 - 0.5%
Брой секвенирани гени	~20000	~2000	1-4000
Ненкодиращи регулаторни елементи	✓	✗	✗
Ненкодиращи РНК гени	✓	✗	✗
Детекция на копийни вариации (CNV)	✓	✗	✗
Детекция на структурни вариации (SV)	✓	✗	✗
Разнообразност на митохондриите	✓	✗	✗
Възможност за допълнителни находки	✓	✗	✗



Най-информативното и най-широкоспектроно генетично изследване в световен мащаб

Включва близо 100% от човешката ДНК (над 6 милиарда ДНК бази)

Таргетен анализ на **всеки ген и всеки регион** от генома, независимо последователност на всеки ген, както и регулаторните му елементи – региони, често пренебрегвани от повечето рутинни генетични изследвания

Детекция на **делеции и дупликации (CNV)**, както и на **структурни вариации (SV)**

Намира приложение във **всеки направление и специалности** на медицината

Най-добрият избор при състояние с диференциални диагнози и застъпваща се клинична картина

Генерира доживотен генетичен паспорт

Клиничен случай 2: възходяща наследствена спастична парализа с начало в ранна детска възраст

ПАЦИЕНТ:

- момче, 5 г.
- на 1 г. б.м. – ИНПР, поставена диагноза: ДЦП
- изразена кифоза
- повишен мускулен тонус на долни крайници
- хипотония на горените и гръбни мускули
- суксимични рефлекс с разширени рефлексогонни зони
- невъзможна самостоятелна походка, поставена диагноза: спастична диплегия

- WGS с таргетен анализ на 262 гена, асоциирани със спастична паралезия
- патогенен вариант в хомозиготно състояние в гена **ALS2** (NM_020919.4:c.3703-2A>G)
- генетична диагноза: **възходяща наследствена спастична парализа с начало в ранна детска възраст**



- ORPHA: <1 / 1 000 000
- около 30 случая

Клиничен случай 3: синдром на Alazami

ПАЦИЕНТ:

- момиче, 10 г.
- интраутеринна ретардация
- родено 10 дни след термин – 2300 гр, 47 см
- ИНПР
- на 10 г. – нисък ръст (113 см, 18 кг)
- лицев дисморфизъм: ретрогнатия, хипертелоризъм, епикант, антимонголски очни щепки
- мозочна аномалия тип Chiari I
- майка и баща с нисък ръст, близкородствена връзка (трети братовчеди)
- здрав по-голям брат

- WGS с таргетен анализ на 1475 гена, асоциирани с вродени малформации
- известен патогенен вариант в хомозиготно състояние в гена **LARP7** (NM_016648.4:c.691_694del, p.(Glu231ThrfsTer20))
- генетична диагноза: **синдром на Alazami**



- ORPHA: <1 / 1 000 000
- по-малко от 50 индивида в цял свят

ПРОВЕДЕНИ ПРЕДИШНИ ГЕНЕТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ:

- кариотип и МРА за чести микроделеции и субтеломерни делеции - без отклонение

WGS срещу WES

Whole-genome sequencing is more powerful than whole-exome sequencing for detecting exome variants

DOI: 10.1038/ng.3112

Клиничен случай 1: миопатия на Bethlehem, тип 1

ПАЦИЕНТ:

- момче, 7 г.
- дисморфични стигми: високо небе, дефектно съзъбие
- на 8 м. – слаб контрол на главата, хипотония
- когнитивен дефицит
- на 6 г. – затруднена клатушаща се походка с двустранно подпомагане, генерализирана мускулна слабост, предимно на проксималните мускули на крайниците
- невъзможно изправане от клякнало положение, затруднено изправане от легнало положение
- лумбална хиперлордоза, ходила в еквиноварус
- оперативни корекции на двете тазобедрени стави и лява колена става поради контрактури

- WGS с таргетен анализ на 466 гена, асоциирани с вродени миопатии
- патогенен вариант в хетерозиготно състояние в гена **COL6A3** (NM_004369.4:c.6220G>T, p.Gly2074Cys)
- генетична диагноза: **миопатия на Bethlehem, тип 1**



- ПРОВЕДЕНИ ПРЕДИШНИ ГЕНЕТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ:
- изследване за мутации в **SMN2** гена - без отклонение

- ORPHA: <1 / 1 000 000
- около 100 случая

Клиничен случай 4: синдром на Alazami-Yuan

ПАЦИЕНТ:

- момиче, 16 г., здрави родители
- 15 г. – чернидробна еминокоза
- нефротичен синдром
- интелектуален дефицит
- дисморфични белези: задебелени устни, микрогнатия, редки зъби, синорфис, телеангиectазия на ляво око, голямо разстояние между първи и втори пръст на крака
- контрактури на интерфалангеалните стави на горни крайници, без ограничение на движението, липса на трицепсов рефлекс и кожената походка
- прекомерна дифузна предствена подкожна мастна тъкан, BMI: 25,2 (ръст - 157 см, тегло - 62 кг)
- по-голям брат с интелектуални увреждания и дисморфизъм - синорфис, генерализирана хипертрофия, лева скolioза и протениурия

- WGS с таргетен анализ на 1610 гена, асоциирани с ИНПР и вродени малформации
- известен патогенен вариант в хомозиготно състояние в гена **TAF6** (NM_139315.3:c.2127C>G, p.W717H)
- генетична диагноза: **синдром на Alazami-Yuan**



- в световен мащаб - **7 лица от 4 близкородствени семейства**
- първи индивид със синдром на Alazami-Yuan в Европа и в частност в България

ПРОВЕДЕНИ ПРЕДИШНИ ГЕНЕТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ:

- кариотип и МРА за чести микроделеции и субтеломерни делеции - без отклонение

Клиничен случай 5: синдром на Bainbridge-Ropers

ПАЦИЕНТ:

- момиче (втори близнак), 5 м.
- родено в депривно състояние, проведени са реанимационни мероприятия
- глава – доксидофална конфигурация, фациес - лек дисморфизъм
- ГЕР, ИНПР
- не следи убедително, не посяга, отслабен хватателен рефлекс
- понижен мускулен тонус на долни крайници, отслабени колени рефлекс, не държи глава стабилно, нема опора на крака
- здравя сестра близнак и по-голяма сестра на 5 г.

- WGS с таргетен анализ на 3456 гена, асоциирани с митохондриални и неврологични заболявания
- патогенен вариант в хетерозиготно състояние в гена **ASXL3** (NM_030632.3:c.3349C>T, p.(Arg1117*)) – presumed de novo
- генетична диагноза: **синдром на Bainbridge-Ropers**



ПРОВЕДЕНИ ПРЕДИШНИ ГЕНЕТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ:

- МРА за чести микроделеции и субтеломерни делеции - без отклонение
- екзомно секвениране (Exome) - без находки, които имат отношение към клиниката
- реанализ на данни от WES в България - без находки

- ORPHA: <1 / 1 000 000
- по-малко от 100 индивида в цял свят

Клиничен случай 6: епилептична енцефалопатия на развитието, тип 45

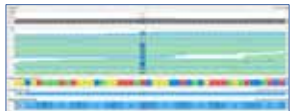
ПАЦИЕНТ:

- момче, 4 м.
- при раждането - прогресираща дихателна недостатъчност
- гърчови прояви от ранен кърмачески период
- глава с неправилна конфигурация
- дисморфичен фациес - макростомия, микроретрогнатия
- ненадаване на тегло, лош хранителен толеранс
- чести инфекции, персистираща хиперлактатемия
- диагноза: митохондриална болест
- на 9 м. - прогресираща церебрална атрофия
- здрава сестра на 3 г.

ПРОВЕДЕНИ ПРЕДИШНИ ГЕНЕТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ:

- НИПТ
- кариотип и MLPA за чести микроделции и субтеломерни делеции и дупликации - без отклонение
- екзомно секвениране - без отклонение, един VUS в митохондриалния геном с неясна връзка към клиниката

- WGS с таргетен анализ на 4367 гена, асоциирани с митохондриални и метаболитни болести, неврологични заболявания, вродени малформации (≠ МТХ геном)
- патогенен вариант в хетерозиготно състояние в гена **GABRB1** (NM_000812.4:c.289A>T, p.Ile309Phe) - de novo
- **генетична диагноза: епилептична енцефалопатия на развитието, тип 45**



- няма честота в Orphanet, описани са само 3 индивида (OMIM)

Благодаря за вниманието



ИЗБОР НА ЦЯЛОСТНО ГЕНОМНО СЕКВЕНИРАНЕ ПРИ НЕДИАГНОСТИЦИРАНИ СЛУЧАИ С НЕВРОЛОГИЧНА СИМПТОМАТИКА

Атанасоска М., Въжарова Р., Балабански Л., Янева С., Брадинова И., Божинова В., Александрова И., Колева М., Асенова А., Родопска Е., Литвиненко И., Тачева Г., Панева Т., Стаматов Д., Авджиева-Тзавелла Д., Велева Ц., Средкова М., Делчев Т., Мирчева Д., Тончева Д.

Въведение



Резултати



- 31/55 пациента беше поставена правилна генетична диагноза
- 3/31 започна специфична терапия
- При 5 пациента идентифицирахме варианти в гени, които до момента не са асоциирани с конкретно заболяване - функционален анализ
- 7/31 бяха идентифицирани структурни варианти

Материали и методи

- 55 пациенти с комплексна неврологична клинична картина и неизяснена етиология
 - Клиника по неврология, Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“
 - Клиника по генетика, СБАЛДБ “Проф. Иван Митев”
 - Клиника по неврология, СБАЛДБ “Проф. Иван Митев”
 - Специализирани пациенти
- Възраст: 6 месеца - 17 години
- Период: Януари 2021 - Август 2023
- Генетични изследвания: Картириг, aCGH, метаболитен скрининг, MLPA, mtDNA, NGS (TruSight One)
- WES без находка – 7 пациенти
- **Надлъжно геномно секвениране (WGS)**
- **Таргетен биоинформатичен анализ**
- Класифициране на вариантите според ACMG Standards and Guidelines



Заклучение

	WGS	WES	Таргетен анализ
% секвенирана ДНК от човешкия геном	-100%	-1.5-2%	-0.1 - 0.5%
Брой изследвани протектирани гени	-22000	-22000	1 - 6700
Небалансиран регулаторни елементи на гени	✓	×	×
Небалансиран РНК гени	✓	×	×
Метаболитични гени	✓	×	×
Детекция на копийни и структурни вариации (CNV/SV)	✓	×	×
Равномерност на покритието	✓	×	×
Ефективност при детекция на копийни варианти	висока	висока	висока
Ефективност при детекция на структурни варианти	висока	×	×
Ефективност при детекция на варианти в гени с неясно геномна комплексност/сегментна дупликация	висока	ниска	ниска
Възможност за детекция на ROH	висока	ниска	ниска
Възможност за реанализ	✓	✓	×



Биоинформатичен анализ



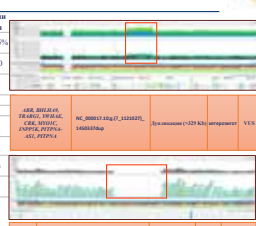
Заклучение

	WGS	WES	Таргетен анализ
% секвенирана ДНК от човешкия геном	-100%	-1.5-2%	-0.1 - 0.5%
Брой изследвани протектирани гени	-22000	-22000	1 - 6700
Небалансиран регулаторни елементи на гени	✓	×	×
Небалансиран РНК гени	✓	×	×
Метаболитични гени	✓	×	×
Детекция на копийни и структурни вариации (CNV/SV)	✓	×	×
Равномерност на покритието	✓	×	×
Ефективност при детекция на копийни варианти	висока	висока	висока
Ефективност при детекция на структурни варианти	висока	×	×
Ефективност при детекция на варианти в гени с неясно геномна комплексност/сегментна дупликация	висока	ниска	ниска
Възможност за детекция на ROH	висока	ниска	ниска
Възможност за реанализ	✓	✓	×



Заклучение


	WGS	WES	Таргетна панел
% секвенирана ДНК от човешкия геном	-100%	-1.5-2%	<0.1 - 0.5%
Брой изследвани протеин-кодиращи гени	-22000	-22000	1 - 6700
Нескопирани регулаторни елементи на гените	✓	X	X
Нескопирани РНК гени	✓	X	X
Нескопирани РНК гени	✓	X	X
Нескопирани РНК гени	✓	X	X
Детекция на копийни и структурни вариации (CNV/SV)	✓	X	X
Равномерност на покритието	✓	X	X
Ефективност при детекция на копийни варианти	висока	висока	висока
Ефективност при детекция на копийни варианти	висока	X	X
Ефективност при детекция на варианти в гени с висока гена хомоложност/сегмента дупликация	висока	ниска	ниска
Възможност за детекция на ROH	висока	ниска	ниска
Възможност за референс	✓	✓	X



cell genetics Laboratory
 ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

Заклучение


	WGS	WES	Таргетна панел
% секвенирана ДНК от човешкия геном	-100%	-1.5-2%	<0.1 - 0.5%
Брой изследвани протеин-кодиращи гени	-22000	-22000	1 - 6700
Нескопирани регулаторни елементи на гените	✓	X	X
Нескопирани РНК гени	✓	X	X
Нескопирани РНК гени	✓	X	X
Нескопирани РНК гени	✓	X	X
Детекция на копийни и структурни вариации (CNV/SV)	✓	X	X
Равномерност на покритието	✓	X	X
Ефективност при детекция на копийни варианти	висока	висока	висока
Ефективност при детекция на копийни варианти	висока	X	X
Ефективност при детекция на варианти в гени с висока гена хомоложност/сегмента дупликация	висока	ниска	ниска
Възможност за детекция на ROH	висока	ниска	X
Възможност за референс	✓	✓	X



cell genetics Laboratory
 ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

Заклучение

	WGS	WES	Таргетна панел
% секвенирана ДНК от човешкия геном	-100%	-1.5-2%	<0.1 - 0.5%
Брой изследвани протеин-кодиращи гени	-22000	-22000	1 - 6700
Нескопирани регулаторни елементи на гените	✓	X	X
Нескопирани РНК гени	✓	X	X
Нескопирани РНК гени	✓	X	X
Детекция на копийни и структурни вариации (CNV/SV)	✓	X	X
Равномерност на покритието	✓	X	X
Ефективност при детекция на копийни варианти	висока	висока	висока
Ефективност при детекция на копийни варианти	висока	X	X
Ефективност при детекция на варианти в гени с висока гена хомоложност/сегмента дупликация	висока	ниска	ниска
Възможност за детекция на ROH	висока	ниска	ниска
Възможност за референс	✓	✓	X



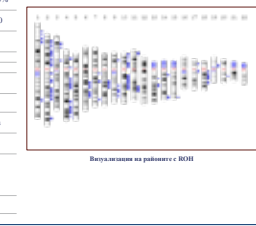
cell genetics Laboratory
 ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ



cell genetics Laboratory
 ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

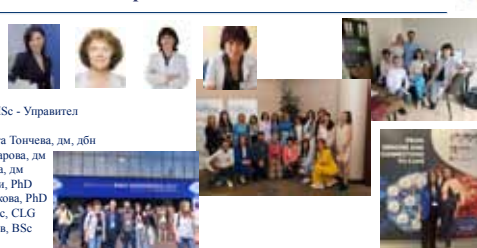
Заклучение

	WGS	WES	Таргетна панел
% секвенирана ДНК от човешкия геном	-100%	-1.5-2%	<0.1 - 0.5%
Брой изследвани протеин-кодиращи гени	-22000	-22000	1 - 6700
Нескопирани регулаторни елементи на гените	✓	X	X
Нескопирани РНК гени	✓	X	X
Нескопирани РНК гени	✓	X	X
Детекция на копийни и структурни вариации (CNV/SV)	✓	X	X
Равномерност на покритието	✓	X	X
Ефективност при детекция на копийни варианти	висока	висока	висока
Ефективност при детекция на копийни варианти	висока	X	X
Ефективност при детекция на варианти в гени с висока гена хомоложност/сегмента дупликация	висока	ниска	ниска
Възможност за детекция на ROH	висока	ниска	ниска
Възможност за референс	✓	✓	X



cell genetics Laboratory
 ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

Благодаря Ви за вниманието!



cell genetics Laboratory
 ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

Даниела Мирчева, MSc - Управител
 Акад. проф. д-р Драга Тончева, дм, дбн
 Доц. Ралослава Въжарова, дм
 Д-р Ирена Брадинова, дм
 Любомир Балабански, PhD
 Славина Янева Стайкова, PhD
 Мая Атанасоска, MSc, CLG
 Спасимир Шинишъев, BSc

Контакт: majaatanasoska@gmail.com
 +359 887 22 11 61

ПОСТЕРНА СЕСИЯ

Смесен тумор (хондроиден сирингом) на кожата на ръката – описание на случай

Ал. Иванов^{1,3}, Г. Иванов³, А. Моллова^{1,3}, М. Попиванова^{1,3}
М. Стоилова^{1,3}, Е. Геракова^{1,3}, И. Иванов², С. Генова^{1,3}

¹ Катедра по „Обща и клинична патология“, Медицински Университет Пловдив

² Първа Клиника по Хирургия, УМБАЛ „Св. Георги“

³ Отделение по „Клинична патология“, УМБАЛ „Св. Георги“

Смесеният тумор на кожата, още наричан хондроиден сирингом, е изключително рядка лезия, с честота около 0,1% от всички кожни тумори. В почти всички описани случаи находката е в областта на главата и шията, единични са тези на крайниците.

Етиологията не е напълно ясна. Произхожда от апокринните жлези. Морфологично е идентичен със смесения тумор на слюнчените жлези.

Представяме случай на 57-годишен мъж, постъпващ по повод подуване, зачервяване и болка в лявата ръка, от първия латерален пръст до дисталната трета на предмишницата. Хистологично в дермата и хиподермата се установява двукомпонентен тумор – мезенхимна и епителна компонента, която е екринна и апокринна. Жлезите са постлани с кубичен епител. Стромата е хондромиксоидна. Хондроидният сирингом е казуистика, особено, когато става дума за крайниците. Расте бавно, безболково. Ексцизирането му обикновено е курабилно.

Случайно открит билиарен фиброаденом у пациент с перитонит – описание на случай.

Ал. Иванов^{1,3}, Г. Иванов³, А. Моллова^{1,3}, М. Попиванова^{1,3}, М. Стоилова^{1,3},
Е. Геракова^{1,3}, Ю. Иванов², С. Генова^{1,3}

¹ Катедра по „Обща и клинична патология“, Медицински Университет Пловдив

² Втора Клиника по Хирургия, УМБАЛ „Св. Георги“

³ Отделение по „Клинична патология“, УМБАЛ „Св. Георги“

Билиарният аденофибром е рядък доброкачествен туморен процес, с описани едва 35 случая в литературата. Произхожда от жлъчните каналчета в черния дроб и съдържа както епителна, така и стромална компонента.

Представяме случай на 74-годишен мъж, полиморбиден, приведен от клиника по Нефрология към Хирургична клиника с прояви на перитонит след перфорация на стомашна язва. По време на операцията се попада на плътен възел в черния дроб с размери на лещено зърно. Хистологично се установява, че формацията представлява билиарен фиброаденом, изграден от тубулоацинарни жлези, както и значителна фиброза.

Билиарният аденофибром е рядка лезия, която по-често се открива случайно, но крие риск от механични усложнения, както и малигнизация в холангиокарцином или билиарен аденосарком със сериозни последици.

Медико – социални аспекти и сестрински грижи при пациенти с болест на Хънтингтън – описание на клиничен случай

А.Симеонова, С.Станойкова

МУ Плевен, специалност “Медицинска сестра“ , МУ Плевен, ФЗГ,
Категра „Сестрински хирургични грижи“

Въведение: Болестта на Хънтингтън е генетично автосомно-доминантно, невродегенеративно заболяване на централната нервна система, което засяга основно базалните ганглии. Най-честият симптом е появата на неволеви движения, наричани хорей, поради което заболяването е известно като Хорей на Хънтингтън, честотата е 5-10/100 000, засегнати са и двата пола между 35-40 годишна възраст.

Материали и методи: Документален метод-проучване на достъпна литература по проблема и на медицинската документация на пациент с болест на Хънтингтън, който е наблюдаван продължително време.

Резултати: Касае се за мъж на 49 години, който в последните три години станал раздразнителен и агресивен. С времето симптомите постепенно прогресирали. Походката станала „танцуваща“, паданията зачестили, говорът неразбираем, дизартричен, изразени хореични и хореоатетозни движения на главата, лицето, тялото и крайниците – предимно горни. Изработен е план за сестрински грижи в домашни условия. Изготвена е брошура, целяща запознаване на населението със заболяването и адекватните грижи.

Заклучение: Към момента не съществува терапия, която да спре напредването на болестта, но при ранна диагностика и полагане на качественни грижи живота на пациентите би се подобрил. В този аспект ролята на медицинската сестра е изключително важна.;

Ключови думи: болест на Хънтингтън, медицинска сестра, план за грижи в домашни условия

Болест на Щаргарг – какво знаем и какво не знаем за нея

А. Попова

Медицински Университет – София, ДКЦ – УМБАЛ „Александровска”
„Детски очен кабинет, София

Въведение: Болестта на Щаргарг е рядко срещана в ежедневната практика на офталмолога, но е медико-социално значима като причина за педагогическа слепота. Днес Щаргарг-1 се счита за най-честата наследствена дегенерация на макулите в юношеска възраст.

Материал и методи: Представя се литературен обзор на болестта на Щаргарг и се обсъждат две деца от едно родословие с тази клинична диагноза.

Резултати: Въз основа на литературния обзор: тази изолирана очна патология продължава да е описвана в света и у нас, и надграждана в клиничен, в клинично-генеалогичен и в молекулярно-генетичен аспект. С клинично-генеалогичната диагноза болест на Щаргарг (АР унаследяване) и доказана от алерголог (д-р Рачева) студова алергия (от едномесечната им възраст) са две деца, на 9 г. и на 10 г. Родителите отричат кръвно родство. Децата произхождат от едно семейство на едно родословие, при което беше доказана изолатна обстановка ($C=0.07$). И двете деца са с педагогическа слепота ($ВОД=ВОС=0,1$ н.к.). Очното състояние на децата бе лично проследено в продължение на 10 години и не показва динамика.

Дискусия: Клиничната диагноза болест на Щаргарг не е достатъчна, но крайно необходима, за да се постави ранната клинично-генетична диагноза – болест на Щаргарг-1, Щаргарг-3или Щаргарг-4 се касае.

Заклучение: Ранната клинично-генетична диагноза на пациентите с болестта на Щаргарг-1 е много важна с оглед за бъдещото етиологично лечение и предотвратяване на педагогическата слепота, ако е възможно.

Ключови думи: болест на Щаргарг, фенотип-генотип корелации, детска възраст

Случай на Неврофиброматоза тип 1 с оптичен глиом

Антони Стефанов Божков³, Илияна Пачева^{1,2}, Неофит Спасов^{1,2},
Ралица Йорданова^{1,2}, Диана Димитрова⁴, Мария Спасова^{1,2}

¹ Катедра по Педиатрия и медицинска генетика, МУ-Пловдив

² Клиника по Педиатрия, УМБАЛ “Св. Георги” – Пловдив

³ Медицински факултет, Медицински университет Пловдив

⁴ Клиника по образна диагностика, УМБАЛ “Св. Георги”

Неврофиброматоза тип 1 (NF1), още позната, като болестта на Von Recklinghausen е рядко аутозомно-доминантно заболяване. Причинява се от мутация в NF1 гена, който кодира тумор супресорен белтък. Съществуват утвърдени диагностични критерии за NF1, като най-чести са кожните симптоми.

Представяме случай на 3г. момиче от двуплодна бременност, родено недоносено без данни за асфиксия. На 2 1/2 г дебютират епилептични пристъпи с десностранна латерализация и огнищна епилептиформена активност. Има лек когнитивен дефицит и петна тип café-au-lait, Очни гъна – б.о. Зрителна острота не може да се определи, зрителни евокирани потенциали без значима патология. МРТ данни за околохиазмален оптичен глиом /ОГ/ на ляв оптичен нерв и тракт. От проведен NGS panel - centoneuro, включващ NF-1 ген се доказва патогенна мутация в NF1, потвърдена като de novo чрез Sanger секвениране.

До 50% от ОГ възникват във връзка с NF1. Основните рискове са потенциална загуба на зрение и хипоталамично засягане. Липсва единен подход за лечение: предлага се химиотерапия, но проучванията показват, че само 20%-30% от децата постигат подобрене на зрението, 40-50% - стабилност. Потенциално ефективни са молекулярно насочени терапии като selumetinib, регистриран за лечение на плексиформени неврофиброми при NF1. Продължава клинично проучване във фаза III за ефективността на selumetinib, сравнявайки го с карбоплатин/винкристин за нискостепенен глиом, свързан с NF1, като няма достатъчно доказателства за преимущества, но selumetinib е с по-малко нежелани реакции. Необходимо е проследяване на пациента от мултидисциплинарен екип след 3 месеца клинично, хормонално и образно за преценка динамиката на ОГ и решение за терапия. Използването на новите прицелни биологични терапии са обнадеждаващи за пациентите с NF1.

Ключови думи : Неврофиброматоза тип 1, Von Recklinghausen, оптичен глиом selumetinib, биологична терапия, химиотерапия.

Генни терапии за редки заболявания

Боряна Иванова¹, Маноела Манова^{1,2}, Александра Савова^{1,2}

¹ Национален съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти

² Катедра „Организация и икономика на фармацията“,
Фармацевтичен факултет, Медицински университет-София

Въведение: Генните терапии са насочени към лечение на редки заболявания, за които терапевтичните алтернативи за лечение са ограничени, или липсват. Те са част от лекарствените продукти за модерна терапия (АТМР).

Материали и методи: Прегледан е официалния уебсайт на ЕМА, за да се идентифицират всички разрешени за употреба по централизирана процедура генни терапии, предназначени за лечение на редки заболявания. Направен е преглед на статута и терапевтичните показания за приложение при различни възрастови групи пациенти на идентифицираните терапии. Установен е броят на пациентите, включени в регистрационните им проучвания.

Резултати: Идентифицирани са 16 разрешени за употреба генни терапии със статут на лекарства-сираци. Към август 2023 г. с валидно разрешение за употреба са 13 терапии. Четири генни терапии (Strimvelis, Zolgensma, Libmeldy, Upstaza) са показани за лечение на педиатрични пациенти, три (Kymriah, Luxturna, Ebvallo) имат индикация за лечение на деца и възрастни, а шест (Yescarta, Tecartus, Abecma, Carvykti, Rocavian, Hemgenix) имат индикация единствено за лечение на възрастни. Регистрационните проучвания за генни терапии, предназначени за педиатрични пациенти, са проведени с до 40 пациенти, а за възрастни – с до 220 пациенти, като в кратките характеристики на продуктите се препоръчва приложение при определена възрастова група.

Заклучение: Генните терапии-сираци са предназначени за лечение на редки болести. Регистрационните им проучвания логично са проведени с малък брой пациенти, като в кратките им характеристики се препоръчва приложение при определена възрастова група. Необходимо е натрупване на още данни за ефикасност, безопасност и терапевтична ефективност при приложение на генни терапии за редки заболявания.

Ключови думи: генна терапия, модерна терапия, редки заболявания, АТМР

Диастематомиелия: сравнителен анализ на два клинични случая

Владислав Велчев¹, Богомил Илиев^{2,3}, Петър-Преслав Петров⁴, Явор Енчев^{2,3},
Илко Ильов¹, Пламен Пенчев¹

¹ Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив, България

² Клиника по Неврохирургия, УМБАЛ „Света Марина“, Варна

³ Катедра по Неврохирургия, Медицински университет – Варна, България

⁴ Катедра по анатомия, хистология и ембриология, Медицински университет – Пловдив, България

Въведение: Диастематомиелията е рядка вродена аномалия, която анатомично се проявява с надлъжно раздвояване на гръбначния мозък на нивото на няколко гръбначни отдела. Неврологичните симптоми на състоянието са неспецифични.

Цел: Целта на тези 2 случая е да се сравнят двама пациенти от различни възрастови групи с диагноза диастематомиелия. Материали и методи: Представяме случаи на 17-годишно момче и 25-годишна жена, които са постъпили в клиниката по неврохирургия на УМБАЛ „Света Марина“, Варна, с клинични прояви. Симптомите на мъжа включват тортиколис и болка във врата, а жената изпитва болка в гърба. Чрез ЯМР се открива разделяне на гръбначния мозък в шийната област при мъжа и в лумбалния отдел при жената. Двамата пациенти имат сходна клинична картина.

Резултати: Поради липсата на неврологичен дефицит, лечението на пациентите включваше проследяване и физиотерапия. Физиотерапията повлия положително на пациентите за облекчаване на симптомите.

Заклучение: При липса на неврологичен дефицит на пациента не е необходима оперативна намеса, а физиотерапията може успешно лекува да симптомите.

Ключови думи: диастематомиелия, гръбначен мозък, ЯМР, физиотерапия, клиничен случай

Клиничен случай на пациент с белогробен карцином и vena cava inferior синдром

Райчева Г.^{1,2}, Тумбева Д.^{1,2}, Попов В.^{1,3}, Чилова С.¹

¹ Катедра по Клинична онкология, Медицински университет, Пловдив

² Клиника по Медицинска онкология, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

³ Клиника по Лъчелечение, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

Въведение: Синдромът на долна празна вена (IVCS) представлява комплекс от признаци и симптоми, които се отнасят до обструкция или компресия на долната празна вена. Честотата е неизвестна, докладваните случаи, свързани с дълбока венозна тромбоза варират между 4 и 15%.

Клиничен случай: Представяме пациентка на 63 год. с плоскоклетъчен карцином на белия гроб, диагностицирана в метастазирал стадий. Хистологичният резултат е от краниотомия с екстирпация на мозъчната метастаза. По решение на Онкологичната комисия се започна имунотерапия и платин – базирана полихимиотерапия. По повод прояви на вторична надбъбречна недостатъчност се проведе консултация с ендокринолог. В ДД обсъдихме: 1). чернодробна токсичност свързана с имунотерапията; 2). Прогресия на заболяването с чернодробни метастази 3). Имуномедиран хипотиреоидизъм 4). Синдром на долна празна вена поради оклузия на лумена от Ту процес. От проведен КТ на корем – данни за солитарна чернодробна лезия в 1. сегмент, причиняваща тромбоза на вена кава инфериор, солидни формации на двата надбъбрека – авансирани по размер.

Дискусия: Липсват утвърдени стандарти за лечение на IVCS. Ако лезиите се дължат на нетромботична етиология като злокачествено заболяване, терапията е насочена към справяне с основната причина за компресията. Това може да включва оперативна интервенция, химиотерапия, лъчелечение или комбинация от тези методи.

Заключение: Прогнозата на IVCS зависи от общото състояние на пациента, тежестта на компресията или венозната обструкция, стадия на карцинома и сателитната морбидност. Лечението изисква мултидисциплинарен подход.

Ключови думи: vena cava inferior синдром, карцином на бял гроб

Клиничен случай на Herlyn Werner Wunderlich syndrome

Ямакова –Влагова Г.^{1,2}, Ямаков К.^{1,2}, Учицова Е.^{1,2}, Влагов К.^{1,2},
Василева М.^{1,2}, Порязов Д.^{1,2}

¹ Клиника по акушерство и гинекология, УМБАЛ „Свети Георги“;
ЕАД Пловдив

² Катедра по акушерство и гинекология, Медицински факултет, Медицински
университет Пловдив

Резюме: Синдромът на Herlyn-Werner е описан през 1971 г., а през 1976 г. Wunderlich описва връзката на дясна бъбречна агенезия с двурога матка. Синдромът на HWW е много рядка вродена аномалия на урогениталния тракт, включваща Мюлерови и мезонефрални канали с честота 0,1-3,8%. Най-честата проява е абдоминалната болка и дисменореята вследствие на хематоколпос и/или хематометра.

Авторите представят клиничен случай на момиче на 13 годишна възраст с диагностицирана агенезия на ляв бъбрек и туморна формация в малкия таз. При извършване на трансабдоминална ултрасонография и компютърна томография на корем и малък таз се диагностицират утерус дигелфус с хематоколпос и суспекция за трансверзален вагинален септум. В този случай беше приложена минималноинвазивна диагностична и терапевтична интервенция – вагиноскопия с последваща резектоскопия на трансверзалния вагинален септум и дрениране на над 1000 мл. лизирана кръв.

Мултидисциплинарният подход е от изключителна важност за акуратната диагностика и съвременно терапевтично поведение при момичета в адолесцентна възраст с аномалии в развитието на пикочо-половата система.

Поглед в света на спящата красавица – случаи на Kleine-Levin синдром от последните години

Григор Ганчев, Елиф Яшар

МУ-Пловдив

Синдромът на Kleine-Levin (KLS) е заболяване, засягащо младата възраст, с характерни епизодични симптоми – хиперсомния, хиперфагия, хиперсексуалност и промени в поведението. Произходът и прогресията на синдрома остават необяснени. Въпреки доброкачествения си ход продължаващата с дни сънливост нарушава съществено ежедневно функциониране на засегнатите. Това проучване обобщава клинични случаи на KLS от последните 5 години, публикувани в PubMed.

От разгледани 15 пациенти възрастта на дебют варира от 9 до 36 години. Етиологията е неясна при 47%, като при други са идентифицирани фактори като бременност, инфекции, стрес и генетични мутации. Хиперсомнията е задължителен симптом, с когнитивно-поведенчески промени в 13 случая, включително раздразнителност и халюцинации. Хиперфагия се наблюдава при над половината, докато хиперсексуалността е по-рядка. Ефектът от лечението варира: литий, модафинил и други подходи показват смесени резултати. Някои случаи не са били лекувани, което води до продължаващи епизоди, ремисия или постепенно възстановяване.

Причините за KLS са комплексни: генетични, метаболитни и фактори на околната среда. Вирусни инфекции и стрес са често отключващи фактори. Диагнозата се основава на клинични характеристики, които варират у всеки пациент. Възрастта на дебют влияе върху честотата на епизодите и ремисиите. Докато традиционните медикаменти като стабилизатори на настроението дават смесени резултати, новите опции като есциталопрам и фотобиомодулацията са обещаващи.

KLS подчертава уникалната природа на нарушенията на циркадния ритъм както по отношение на причината, така и на представянето. Приспособяването на лечението към отделните случаи има решаващо значение.

Ключови думи: Kleine-Levin синдром, хиперсомния, хиперфагия, хиперсексуалност.

Silver-Russell syndrome – през погледа на семейния лекар

Д-р Д. Девлова¹, Д-р Р. Колева²

¹педиатър, семеен лекар, ИПМП, гр. Стара Загора

²педиатър, детски ендокринолог, ДКЦ I, гр. Стара Загора

Въведение: Silver-Russell syndrome (SRS) е рядко заболяване с честота 1:30 000 до 1:100 000 новородени. Поради изразената клинична хетерогенност голяма част от пациентите с SRS са недиагностицирани. Основните характеристики на синдрома са интраутеринната ретардация и постнаталното забавяне на растежа, дисморфични стигми и малформации на други органи и системи.

Материал и методи: описваме 7 год. момиче с клинични данни (интраутеринна хипотрофия, незадоволителен постнатален растеж по-изразен по отношение на тегло, дисморфични стигми). Диагнозата е потвърдена на 10 м.в. чрез ДНК анализ – 11p15. Започнато е лечение с растежен хормон по линия на «Българската Коледа» на 5 г 8 м.в.

Резултати: на 7 г.в. стандартните отклонения за ръст и тегло са -0.8. Все още ръстът не съвпада с генетичната прогноза. Изоставането в психомоторното развитие е преодоляно и детето изпълва критериите за «училищна зрялост».

Дискусия: Диагнозата SRS е поставена рано благодарение на системните профилактични прегледи и оценката на ауксологичните показатели. Създадени са планове за проследяване на лечението и мониториране на състоянието за семейството и семейния лекар. Акцентите са редовно провеждане на профилактични прегледи, интерпретация на резултатите, активно търсене на симптоми на хипогликемия, странични реакции от лечението с РХ и други вродени състояния.

Заклучение: Системните и съвместно провеждани профилактични прегледи и интерпретиране на резултатите са ключов момент за оценка на растежа и развитието на детето, вкл и за откриване на редки болести. Съдействието на семейството, доверието към семейния лекар и екипа-консултанти са в основата на отлеждането на дете с рядко заболяване.

Ключови гуми: Silver-Russell syndrome, план за наблюдение от семейния лекар и семейството

Представяне на два клинични случая на невродегенерация с акумулация на желязо (NBIA)

Д.Бележанска¹, Ш.Мехрабиан¹, М.Раїчева¹, К.Стойнова¹, Е.Кръчмарова², Г.Начева²,
И.Дрехарова¹, А. Стоянова¹, Л.Трайков¹

¹ Медицински университет – София, Клиника по Неврология, УМБАЛ
„Александровска“ ЕАД

² Институт по молекулярна биология „акад. Румен Цанев“, БАН, секция „Регулация
на генната активност“

Въведение: Невродегенерация с натрупване на желязо в мозъка (NBIA) са група редки наследствени неврологични разстройства, които се характеризират с натрупване на желязо в базалните ганглии.

Материали и методи: Това проучване описва клиничните, генетичните, биохимичните, невропсихологичните и невроизобразяващите характеристики на два случая на NBIA.

Резултати: Първият случай е жена на 40 г. с тежка геменция, екстрапирамидни и поведенчески нарушения с типичния двуфазен клиничен курс при BRAN. Невроизобразяването показва корова атрофия и двустранна минерализация на globus pallidus и substantia nigra. Резултатите от ликворните биомаркери демонстрират абнормно ниско ниво на A β 42 и аномално високо ниво на tau протеин. Генетичното изследване открива дефект в гена WDR45.

Вторият случай е мъж на 31г. с изразен гементен и екстрапирамиден синдром, пирамидни белези, полиневритен и тазоворезервоарен синдром. Нашето проучване показва понижено ниво на A β 42 в ликвора и MPT данни за наличие на хипоинтензни в T2 и хиперинтензни в T1 лезии в базалните ганглии. Генетичните изследвания не откриват патогенна мутация в познати гени за NBIA.

Дискусия: Понижените нива на A β 42 при двата клинични случая на това изключително рядко невродегенеративно заболяване представляват интерес, тъй като е възможно да се обясни с ролята на натрупване на желязо и механизмите за възникване на амилоидни плаки или снижение в бета-амилоид, без наличие на амилоидни плаки.

Заключение: Представяме първия генетично доказан случай на BRAN описан в България. Интерес представлява наличието на ликворни промени с понижени нива на A β 42, наподобяващи промените при БА, както и подробен невропсихологичен профил при двата случая с NBIA. Необходими са повече проучвания за изследване на патогенезата на заболяването.

Ключови думи: невродегенерация с акумулация на желязо, ликворни биомаркери

Представяне на клиничен случай на пациентка с вероятна нефлуентна ППА, в съчетание с КБС, в рамките на Фронтотемпорална деменция с изключително ранно начало

Д.Бележанска¹, Ш.Мехрабиан¹, М.Раїчева¹, К.Стойнова¹, Е.Кръчмарова², Г.Начева², И.Дрехарова¹, А.Стойнова¹, Л.Трайков¹

¹ Медицински университет – София, Клиника по Неврология, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД

² Институт по молекулярна биология „акад. Румен Цанев“, БАН, секция „Регулация на генната активност“

Въведение: Фронтотемпоралната деменция (ФТД) се характеризира с дегенерация в челните и темпоралните дялове на мозъка. Честотата на ФТД с ранно начало е висока, като 13% от хората са на възраст под 50 години.

Материали и методи: Това проучване представя клиничен случай на пациентка на 21г. с вероятна нефлуентна първична прогресивна афазия (НФ-ППА), в съчетание с кортикобазален синдром (КБС), в рамките на ФТД с ранно начало, с проведените клинични, биохимични, невропсихологични и невроизобразяващи изследвания.

Резултати: Касае се за жена на 21г., преживяла вирусен менингит на 8-месечна възраст, с нормално психомоторно развитие и липса на оплаквания до 18г. възраст, когато започват бавно прогресиращи когнитивни, поведенчески и двигателни нарушения. При клинично, невропсихологично и невроизобразяващо проследяване на 21г. възраст се установява тежък дементен синдром, екстрапирамидна симптоматика, поведенчески нарушения и изразена корова атрофия с лезия на ляв темпорален дял (вероятно интраутеринна). От проведеното изследване за ликворни биомаркери не са налични промени от Аल्цхаймеров тип.

Дискусия: Представяме случай на вероятна ФТД-НФ-ППА, в съчетание с поведенчески нарушения и КБС. При пациентката се очакват резултатите от проведеня генетичен анализ. Въпреки това от проведената литературна справка се установява, че при налична МАРТ мутация в литературата са описани случаи с дебют на болестта между 20 и 30 годишна възраст.

Заклучение: Клиничният фенотип при нашата пациентка представлява интерес, поради изключително рядкото съчетание на НФ-ППА с КБС от една страна и изключително ранното начало на заболяването преди 20 годишна възраст. От проведената литературна справка не откриваме описание на клиничен случай на ФТД преди 20 годишна възраст, какъвто е нашият.

Ключови думи: Фронтотемпорална деменция, нефлуентна първична прогресивна афазия, ликворни биомаркери

Клинично и молекулярно подобрение след прицелно лечение с нилотиниб на тежък случай на ексцесивна левкоцитоза при хронична миелоидна левкемия (ХМЛ)

Драгомира Николова^{1,2}, Александър Йорданов³, Вера Дамянова^{1,2}, Liliya Sokolova³,
Атанас Рагинов³

¹ Катедра по мед.генетика, МФ, МУ – София;

² Лаборатория по генетика, УМБАЛ „Св.И.Рилски“ – София;

³ Клиника по хематология, УМБАЛ „Св.И.Рилски“ – София

Въведение: Хроничната миелогенна левкемия (ХМЛ) е хронична миелопролиферативна неоплазия от хемопоеитичната стволова клетка, характеризираща се с свръхпролиферация на гранулоцитния ред и специфична генетична хромозомна аномалия с наличие на Филаделфийска хромозома. Касае се за пациент на 37 години, който е приет в Клиниката по Хематология на УМБАЛ „Св.И.Рилски“ за диагностично доуточняване и терапия на ексцесивна левкоцитоза. 54

Материали и методи: При постъпването на пациента са направени следните изследвания: Цитогенетичен анализ, Молекулярно-генетичен анализ, Диференциално броене, Флоуцитометрия на периферна кръв, Инвазивни диагностични процедури и снимки. 23

Резултати: Цитогенетичният анализ потвърждава наличие на Филаделфийска хромозома при всички анализирани метафазни пластинки. Тъй като този маркер се среща и при случаи на ОМЛ и ОМ, се провежда допълнителен молекулярен анализ, който показва наличие на BCR-ABL транскрипт на ниво от 145.95 % IS. Флоуцитометрията показва екстремално високо ниво на левкоцити на стойност $309.10 \times 10^9/L$. 52

Дискусия: Основното лечение на ХМЛ е чрез ТКИ още от 2001г. Иматиниб е златен стандарт за лечение, но води до резистентност или непоносимост при някои пациенти. Понастоящем, има и допълнителни лекарства като дасатиниб, нилотиниб (Tasigna) и босутиниб. Взето е решение за стартиране на терапия с Тасигна 150мг 2x2мб/дн и изследване на BCL-ABL за минимално остатъчно заболяване веднъж на три месеца. При диагностицирането нивото на фузионния ген BCR-ABL е на ниво 145,95% IS. На втория контролен преглед нивото е 3.39% IS (MR=1.47), а на последния молекулярен анализ – 0.22 % IS. 88

Заклучение: Въпреки влошеното първоначално състояние, както и ексцесивната левкоцитоза, пациентът понася добре терапията с нилотиниб, отчита се постоянно подобрение в лабораторните показатели и се очаква да снижи още стойността на фузионния транскрипт. 31

Ключови думи: ХМЛ, таргетна терапия, нилотиниб

Клиничен случай на пациентка с болест на Моуа-тоуа и епилепсия

Екатерина Витева^{1,2}, , Петър Василев^{1,2}

¹ Медицински Университет – Пловдив, Катедра по неврология

² УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив, Клиника по нервни болести

Болестта на Моуа-тоуа е рядко, прогресиращо заболяване на мозъчните съдове, при което се обективизира стеноза на терминалните части на вътрешните сънни артерии. Това води до мозъчни инсулти, епилептични пристъпи и когнитивни нарушения. Проявява се предимно при деца между 5 и 10 години и възрастни на 30-40-годишна възраст.

Представяме клиничен случай на 24-годишна жена с поставена диагноза болест на Моуа-тоуа и епилепсия. От 5-годишна възраст се наблюдават многократни исхемични инсулти във всички басейни на мозъчното кръвообращение, повечето – с пълно обратно развитие на симптомите, но някои са с последващ траен неврологичен дефицит - квадрипирамиден синдром, тръбовидно зрение и нарушения на висши корови функции – прозопагнозия и предметна агнозия. Пациентката е диагностицирана на 7-годишна възраст след провеждане на мозъчна ангиография, на която не се изобразяват двете предни и двете средни мозъчни артерии, поради значителна стеноза на интракраниалната част на двете вътрешни сънни артерии. ДСГ е с данни за повишена съдова резистентност на гясна вертебрална и средните мозъчни артерии. През годините са извършени множество изследвания и са отхвърлени аутоимунни и системни заболявания на съединителната тъкан, както и наследствени митохондриални болести.

На 20-годишна възраст започват генерализирани тонично-клонични пристъпи с начална честота 2-3 месечно и последващо разреждане на фона на лечение с валпроат 1000 мг дневно. ЕЕГ е с данни за междухемисферична асиметрия на фоновата активност и епилептиформни промени вляво темпоро-париетално.

Клиничният случай представлява интерес, поради много ниската честота на заболяването в световен мащаб, изразените промени в мозъчния паренхим и изявата на епилептични пристъпи.

Нагласи и очаквания на здравните власти относно използването на изкуствен интелект за целите на медицината и здравеопазването в България

Алекс Соколов¹, Али Беделов¹, Божидар Балабанов¹, Стефан Сотиров²,
Хрис-Мария Славова¹, Дариел Попова¹, Камен Петков¹, Семих Азиз¹, Сийка
Манолчева¹, Елеонора Христова-Атанасова³, Георги Искров³, Румен Стефанов³

¹ Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

² Факултет по Дентална медицина, Медицински университет – Пловдив

³ Катедра по Социална медицина и обществено здраве,
Факултет по Обществено здраве, Медицински университет – Пловдив

Въведение: Бързото развитие на изкуствения интелект през последното десетилетие открива широки възможности за ефективно внедряване на тези технологии в областта на медицината и здравеопазването. Такива приложения вече биват прилагани както в различните етапи от диагностично-терапевтичния процес, така и на различните нива на медицинската помощ.

Цел: Да се проучат нагласите на здравните власти у нас относно възможността за използване на изкуствен интелект за целите на медицината и здравеопазването в България.

Материал и методи: Осъществено е срезово онлайн анкетно проучване през периода март – май 2023 г., като за целта е сформирана извадка по метода на снежната топка сред представители на регионалните здравни инспекции в страната.

Резултати: В проучването взеха участие 28 респонденти. Мнозинството (n=17, 61%) смятат, че изкуственият интелект и базираните на него технологии биха оптимизирали и подобрили резултатите от работа им. Практичното поддържане на медицински данни и архив е посочено като най-съществена полза, докато нарушаването на връзката лекар – пациент се възприема като най-значим риск. Промоцията на здравето и превенцията на болестите са оценени като най-перспективното поле за приложение на тези технологии. Здравните власти обаче са резервирани на този етап, като 79% (n=22) виждат потенциалното използване на изкуствен интелект в медицината и здравеопазването в България след 5 години без промяна спрямо настоящия момент или само при ограничени ситуации.

Заключение: Настоящото проучване разкрива определени перспективи за използване на изкуствен интелект за целите на медицината и здравеопазването у нас от гледна точка на здравните власти. Резултатите от него могат да послужат като основа за по-детайлен анализ за приложимостта и ползите от тези технологии при предоставяне на медицински услуги за различни рискови групи пациенти.

Ключови думи: изкуствен интелект, здравни власти, здравеопазване, България

Нагласи и очаквания на здравните власти относно използването на изкуствен интелект за целите на медицината и здравеопазването в България

Алекс Соколов¹, Али Беделов¹, Божидар Балабанов¹, Стефан Сотиров², Хрис-Мария Славова¹, Дариел Попова¹, Камен Петков¹, Семих Азиз¹, Сийка Манолчева¹, Елеонора Христова-Атанасова³, Георги Искров³, Румен Стефанов³

¹ Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

² Факултет по Дентална медицина, Медицински университет – Пловдив

³ Катедра по Социална медицина и обществено здраве, Факултет по Обществено здраве, Медицински университет – Пловдив

Въведение: Бързото развитие на изкуствения интелект през последното десетилетие открива широки възможности за ефективно внедряване на тези технологии в областта на медицината и здравеопазването. Такива приложения вече биват прилагани както в различните етапи от диагностично-терапевтичния процес, така и на различните нива на медицинската помощ.

Цел: Да се проучат нагласите на здравните власти у нас относно възможността за използване на изкуствен интелект за целите на медицината и здравеопазването в България.

Материал и методи: Осъществено е срезово онлайн анкетно проучване през периода март – май 2023 г., като за целта е сформирана извадка по метода на снежната топка сред представители на регионалните здравни инспекции в страната.

Резултати: В проучването взеха участие 28 респонденти. Мнозинството (n=17, 61%) смятат, че изкуственият интелект и базираните на него технологии биха оптимизирали и подобрили резултатите от работа им. Практичното поддържане на медицински данни и архив е посочено като най-съществена полза, докато нарушаването на връзката лекар – пациент се възприема като най-значим риск. Промоцията на здравето и превенцията на болестите са оценени като най-перспективното поле за приложение на тези технологии. Здравните власти обаче са резервирани на този етап, като 79% (n=22) виждат потенциалното използване на изкуствен интелект в медицината и здравеопазването в България след 5 години без промяна спрямо настоящия момент или само при ограничени ситуации.

Заклучение: Настоящото +B17:B19 проучване разкрива определени перспективи за използване на изкуствен интелект за целите на медицината и здравеопазването у нас от гледна точка на здравните власти. Резултатите от него могат да послужат като основа за по-детайлен анализ за приложимостта и ползите от тези технологии при предоставяне на медицински услуги за различни рискови групи пациенти.

Ключови думи: изкуствен интелект, здравни власти, здравеопазване, България

Пароксизмална нощна хемоглобинурия в асоциация с миелодиспластичен синдром

Елина Белева

Клиника по хематология, Военномедицинска академия, София, България;

Въведение: Пароксизмалната нощна хемоглобинурия (ПНХ) е рядко мултисистемно заболяване (2/100 000 в Европа), което възниква вследствие соматични мутации на PIG-A ген. Миелодиспластичните синдроми (МДС) включват спектър от редки клонални нарушения на хемопоетичната стволова клетка, обуславящи неефективна еритропоеза и цитопении.

Материали и методи: Представяме клиничен случай на пациент, 84г, хоспитализиран за диагностично уточняване поради панцитопения с давност над 6 месеца при изключени реактивни причини. Диагнозата МДС с ексцес на бласти се постави след установяване на дисплазия в $> 10\%$ от клетките в еритроидния ред и завишен брой миелобласти в костен мозък (9% цитологично, флоуцитометрично потвърден). Поради данни за Coombs негативна хемолиза се извърши скрининг за ПНХ клон.

Резултати: Флоуцитометрия на периферна кръв установи ПНХ клон в еритроцитната редица (CD59 дефицит в 10.52% – тип 2 и 3). Лечението е съобразно МДС рисковата стратификация: хипометилираща терапия с azacitidine.

Дискусия; ПНХ клон може да възникне в асоциация с друго хематологично заболяване. ПНХ обусловената комплемент-медирана вътресъдова хемолиза допълнително утежнява клиничната картина при МДС. Съвременната терапия на ПНХ включва лекарства сираци, блокиращи C5 или C3 фракциите на комплемента. При нискорисков МДС с ПНХ клон може да се обсъжда прилагане на комплементен инхибитор.

Заклучение: Скрининг за ПНХ при пациенти с МДС може да установи клон, чието клинично значение следва да се интерпретира в контекста на размера на клона, тежестта на клиничната картина и рисковата стратификация на първичното костно-мозъчно нарушение.

Ключови думи: пароксизмална нощна хемоглобинурия;

Рядка форма на дефект в бета-окислението – първи български случай

Иванов З., Цветанова Ц., Пачева И., Чочкова Л., Габерова К., Иванова М., Иванов И.

Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

Дълговерижната 3-хидроксиацил-КоА дехидрогеназа (LCHAD) е част от трифункционален комплекс (TFC) състоящ се от четири алфа-субединици, кодиращи LCHAD, и четири бета-субединици, кодиращи дълговерижна 2,3-еноил-КоАхидратаза и 3-кетоацил-КоА тиолаза. Тези три ензима са отговорни за последните три стъпки от разграждането на дълговерижните мастни киселини (12-18 C-атома).

Изолираният LCHAD дефицит най-често е в резултат на мутация с.1528G>C в HADHA гена във 2-ра хромозома. Преобладава в страните от Северна Европа, където носителството е 1:150 до 1:250. Най-честа изява е в първите месеци до година с некетогенна хипогликемия, Рей-подобна симптоматика, лактатна ацидоза, мускулна хипотония и кардиомиопатия с ритъмно-проводни нарушения. В 40% от случаите на симптоматични пациенти настъпва внезапна смърт.

Представя се пациент на 3 месеца от нормално протекла бременност. Детето е със затруднена послеродова адаптация, лош теловен прираст и чести повръщания. Установяват се мускулна хипотония, анемия, лактатна ацидоза, хиперамонемия, чернодробна дисфункция, хипертрофична и дилативна кардиомиопатия. На вторият ден настъпва пристъп на надкамерна тахикардия и хипогликемичен гърч. На четвъртия ден пациентът развива внезапна брадикардия, последвана от камерна тахикардия и летален изход. Постмортално е получен резултат от метаболитен скрининг, който установява завишено ниво на C16-C18 ацилкарнитини. ДНК анализ доказва хомозиготна мутация с.1528G>C в HADHA.

Случаят представлява интерес, тъй като поставя отново на фокус разширяването на неонаталния скрининг. Вродените метаболитни заболявания трябва да влизат в диференциалната диагноза на всяко критично болно дете.

Ключови думи: Дълговерижна 3-хидроксиацил-КоА дехидрогеназа, некетогенна хипогликемия, кардиомиопатия, внезапна смърт

Генотип на майката и прееклампсия, IUGR и гестационен диабет

Златко Кироваков^{1,2}, Пламен Пенчев³

¹ Медицински университет – Плевен, Факултет по здравни грижи, Катедра „Акушерски грижи“, България

² УМБАЛ – АД, Бургас, България

³ Медицински факултет, Медицински университет Пловдив, България

Здравето на майката и плода е изложено на риск от проблеми, свързани с бременността, като прееклампсия, вътрематочно забавяне на плода (IUGR) и гестационен диабет. Генетичните промени излязоха най-вече като потенциални причини за много заболявания. Фактор V на Leiden (FVL), протромбин генна мутация, метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFR), плазминогенен активатор инхибитор-1 (PAI-1) 4G/4G, ангиотензин-конвертиращ ензим (ACE) D/D и ACE I/D мутации са шест важни генетични мутации, които са обсъдени накратко в това кратко обяснение. Хомозиготните индивиди са изложени на по-висок риск от развитие на нередовна коагулация на кръвта поради генни мутации на FVL и протромбин. MTHFR мутациите влияят върху нивата на хомоцистеин, което може да повлияе на риска от съсирване. Това проучване анализира как мутацията на PAI-1 4G/4G влияе върху правилата за разпадане на съсирека. Връзките на полиморфизмите ACE D/D и ACE I/D с регулирането на кръвното налягане и съдовата функция могат да повлияят на развитието на бременността. За по-добра оценка на риска и осигуряване на индивидуализирана грижа може да е полезно да разберете как взаимодействат генетичните аномалии и проблемите с бременността. Проучването подчертава медицинските ефекти от откриването на тези вродени аномалии при бременни жени и значението на прогнозирането на риска, ранното идентифициране и индивидуализираната грижа за подобряване на резултатите за майката и плода. Този задълбочен анализ подчертава значението на генетичните вариации в PAI-1 4G/4G, ACE D/D, ACE I/D, генна мутация на протромбин, MTHFR и FVL ген в контекста на проблеми, свързани с бременността. Той подчертава възможността за подобряване на специфичната терапия в родилната помощ и предлага полезни подробности за сложната патогенеза на тези заболявания. Бъдещите проучвания трябва да изследват взаимодействията ген-среда за задълбочено познаване на тези сложни ситуации.

Ключови думи: Прееклампсия (ПЕ), гестационен диабет, ангиотензин-конвертиращ ензим (АКЕ), генетични мутации, вътрематочно ограничаване на растежа (ВМОР), фактор V на Leiden (ФВЛ)

Апотемнофилия – ужас или клинична реалност

Доц. д-р Златослав Петров Арабаджиев, гм Катедра Психиатрия и медицинска психология, МУ – Пловдив, Демитра Динкова Господинова – студент 6-ти курс, специалност медицина, МУ – Пловдив

МУ – Пловдив

Апотемнофилията представлява синдром или комплекс от синдроми, който се причислява от редица автори към телесното дисморфично разстройство, което е класифицирано към свързаните с натрапливост психични разстройства.

Първото описание на този рядък синдром датира от 1972 г. в списание „Пентхаус“, където хора, които са били сексуално „обсебени“ са изпращали писма с желание да бъдат с ампутирани крайници. Понякога желанието им било толкова силно, че пациентите сами опитват да ампутират крайниците си на определено ниво. Това обикновено е резултат от чувството, че има несъответствие между тяхната физическа външност и вътрешното им преживяване за истинския им Аз. Често се наблюдава емоционално дистанциране или дискомфорт, който изпитват към съответния крайник, и имат компулсивно желание да го ампутират. Те го усещат чужд спрямо тяхното преживяване как трябва да бъде тяхното тяло, много често са привлечени от асиметрията. Поради наличието на малко описани случаи по тази тема, все още има нерешен дебат дали причината за този синдром е свързана с неврологично заболяване на мозъка, или може да се има психологичен обяснителен модел. Това от своя страна има значение за определяне на терапевтичните стратегии и цели.

Ключови думи: апотемнофилия, редки синдроми, парафилии, телесно дисморфично разстройство, полов идентитет.

Анализ на употребата на лекарства за лечение на Myasthenia gravis в България

Зоя Марулева, Сияна Христова, Тодор Георгиев, Мария Камушева

Фармацевтичен факултет, Медицински университет- София

Въведение: Myasthenia gravis (MG) е аутоимунно заболяване, характеризиращо се с мускулна слабост. Целта на проучването е да се анализира употребата на лекарства за Myasthenia gravis, реимбурсирани в България.

Материали и методи: Проведено е ретроспективно количествено проучване на лекарствената употреба в България на лекарствени продукти за лечение на MG, заплатени от Националната здравноосигурителна каса (НЗОК), за периода 2020-2022 година. На база справка от НЗОК е анализирана информацията за реимбурсирани брой опаковки и сума. Изчислен е относителният показател дефинирана дневна доза (DDD) за 1000 души на ден, съгласно формулата на Световната здравна организация (СЗО). Разходите са екстраполирани за следващия 3-годишен период с функцията TREND в Microsoft Excel. Сравнени са средните стойности на реимбурсираните разходи по тримесечия за анализирания период от време чрез статистическия софтуерен пакет MedCalc.

Резултати и Дискусия: Реимбурсираните лекарства за MG в България са pyridostigmine и galantamine. Разходите за pyridostigmine, заплатани от НЗОК, намаляват от 593 513,77 лв. (2020 г.) до 472 338,06 лв. (2022 г.). За galantamine се отчита лек ръст на разходите от 1 406,16 лв. (втората половина на 2020 г.) до 2 845,80 лв. (2022 г.). Не се отчита статистически значима разлика в средните реимбурсирани тримесечни разходи за анализирания период ($p > 0.05$). Лекарствената употреба за анализирания период е средно 0,2145 DDD/1000 души/ден за pyridostigmine и 0,0006 DDD/1000 души/ден за galantamine.

Заклучение: Броят на ЗОЛ, с MG на лечение с pyridostigmine, както и разходите за фармакотерапия плавно намаляват, което се отчита като тенденция и за следващия 3-годишен период. За същия период при galantamine броят на ЗОЛ и общите годишни разходи остават сравнително постоянни.

Ключови думи: pyridostigmine, galantamine, myasthenia gravis, реимбурсиране, DDD

Анализ на законодателството в областта на редките заболявания и лекарствата сираци на държави от Балканския полуостров – България, Румъния, Гърция

И. Хайгърова, С. Йорданова, М. Камушева

Категра „Организация и икономика на фармацията“, Фармацевтичен факултет, Медицински университет, София

Въведение: С прогреса на законодателството за лекарствата сираци (ЛС), въвеждането на стимули за проучвания и развойна дейност и облекчени процедури при разрешаване за употреба (РУ), се наблюдава увеличение в броя на лекарствата за редки болести (РБ) в Европейския съюз (ЕС).

Материали и методи: Извършен е анализ на настоящото законодателство в областта на РБ и ЛС в България, Румъния и Гърция. Разгледани са законодателните изисквания и процедурите по РУ, ценообразуване и реимбурсиране на ЛС. Анализирани са европейските и националните нормативни актове и стратегически документи.

Резултати: За последните 10 години в трите държави се отчита подобрен достъп до терапия, развитие на политики за неонатален скрининг, увеличен брой на националните регистри за РБ (11 в България, 4 в Гърция, 2 в Румъния) и експертните центрове (25 в България, 18 в Гърция, 12 в Румъния). Към 2022 година само в Румъния действа нова национална програма за РБ.

Дискусия: За преодоляване на различията в достъпа до лечение на пациентите с РБ, както и за стимулиране на научните изследвания и иновациите в Европа, през 2023 година Европейската комисия внесе предложение за промяна на европейското фармацевтично законодателство. Въпреки противоречивите позиции по тези промени, остава нуждата от актуализиране на съществуващите нормативни изисквания с цел оптимизиране на грижата за пациентите предвид нееднакъв им достъп до терапия, установено и между анализираниите три държави.

Заклучение: Развитието на правната рамка по отношение на РБ в ЕС поставя тези заболявания на преден план, води до възможности за оптимизиране на достъпа до иновативни лекарствени терапии и до създаване на стимули за инвестиране в разработването на ЛС.

Ключови думи: законодателство, редки заболявания, лекарства сираци

Краниални аневризмални кисти

г-р Иван Тарев, Д-р Асен Цеков г.м., Д-р Анастас Канев , Проф. Христо Цеков г.м.

Клиника по Неврохирургия, Агжибадем Сити Клиник
УМБАЛ „Токуда – ЕАД“, София България

Въведение: Аневризмалните костни кисти /АКК/ са бенигнени костни неоплазми, разполагащи се под тънък субпериостален костен слой, имат експанзивен растеж и се срещат предимно в млада възраст. Развивайки се в краниалните кости, те могат да причинят деформитет и симптоми на компресия на неврологични и съдови структури в зависимост от локализацията си.

Материали и методи: Обект на статията са двама пациенти с краниална локализация на АКК за период от 12 години /2011г. – 2022 г./ – момиче на 1г. и жена на 75г., лекувани хирургично.

Резултати: След хирургичната интервенция пациентите са изписани клинически здрави след цялостно отстраняване на кистозната лезия и без остатъчна симптоматика. Хистологичното изследване потвърждава диагнозата аневризмална костна киста. Не са наблюдавани ранни постоперативни усложнения или рецидив. Естетическите резултати също са благоприятни.

Дискусия: Аневризмалните кисти, засягащи черепните кости, са редки – по литературни данни от 2% до 6% от всички аневризмални костни кисти. Лечението може да е консервативно – с моноклоналното анти тяло Depozitab, минимално-инвазивно – склеротерапия, или хирургично – тотална хирургична резекция. Целта на оперативното лечение е декомпресия на засегнатите нервни структури, ексцизия на туморната маса и пластика на образувания дефект. При рецидив приложим метод е лъчетерапията.

Заклучение: АКК са бенигнени формации с неизяснена етиология, които са често симптоматични поради компресия на съдови или нервни структури. Най-често се прилага хирургично лечение, като при радикалност резултатите обикновено са добри.

Ключови думи: аневризмална костна киста, оперативно лечение, резултати

Белогробна съдова емболия като рядко усложнение на перкутанна вертебропластика – демонстрация на случаи

И. Ненова^{1,2}, А. Георгиева², Д. Манолова³, Г. Райчева^{1,2}, Д. Тумбева^{1,2}

¹ Катедра по клинична онкология, Медицински университет, Пловдив

² Клиника по медицинска онкология, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

³ Отделение по образна диагностика, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

Въведение: Перкутанната вертебропластика с костен цимент е минимално инвазивна процедура за стабилизиране на увредени от остеопороза или от малигнени тумори гръбначни прешлени. Едно от редките ѝ усложнения, съобщавано в литературата е белогробната съдова емболия.;

Материали и методи: Представяме два случая с миеломна болест, патологична фрактура на прешлени, перкутанната вертебропластика, усложнена с белогробна емболия.;

Резултати: Пациентка на 58 години. Проведена е перкутанната вертебропластика на Т11-12 през март 2019 г. Четири години по-късно при една от контролните КТ изследвания са намерени данни за емболи от цимент в крайните сегментни разклонения на белогробната артерия двустранно, както и в паравертебралните вени.

Пациентка на 55 год. с перкутанна вертебропластика през 2018 г. С данни за прогресия през 08.2023 г., когато на пулмография е описана емболия от цимент във вертебралните вени и гясно белогробно поле.

И при двете пациентки липсват респираторни симптоми, хемодинамично са стабилни.

Дискусия: При представянето на подобни случаи в медицинската литература се изтъква, че липсват утвърдени стандарти на проследяване и лечение на пациентите.

Заклучение: Ранното проследяване и лечение на подобно усложнение е задача на мултидисциплинарен екип (рентгенолог, кардиолог, пулмолог, съдов хирург). Това е особено важно за пациентите с миеломна болест поради значителната честота на увреда на гръбначния стълб.;

Ключови думи: вертебропластика, белогробната съдова емболия

Реимбурсиране на дентално лечение в България

Д-р Ивелина Попова, Доц. Д-р Нина Мусурлиева

МУ Пловдив, ФОЗ, к-ра „Социална медицина и общественото здравеопазване“,

Въведение: Универсалното покритие на здравните нужди на населението не може да бъде постигнато без грижа за оралното здраве, тъй като е известна двупосочната връзка между общото здраве на индивида и неговото орално. Това налага в Националните пакети за здравно осигуряване да се включват достъп до услуги за лечение и подобряване на оралното здраве, безплатно или на цена, която хората могат да си позволят. Именно това е основното послание на новия доклад за състоянието на оралното здраве в Европейския регион на СЗО за 2023 г. От 53-те държави в Европейския регион 34 (66,7%) нямат национална политика за орално здраве. За жалост България е една от тези страни.

Цел: Да се анализира покритието на денталните дейности, които Националната здравноосигурителна каса предоставя на здравноосигурените лица над 18-годишна възраст в България.

Материали и методи: използван е документален метод

Резултати: Денталните услуги, които НЗОК покрива за ЗОЛ над 18-годишна възраст, са разпределени в два основни пакета: „Първична дентална помощ“ и „Специализирана дентална помощ“ с определен обем дейности. Останалите се заплащат от пациента.

Дискусия: Основният фокус в публично покритите програми е върху лечението, докато превенцията на заболявания на устната кухина и насърчаването на денталното здраве като цяло са слабо застъпени. Денталните услуги, свързани с профилактиката, не влизат в основните пакети, покрити от здравните системи, както и в повечето от европейските страни.

Заклучение: Негативното въздействие на заболяванията на устната кухина може да бъде намалено чрез въвеждането на рутинни професионални дентални грижи, които позволяват ранно откриване, осигуряване на качествена дентална помощ и управление на заболявания на устната кухина и респективно намаляване на разходите за тяхното лечение.

Ключови думи: дентално лечение, здравноосигурителен пакет; орално здраве

Пътят към възстановяване: Разкриване на феномена на регресията на дисковата херния

Илко Иљов¹, Едвин Васви³, Петър-Преслав Петров²,
Владислав Велчев¹, Пламен Пенчев¹
Представящ автор: Илко Иљов

¹ Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

² Катедра по анатомия, хистология и ембриология,
Медицински университет – Пловдив

³ Клиника по неврохирургия, Acibadem City Clinic, Варна

Въведение: Дисковата херния е състояние, при което нуклеус пулпозус е изместен от междупрешленното пространство. Обикновено води до болки в гърба, като по този начин е най-честата причина за това. Пациентите често описват първите симптоми на дискова херния като силна и остра болка. За разлика от обичайната механична болка в гърба, дисковата херния често е свързана с усещане за смъдене или парене, което често се разпространява към долните крайници и се оказва продължително при по-ниски температури. В някои случаи дисковата херния е много вероятно да се разпространи до гръбначния канал, което води до компресия на нервите и гръбначния мозък, което може да доведе до постоянна болка и дисфункция на гръбначния мозък, обикновено наричана миелопатия.

Цел: Целта на този случай е да представим необичайната пълна регресия на пациент с дискова херния с консервативно лечение.

Материали и методи: Представяме случай на пациент от мъжки пол, който е постъпил в Acibadem City Clinic с оплаквания от болка първоначално започваща от тазобедрената става, която след време ирадира в левия крак (радикулопатия L5), а няколко дни по-късно и в десния крак (радикулопатия L5). Преди да стъпи в клиниката, той е бил лекуван в Германия с физиотерапия и добавки, които са се оказали неефективни. Резултати и заключение: След ядрено-магнитен резонанс, който открива дискова херния на ниво L4-L5 и той е подложен на консервативно лечение с НСПВС и PPI за 14 дни в допълнение с таблетки Medrol 4 mg (3×1 на ден за 10 дни). На третия ден от лечението 60% от симптомите са изчезнали. Седем месеца по-късно той идва на контролен преглед и 95% от симптомите са изчезнали. Направен е контролиран ЯМР и дисковата херния е напълно изчезнала.

Ключови думи: дискова херния, ЯМР, миелопатия, клиничен случай

Алкална фосфатаза при болест на Уилсън

Ирена Иванова¹, Антонина Николова¹, Надежда Желева², Бисера Атанасова³

¹ УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, София, Клинична лаборатория

² УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, София, Клиника по гастроентерология

³ Катедра по Клинична лаборатория, МУ София, УМБАЛ „Александровска“

Алкална фосфатаза (Alkaline phosphatase, ALP) е сборно понятие за група от изоензими с различна локализация и физико-химични характеристики, но участващи, при алкални условия, в една и съща реакция – хидролиза на органични фосфатни естери в извънклетъчното пространство.

Целта на проучването е да се сравни активността на ALP между пациенти с болест на Уилсън (БУ), на терапия в стабилно клинично състояние, и здрави контроли, както и да се опише отношението ALP/TBil при пациентите с БУ.

При общо 53 лица, от които 25 здрави и 28 с БУ, са измерени серумна активност на ALP, нива на общ билирубин (TBil), мед (Cu) и цинк (Zn). Изчисли се ALP/TBil отношението.

Резултатите ($x \pm SD$) са както следва: ALP U/L БУ – $82,24 \pm 22,31$ и здрави – $63,05 \pm 18,98$; Cu $\mu\text{mol/L}$ БУ – $6,74 \pm 4,5$ и здрави – $14,95 \pm 1,88$; Zn $\mu\text{mol/L}$ БУ – $14,66 \pm 2,95$ и здрави – $13,27 \pm 1,86$; TBil $\mu\text{mol/L}$ БУ $15,53 \pm 11,07$ и здрави $10,22 \pm 4,29$. Значима разлика има при ALP ($p=0.005$), Cu ($p<0.01$), Zn ($p=0.035$) и TBil ($p=0.03$) като ALP, Zn и TBil при БУ са по-високи. Отношението ALP/TBil при БУ е $7,45 \pm 4,71$, а при здрави $7,00 \pm 3,01$ ($p=0.36$).

ALP е част от чернодробните функционални тестове заедно с АсАТ, АлАТ, TBil и албумин. БУ е рядка причина за остра чернодробна увреда и представлява около 3% от всички такива случаи, а при дебют се очакват ниски нива на ALP. ALP и ALP/TBil участват в скорови критерии за диагноза на БУ при остри чернодробни увреди с висока надеждност. За cut-off стойност на ALP/TBil като показател за БУ при остра чернодробна увреда се приема $\leq 1,82$.

Ключови думи: алкална фосфатаза, болест на Уилсън, ALP/TBil ratio

Редки животнозастрашаващи форми на извънматочна бременност – клинични случаи

Ямаков К.^{1,2}, Учицова Е.^{1,2}, Влагов К.^{1,2}, Ямакова-Влагова Г.^{1,2},
Парахулева-Розачева Н.^{1,2}

¹ Клиника по акушерство и гинекология, УМБАЛ Свети Георги ЕАД Пловдив

² Катедра по акушерство и гинекология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

Извънматочната бременност е водеща причина за майчина заболяемост и смъртност в първия триместър на бременността. През годините се наблюдава повишаване на нейната честота. Най-честата локализация на извънматочната бременност са Фалопиевите тръби. Овариалната ектопична бременност е изключително рядка форма с честота 0,5% до 3% от всички случаи и 1 : 25 000 до 1:40 000 от всички бременности, но асоциираща се с масивна интраабдоминална хеморагия. Интерстициалната и корнуалната бременност са други редки видове ектопична бременност, развиващи се в областта на маточния рог и интерстициалната част на маточната тръба. Срещат се до 2% от описаните случаи на извънматочна бременност и са често причина за масивен хемоперитонеум и хеморагичен шок обуславящи майчина смъртност в диапазона 2 – 2,5%.

Авторският колектив представя случаи от клиничната практика, при които в спешен порядък е извършена съвременна диагностика и хирургично лечение на руптурирала бременност в яйчник, маточен рог и интерстициална част на маточна тръба.

Пемфигус в детската възраст

Косара Дреновска, Снежина Василева

Клиника по кожни и венерически болести, УМБАЛ „Александровска“ – гр. София,
Медицински Университет – София

Въведение: Pemphigus vulgaris (PV) е рядка аутоимунна булозна дерматоза, засягаща по изключение деца и подрасващи. Лечението със системни кортикостероиди и агювантни имunosупресори в детска възраст е свързано с тежки странични ефекти и значително нарушение във физико-психологическото развитие. Оптимизиране на терапията се постига с dapson, интравенозни имуноглобулини или химерното анти-CD20 антитяло rituximab. Представяме два случая на детски пемфигус с различен изход на заболяването.

Материали и методи: Касае се момче на 9 години и момиче на 14 години, хоспитализирани в Клиниката по кожни и венерически болести, УМБАЛ „Александровска“ по повод спонтанна поява на булозно-ерозивни промени по кожата и видимите лигавици. Липсва фамиленост в насока кожни заболявания. Диагностичният алгоритъм включва рутинна параклиника, хистологично изследване, директна имунофлуоресценция (ИФ) и имуносерологични тестове.

Резултати: Хистологично се установява супрабазална акантолиза, а директната ИФ показва интерцелуларно отлагане на IgG и C3 в епидермиса. Наличието и специфичността на циркулиращите антитела е потвърдено посредством индиректна ИФ, BIOCHIP и ELISA. При двете деца е поставена диагноза PV. Първоначалната кортикостероидна монотерапия води до несигурно подобрение и Cushing-oidни промени. Агювантите azathioprine при първия пациент и dapson при втората пациентка са без ефект. В хода на лечението се развиват тежки усложнения с настъпване на фатален изход в първия случай. Добавянето на rituximab при второто дете позволява постигане на клинична ремисия.

Заклучение: PV е рядка животозастрашаваща дерматоза, но при деца обичайно се характеризира с благоприятна еволюция. Представените случаи се отличават с рефрактерност и фатален изход при единия пациент. Постигането на клинична ремисия с rituximab във втория случай подкрепя ранното му приложение в терапевтичния алгоритъм, в т.ч. като средство на първи избор.

Ключови думи: пемфигус, детска възраст, системни кортикостероиди, rituximab

Медиацията – метод за разрешаване на конфликт между лекар и пациент с рядко заболяване.

ас. д-р Костадин Димитров, доц. д-р Цонка Митева-Катранджиева, дм

МУ– Пловдив, ФОЗ, катедра СМОЗ

Въведение: Между лекар и пациент съществува връзка на доверие, която може да се дестабилизира при възникване на конфликт. Медиацията е доброволен, гъвкав и конфиденциален процес, при който трета страна (медиатор) подпомага страните в спора да достигнат до консенсус. Стремежът на този метод е да разреши и премахне конфликта и възстанови връзката между спорещите страни.

Материали и методи: Проведено е системно търсене в електронните бази данни на PubMed и Google Scholar.

Резултати: В сферата на здравеопазването могат да възникнат множество конфликти между лекар и пациент, като най-честата причина за това е лошата комуникация и недостатъчна информация, представена от лекаря. Спецификите на редките болести – ниска заболеваемост, липсата на опит на медицинските специалисти, психоемоционалното натоварване от диагностицирането на рядка болест са предпоставка за това. При конфликт доверието между лекар и пациент се нарушава и води до понижаване на качеството на здравната помощ.

Дискусия: Затрудненото медицинско обслужване на пациент с рядка болест е предпоставка за възникване на конфликт между лекар и пациент, която понижава качеството на медицинското обслужване. Медиацията е един от най-успешните методи за разрешаване на конфликт – доброволен и конфиденциален процес, чиято цел е достигане на приемливо за страните решение. Резултат е дългосрочно запазване на доверието между лекаря и пациента с рядко заболяване.

Заклучение: Въпреки доказалата се ефективност на медиацията, тя все още е малко позната в здравеопазването и трябва да бъдат предприети действия за нейното популяризиране.

Ключови думи: медиация, рядка болест, конфликт пациент-лекар

Кодирание на редки болести в България и приложение на номенклатурата на Orphanet

Костагин Димитров^{1,2}, Георги Стефанов¹, Елена Митова¹, Румен Стефанов^{1,2}

¹ Институт по редки болести

² Катедра „Социална медицина и обществено здраве“, Факултет по обществено здраве, Медицински университет – Пловдив

Въведение: Международната статистическа класификация на болестите (МКБ) не е адаптирана за предоставяне на изчерпателни епидемиологични данни по отношение на редките болести, което затруднява обмена на данни, забавя времето до поставяне на точна диагноза и вземането на решения базирани на доказателства. Номенклатурата разработена от европейската референтна база данни за редки болести Orphanet, позволява прецизно кодиране с помощта на ORPHA – кодове. Цел на това проучване е установяване на практиките и предизвикателствата свързани с кодирането на редки болести в експертни центрове в България.

Материали и методи: Проучването е насочено към медицински специалисти, работещи към официално обозначените експертни центрове за редки заболявания в България. За целта на проучването е създадена анкетна карта, съдържаща 10 въпроса.

Резултати: Номенклатурата за редки болести на Orphanet е посочена като втората по честота на използване след МКБ 10, но се прилага в практиката от по-малко от половината отговорили. По-голямата част от респондентите съобщават, че са запознати с нея. Ускорено въвеждане на кодиране по Orphanet би могло да се осъществи при адаптиране на софтуерните системи използвани в здравеопазването. Обучение, подобрена комуникация с Националния регистър на пациенти с редки заболявания и законодателна подкрепа са посочени като важни фактори за по-широкото използване на ORPHA – кодовете в България.

Дискусия: Използването на номенклатурата на Orphanet в експертните центрове за редки болести в България и споделянето на данни с Европейските референтни мрежи е по-ниско от това в други европейски държави, като предизвикателствата отчетени от медицинските специалисти при това проучване съвпадат с тези от подобни проучвания в други страни от Европейския съюз.

Заклучение: Ключово за използването на ORPHA – кодовете е провеждане на информационна кампания за популяризиране на ползите от приложението ѝ, разработване на специфична програма за обучение на специалисти в експертните центрове, подобряване на партньорството с Националния регистър за пациенти с редки болести, както и ангажирането на здравните власти с цел интегриране на номенклатурата на Orphanet в Националната здравно-информационна система, до която имат достъп всички лечебни заведения в България, .

Ключови думи: Rare Diseases, Orphanet nomenclature

Пероралната ендоскопска миотомия (РОЕМ) за лечение на ахалазия

Любен Кирков², Никола Боянов^{1,2}, Мартин Начев², Катина Щерева², Десислава Димитрова², Катерина Магжарова²

¹Медицински симулационен тренировъчен център, Медицински университет Пловдив, гр. Пловдив, България

²Отделение по Гастроентерология, УМБАЛ „Пълмед“ ООД, гр. Пловдив, България

Въведение: Ахалазията е рядко невродегенеративно заболяване, която се характеризира с невъзможността за релаксация на долния гастроезофагеален сфинктер. Въпреки неизяснената и етиология, методите за лечение (ендоскопски и хирургични) са се развили много в последните две десетилетия, особено след въвеждането на пероралната ендоскопска миотомия (РОЕМ) от проф. Naohiro Inoue през 2008г.

Материали и методи: Ние докладваме нашия опит с РОЕМ, като подчертаваме неговата безопасност и ефективност. Направен е ретроспективен анализ на 31 пациенти, претърпели манипулацията от 2018г до момента. РОЕМ се извършва чрез стандартната техника на разрез на лигавицата, субмукозно тунелиране и миотомия на мускулните снопове на хранопровода и стомаха, последвано от затваряне на разреза на лигавицата чрез клипсиране. Успехът на процедурата се контролира чрез рентгеново изследване след прием на Урографин.

Резултати: Пациентите подлежат на стриктно проследяване след процедурата. Обсъждаме и наблюдаваните усложнения след процедурата (пневмоторакс, пневмомедиастинум, подкожен емфизем, рефлукс-езофагит, некроза на ламбо, термична травма и перфорация).

Заклучение: Показаните резултати от проведеното проучване демонстрират отличен профил на безопасност на РОЕМ, със значително облекчаване на симптомите.

Ключови думи: ахалазия, симптоми, лечение, РОЕМ

Детекция на патологични вътрегенни микроделеции чрез цялостно геномно секвениране в диагностичната практика

Любомир Балабански¹, Мая Атанасоска¹, Славяна Янева Стайкова¹,
Ирена Брадинова¹, Даниела Авджиева-Тзавелла², Даниела Мирчева¹,
Радослава Въжарова¹, Драга Тончева¹

¹ ГМДА „CellGenetics“, София, България

² СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“, София, България

Въведение: Генетичната диагностика е ключова в потвърждаването на множество редки болести, при които клиничната картина включва застъпващата се симптоматика. Често за поставяне на диагноза е необходима комбинацията от различни методологии за детекция на генетичната аномалия, която отключва състоянието. Цялостното геномно секвениране е най-широкоспектърният генетичен анализ, който дава възможност за установяване на различен тип вариации, които могат да имат патологични последици – SNPs, индели, копиини варианти, както и по-големи хромозомни структурни или бройни вариации.

Материали и методи: Цялостно геномно секвениране, последвано от таргетен биоинформатичен анализ на различни групи гени, беше извършено при пациенти с различни редки заболявания, както и при партньорски двойки, скринирани за наличие на патологични варианти. След изключване на точкови мутации, както и на индели с големина до 50 бази анализът бе насочен към детекция на вътрегенни делеции или дупликации чрез прилагане на биоинформатичните алгоритми CNVnator и Breakdancer.

Резултати: Чрез анализ на покритието и на потенциални точки на скъсване бяха установени 4 вътрегенни мултиекзонни делеции, класифицирани като патологични/вероятно патологични по препоръките на ACMG-AMP: SACNA1A:c.4250+814_*3032del, EDA:c.654_742-382delinsCCA, ABCC6:c.2996-1724_4209-479del и FARS2:c.613-16799_904+27484del. Находките в SACNA1A и EDA доведоха до уточняване на диагнозите епизодична атаксия (тип 2) и X-свързана хипохидротична ектодермална дисплазия (тип 1) при изследваните лица, докато другите две делеции бяха носителства за рецесивни заболявания при индивиди, незасегнати от асоциираните заболявания.

Заклучение: Цялостното геномно секвениране предоставя най-високата диагностична чувствителност, като дава възможност за детекция на делеции, дупликации и комплексни структурни пренареждания, като по този начин комбинира редица методологии в едно изследване.

Ключови думи: цялостно геномно секвениране, WGS, вътрегенни делеции

Антиконвулсанти и тератогенен риск при жени с епилепсия

проф. Людмил Пейчев

Медицински университет-Пловдив

Настоящият пленарен доклад е посветен на проблемите, които възникват от употреба на антиконвулсанти и сложните процеси на репродуктивно здраве при жените с епилепсия. Има ли тератогенен риск? Могат ли, трябва ли и кога да забременеят? Как и с какви лекарства трябва да се лекуват по време на бременност, раждане и кърмене? Влияят ли антиконвулсантите на бъдещата майка и плода? Дългогодишният опит с класически и нови антиконвулсанти показва значителен тератогенен риск при животни и хора. Въпреки това, компетентното управление на бременността от екип невролози и акушер-гинеколози позволява на жена с епилепсия да има здраво потомство.

Ключови думи: антиконвулсанти, епилепсия, тератогенеза

Избор на цялостно геномно секвениране при недиагностицирани случаи с неврологична симптоматика

М. Атанасоска^{1,2}, Р. Въжарова^{2,3}, Л. Балабански², С. Стайкова², И. Брадинова^{2,4},
В. Божинова⁵, И. Александрова^{5,6}, М. Колева^{5,6}, А. Асенова^{5,6}, Е. Рогопска⁵, И. Литвиненко^{7,8},
Г. Тачева^{7,8}, Т. Панева^{7,8}, Д. Стаматов⁸, Д. Авджиева-Дзавелла⁹, Ц. Велева⁹, М. Среглова⁹, Т.
Делчев⁹, Д. Мирчева², Д. Тончева¹⁰

¹Софийски Университет „Св. Климент Охридски“, Биологически факултет, Катедра по Генетика,

²ГМДЛ CellGenetics, София;

³Софийски Университет „Св. Климент Охридски“, Медицински факултет, Катедра по Биология,
Медицинска генетика и Микробиология, София;

⁴Национална Генетична Лаборатория, УАГБ „Маичин дом“, София;

⁵Клиника по неврология, Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“,

⁶Катедра по неврология, Медицински факултет, Медицински университет – София;

⁷Медицински Университет – София, Катедра по педиатрия;

⁸СБАЛДБ „проф. Иван Митев“;

⁹Клиника за лечение на деца с генетични заболявания, СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“;

¹⁰Българска академия на науките, София

Въведение: Една трета от гените в човешкия геном се експресират в мозъка, това е най-големия брой на гени експресирани в която и да е част от тялото ни. Поради тази причина 90% от редките заболявания са с неврологичната симптоматика. С въвеждането на цялостното геномно/екзомно секвениране в клиничната практика, настъпи революция в диагностицирането на тези пациенти, като в световен мащаб диагностичната успеваемост се увеличи с 30-50%.

Материали и методи: ДНК пробите на 55 пациента с комплексна клиничка картина и неизяснена етиология бяха изследвани чрез цялостно геномно секвениране (WGS). Тридесет и един от пациентите бяха с ИНПР, без епилепсия, пациентите с епилепсия бяха 5 и пациенти с различни двигателни нарушения – 19. Резултатите от предварителни извършените стандартни генетични изследвания бяха нормални, като седем от пациентите бяха изследвани чрез WES – без находка.

Резултати: В резултат на извършения анализ на данни от WGS на 54% от пациентите поставихме генетична диагноза, при 14% от пациентите идентифицирахме вариант/и с неясна клинична значимост, които биха могли да имат отношение към фенотипа. Докато при 32% не идентифицирахме вариант, който да е асоцииран със състоянието им. При шест от пациентите установихме структурни варианти, които не са идентифицирани предварително поради ограничените възможности на използваните рутинни генетични изследвания в страната.

Заклучение: Това са първите пациенти с комплексна клинична картина и неизяснена етиология, изследвани чрез WGS в България, като диагностичната ефективност в резултат на изследването е 54%. Поставянето на генетична диагноза даде възможност за прогноза на хода на заболяването и планиране на превенция в засегнатите семейства.

Ключови думи: цялостно геномно секвениране, неврологична клинична картина, недиагностицирани пациенти.

Момиче с ALSTRÖM Syndrome: първият генетично потвърден пациент в България

Мая Константинова^{1,2}, В. Петрова², М. Янкова¹

¹ Първа Детска Консултативна Клиника – София

² ДКЦ по Детски Болести – София

Въведение: Alström синдром е описан за първи път през 1959 год. В медицинската литература са съобщени около 200 случая от 20 страни. В регистъра на Обществото на пациентите с Alström синдром, с пациенти от 35 страни, нашата пациентка е 305-ият случай /2004 год./.

Цел: Да се опишат клиничните признаци на заболяването при диагностицираната от нас пациентка. Момиче (СВМ) род. на 17.04.1991 г. от II нормална бременност, с фамилна обремененост за кардиомиопатия (сестра, ех в кърмаческа възраст) и артериална хипертония. На 1-мес. възраст – остра сърдечна недостатъчност; На 3 мес. – дг. Кардиомиопатия /КМП/; На 5 мес. – ротаторен нистагъм и фотофобия, блефароспазм и амавроза; От 5 год. – наднормено тегло и повишен апетит; На 10 год. – алоpecia и псориатични плаки по лакти и колене; На 13 год. – епистаксис, повод за диагноза на Артериална хипертония, и дилатативна КМП и захарен диабет. От статуса: Ръст 144 см. /под ЗР/, затлъстяване BMI 28.6 kg/m², акантоза, алоpecia, фотофобия и блефароспазм, амавроза, хепатомегалия на 2 см., пубархе 3 ст., телархе 2 ст., АН 126/73 Hg /под лечение/.

Изследванията установиха: диабет тип 2 с инсулинова резистентност, хиперлипидемия, чернодробна и бъбречна дисфункция, нормална щитовидна функция. Клиничната изява и метаболитните отклонения са типични за Alström syndrome, потвърден чрез ДНК анализ в Jackson Laboratory – САЩ.

Лечението продължи с хранителен режим и инсулиново, антихипертензивно, диуретично лечение и ланитоп със стабилизиращ ефект. Лечението на заболяването остава симптоматично.

Заклучение: Съчетание на характерната очна симптоматика и сърдечно заболяване от най-ранна възраст, по-нататъшното обогатяване на клиничните признаци и метаболитните отклонения, насочват към Alström syndrome.

Ключови думи: затлъстяване, инсулинова резистентност, кардиомиопатия, нистагъм, фотофобия, амавроза

Специални сестрински грижи за пациенти с Myasthenia gravis pseudoparalytica – описание на клиничен случай

Н.Илиева, А.Симеонова

МУ Плевен

Въведение: Myasthenia gravis pseudoparalytica е хронично аутоимунно нервно-мускулно заболяване, характеризиращо се с мускулна слабост и уморяемост. Честотата е 6/100 000 души.

Материали и методи: Документален метод-проучване на достъпна литература и медицинска документация на пациентка с Myasthenia gravis, която е наблюдавана по време на хоспитализация в Неврологична клиника към УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ ЕАД-гр. Плевен.

Резултати и дискусия: Касае се жена на 70 годишна възраст, която е хоспитализирана за първи път в Неврологична клиника по спешност на 21.06.2021 год., като повод за това е прогресиращото падане на двата клепача, съпроводено с падане на гласа и обща слабост, датиращи от около месец. Диагностицирана е с Myasthenia gravis. Изработен е план за сестрински грижи и е приложена терапия с Immupovenin – Intakt 5%. На 25.06.21г пациентката е изписана. Дадени са препоръки за подходящ хранителен режим по диета №12 и двигателен режим в домашни условия .

Заклучение: Съвременните методи за лечение на Myasthenia gravis облекчават симптоматиката и водят до дълги периоди на ремисия. Благодарение тях и на осъществените специалните сестрински грижи, прогресиращата симптоматика при пациентката беше овладяна. През 2020г. в България е създадена фондация „Миастения гравис“, чиято основна цел е участващите медицински специалисти да окажат съдействие за информираност и обмяна на опит на болните и техните семейства за постигане на по-добър начин на живот.

Ключови думи: Myasthenia gravis, медицинска сестра, план за грижи, Immupovenin – Intakt 5%.

Очни прояви при пациент с рядка мутация в MFRP гена – клиничен случай

Д-р Нега Сергеева

УМБАЛ „Александровска“, Клиника по очни болести, Медицински университет
София, Катедра по офталмология

Цел: Целта е да се представи случай на пациент, хетерозиготен за варианта MFRP c.498dup, p.(Asn167Glnfs*34), описан само в 16 групи случая според gnomAD. Пациентът е мъж на 24 години с първична закритоъгълна глаукома (ПАКГ), намалена зрителна острота, много висока далекоследство и дистрофични изменения в макулата.

Метод: Секвенирането на целия екзом (WES) е извършено върху засегнатия индивид. Беше извършен задълбочен анализ на корелациите генотип-фенотип на MFRP чрез преглед на литературата и извличане на информация от няколко бази данни, за да се изяснят свързаните с MFRP молекулярни патогенни механизми.

Резултати: WES анализът разкрива патогенен вариант в MFRP c.498dup, p.(Asn167Glnfs*34) и хетерозиготна мутация в GUCY2D c.1717A>G, p.(Ile573Val), което е вариант с несигурна значимост (VUS).

Заключение: MFRP c.498dup, p.(Asn167Glnfs*34) е класифициран като патогенен въз основа на наличните в момента доказателства, подкрепящи ролята му като причиняващ патология. Заболяването, причинено от варианти на MFRP, се предава по автосомно рецесивен начин. Пациентът е хомозиготен за варианта, което е в съответствие с автосомно-рецесивното унаследяване и симптомите на пациентите. Това е тежка патогенна мутация по отношение на офталмологичните усложнения и е важно да не се забравя, когато се търси генетична връзка между PACG и генетиката.

Ключови думи: глаукома, MFRP ген, очни прояви

Съвременни методи на лечение и информираност на медицинските кадри и студенти за синдрома на Wiskott-Aldrich

Павлина Георгиева

МУ-Варна, АСМБ-Варна

Въведение: Докладът има за цел да представи данни свързани, както с информираността на медицинските кадри и студенти, така и да посочи новите съвременни методи на лечение на рядкото първично имунодефицитно заболяване – Синдром на Wiskott-Aldrich.

Материали и методи: Чрез направени проучвания, както лични, така и на Фармако-терапевтичното ръководство за лечение на имуномедицирани болести и Институтът по редки болести, са поставени въпросите: „До колко са запознати нашите обучаващи се лица в сферата на медицината с редките заболявания?“, „Конкретно каква част от тях са запознати с горепосоченото заболяване?“, „Познават ли неговите симптоми и какво лечение трябва да се предприеме?“ и други.

Резултати: Анализирайки и предоставяйки данните от тези проучвания, ще бъде отговорено на редица въпроси относно пътя на развитието и лечението на синдрома на Wiskott-Aldrich.

Дискусия: В този доклад е представена информацията, както за иновативните методи на лечение на първичните имунодефицитни състояния от страна на медицината, така и информираността относно симптоми, терапия и лечения от страна на студентите. Алогенните трансплантации и генните терапии са вид лечение, което те първа навлиза в сферата на медицината на територията на Република България, върху което предстои изследването, финансирането и съответното обучение на медицинските кадри.

Заклучение: Насоките на доклада са главно запознаването на медицинските лица със заболяването, неговото диагностициране и използване на съответните методи с цел лечение на даденото заболяване или на сходни състояния по цял свят.

Ключови думи: информираност, съвременни, методи, лечение, имунодефицитно

Клинични изпитвания за лекарства за редки заболявания – съвременни предизвикателства и решения

Петя Павликянова, Виолета Гетова-Коларова, Мария Камушева

Фармацевтичен факултет, МУ-София

Въведение: Разработването и изпитването на лекарства за лечение на редки заболявания е свързано с редица бариери предвид спецификите на лекарствата сираци и необходимостта от прилагане на специфични подходи при провеждането на клинични изпитвания (КИ). Целта на настоящето проучване е да обобщи основните предизвикателства и решения в тази област.

Материали и методи: Проведен е литературен преглед в научната база данни PubMed по ключови думи: (clinical trials OR clinical studies OR drug development OR clinical research OR drug discovery) AND (rare diseases OR orphan drugs) AND (challenges OR barriers OR difficulties OR obstacles) AND (solutions OR opportunities). Дефинирани са включващи и изключващи критерии: проучвания на английски език без значение от годината на публикуване, свързани с предизвикателства и решения при КИ за редки заболявания. Изключени са проучвания, свързани с конкретен метод или заболяване.

Резултати и дискусия: Основните предизвикателства при провеждане на КИ за редки заболявания могат да се класифицират в 4 групи: (1) научни – липса на информация за естествената история на заболяването, селекция на биомаркери, липса на измерители на терапевтичните резултати; (2) клинични – малка пациентска популация, географска дисперсност, диагностициране, дизайн на КИ; (3) технологични – необходимост от иновативни технологии, онлайн ресурси; (4) други – финансови, етични, регулаторни различия на глобално ниво. Преодоляването на тези предизвикателства изисква създаване на пациентски регистри, сътрудничество с пациентски организации, специализирани обучения, алтернативни дизайни на КИ, регулаторни промени, иновативни технологии в диагностиката, дигитализация.

Изводи: КИ на лекарства за редки заболявания срещат редица трудности в сравнение с изпитванията на лекарства за широко разпространени заболявания и изискват алтернативен дизайн, технологични иновации, международно сътрудничество.

Ключови думи: клинични изпитвания, предизвикателства, бариери, решения, редки заболявания, лекарства сираци

Спинален епидурален хематом маскиран като екстрадурален тумор: доклад на клиничен случай и преглед на литературата

Пламен Пенчев¹, Петър-Преслав Петров², Владислав Велчев¹, Илко Ильов¹, Егвин Васви³

¹Медицински факултет, Медицински университет Пловдив

²Катедра „Анатомия, хистология и ембриология“, Медицински университет Пловдив

³Клиника по неврохирургия, „Аджибадем Сити Клиник“, Варна

Въведение: Спиналният епидурален хематом е рядка клинична находка с честота приблизително 1 на 1 000 000 000 пациенти годишно. Спиналният епидурален хематом е лезия, способна да причини компресия на гръбначния мозък или синдром на cauda equina.

Материали и методи: Представяме клиничен случай на 69-годишен пациент, постъпил в отделението по неврохирургия на М МБАЛ „Добрич“ с болки и слабост в двата долни крайника от 2 месеца след падане в банята. ЯМР откри фрактура на L2-L3 и образование в епидуралното пространство на L2-L3, което притиска коренчетата на нервите, суспектно за туморна формация. Под обща анестезия е извършено оперативно лечение, като интраоперативно е установено, че образованието е хематом. Извършена е аспирация на хематома и декомпресия на гръбначния канал. Направена е L2-L3 стабилизация с педикуларни винтове поради ламинектомия и потенциална нестабилност.

Резултати: Следоперативно пациентът е вертикализиран на следващия ден след интервенцията. Не са наблюдавани усложнения, свързани с операцията. Пациентът има облекчение на симптомите и е изписан на 5-ия ден. 6 месеца след операцията пациентът имаше болки в левия крак. Назначената рентгенография установява коксартроза на лява тазобедрена става и пациентът е насочен към ортопед за по-нататъшно лечение.

Дискусия и Заключение: Острите спинални епидурални хематоми могат да показват различни модели на усилване, които могат да бъдат погрешно диагностицирани с неопластични процеси. В допълнение, остър епидурален хематом трябва да се има предвид при диференциалната диагноза на епидуралните туморни образувания, особено при пациенти с травми. Ако клиничните симптоми не успеят да се подобрят, хирургичното лечение предлага не само облекчаване на симптомите, но и сигурна хистологична диагноза

Ключови думи: остър епидурален хематом, клиничен случай, спинален тумор, ЯМР

Вроген хипотиреозизъм, аутистичен спектър и малформация на съдове – клиничен случай

Д-р Р. Колева^{1,2}, В. Джамджиева², Р. Дончева

¹педиатър-ендокринолог, ДКЦ I гр. Стара Загора

²ЦСРИ „Алтернатива“ гр. Стара Загора

Въведение: Целта на Неонаталната Тиреоидна Скрининг-Програма /НТС/ е идентифициране на пациентите с вроген хипотиреозизъм /ВХ/, стартиране на заместителна терапия до 14 дн.в. и мониториране на лечение, осигуряващо нормално психическо и физическо развитие.

Материал и методи: момче на 5 г.в. с първичен вроген хипотиреозизъм /ВХ/, открит чрез НТС –програма /от 1ва FP, взета на 3 дн.в. NeoTSH 143 mU/l при норма до 15 mU/l/. Първият преглед обективизира клинични симптоми на ВХ, ортопедна щитовидна жлеза, изоставаща пренатална костна възраст и лабораторни данни за намалена тиреоидна функция /TSH над 332 mU/l/. Започнато лечение с LT4 x 15 мкг/кг.т на 7 дн.в., бързо и трайно достигане до еутиреоидно състояние. Фамилно обременено с тиреоидна патология. Окончателната диагноза, постоянна форма на ВХ, е поставена на 2 г 10 м.в. При проследяването са обективизирани: дилатация на дурални вени, Хомозиготен генотип 4G/4G PAI-1 и други генерализирани разстройства в развитието. От 3 г.в. посещава ЦСРИ „Алтернатива 55“, специализиран за ранна диагностика и рехабилитация на деца. Използвани методи: АБА- музикотерапия, TEACCH, Brushing.

Резултати: Растежът на детето съвпада с този на генетичната прогноза. Актуалната цел на използваните социални услуги е туширане на хиперактивното поведение и подобряване на речевото развитие.

Дискусия: Въпреки своевременното и адекватно лечение на ВХ е налице изоставане в речевото развитие. Обективизираните допълнителни състояния предопределят повишен риск от венозна тромбоза.

Заклучение: при описвания пациент НТС програма «отваря» за наблюдение състояния извън детската ендокринология с необходимост от съвместната работа между различни медицински и немедицински специалисти с цел оптимално физическо и психомоторно развитие.

Ключови думи: Неонаталната Тиреоидна Скрининг-Програма, малформация на мозъчни вени, кръвосъсирване, разстройства в развитието.

Хомозиготна PRIM1 патогенна мутация при дете със синдромен диабет

Светлана Йовинска, Рагка Сацова, Маргарита Аршинкова, Калина Михова,
Кунка Каменарова, Рагка Кънева, Иванка Димова

МУ – София

Въведение: Синдромните форми на моногенен диабет са рядко срещани и се характеризират с диабет в млада възраст, но за разлика от MODY, те се представят с допълнителни неавтоимунни екстрапанкреатични характеристики.

Материали и методи: Представяме случай на 3-годишно дете с нарушен глюкозен толеранс, хипоглосия, чернодробна недостатъчност и полиморталитет в семейството – 3 починали деца със сходна симптоматика. Извършено е цялостно екзомно секвениране (WES) с kit на Illumina на апарат NovaSeq 6000.

Резултати: От проведения анализ се установява хомозиготно носителство на frameshift мутация (с.638+36C>G) в гена PRIM1 – инсерция на 31 нуклеотида в интрон 6 и образуване на преждевременен стоп кодон (Lys214SerfsTer21). Мутацията се среща с много ниска алелна честота в световната популация (0.00001). Унаследява се автозомно рецесивно и се характеризира с висок морталитет в ранна детска възраст.

Дискусия: Цялостното екзомно секвениране позволява откриването на редки генетични мутации, включително в некодиращи части на генома, както е вариантът с.638+36C>G. При изследваните пациенти се установява намалено интрацелуларно количество на PRIM1, нарушена ДНК репликация с асиметрия в репликационната вилка и удължена S-фаза. Тези нарушения причиняват микроцефаличен примордиален нанизъм с характерен лицев дисморфизъм, имуноен дефицит, липодистрофия, чернодробно увреждане и висок морталитет в ранна детска възраст.

Заклучение: Мутациите в PRIM1 проявяват отличителни фенотипни белези и висок морталитет, които не се наблюдават при дефицит на други компоненти в репликомния комплекс и изискват по-задълбочен анализ.

Ключови думи: моногенен диабет, примордиален нанизъм, PRIM1

Случай на хронична хипокалциемия с тежка мултиорганна увреда при възможен псевдохипопаратиреоидизъм.

Силвия Ганева¹, Стоян Божинов², Радина Атанасова¹,
Наталия Китова², Даря Първанова¹

¹ Първо отделение по Ендокринология и болести на обмяната МБАЛ “Сърце и Мозък”-
Плевен

² Клиника по нервни болести обмяната МБАЛ “Сърце и Мозък”-Плевен

³ Клинична лаборатория МБАЛ “Сърце и Мозък”-Плевен

Оптималните серумни калциеви нива са от значение за нормалното протичане на множество процеси в организма като невро- мускулната възбудимост и проводимост, мускулното съкращение, тромбоцитната агрегация и нормалната коагулация, секрецията на множество екзокринни жлези, кожната трофика. Хронична хипокалциемия се наблюдава при неадекватни нива на паратиреоиден хормон или вит Д както и при резистентност към тях. Липсата на адекватна субституция и поддържане на оптимални нива на калций при хронична хипокалциемия могат да доведат до мултиорганна увреда и сериозни здравословни последици.

Представяме клиничен случай на 42 годишна пациентка, постъпила последователно в Клиника по неврология и Първо отделение по ендокринология и болести на обмяната на МБАЛ „Сърце и Мозък”, Плевен. Повод за първата хоспитализация са няколко поредни тежки клонично- тонични припадъци със загуба на съзнание и изпускане на тазови резервоари. На КТ на глава с данни за дифузни симетрични калциеви отлагания в базални ганглии, отговарящи на болест на Farr (синдром на Farr). Десет дни след лечението в неврологична клиника постъпва в първо отделение по ендокринология на МБАЛ “Сърце и мозък” с тетания, загуба на съзнание и асистолия. Оскъдна предхождаща анамнеза за умствена изостаналост, идиопатична тетания, хипотиреоидизъм, дилатативна кардиомиопатия, епилепсия- Grand mal, катаракти. След реанимационни мероприятия пациентката не възстанови съзнание. От параклиничните изследвания с данни за тежка хипокалциемия, хипокалциурия и хипофосфатурия, силно завишени нива на паратиреоиден хормон и ниски нива на 25ОН вит. Д. От анамнестичните данни, наличието на дисморфични стигми, патогномонично скъсената четвърта метатарзална кост, клинично- лабораторните и хормонални изследвания се предположи като вероятна причина за тежката хронична хиперкалциемия вроден псевдохипопаратиреоидизъм-синдром на Albright.

Ключови думи: хипокалциемия, мултиорганна увреда, синдром на Фар, псевдохипопаратиреоидизъм.

Вродена бъбречна недостатъчност след експозиция на Валсартан in utero: клиничен случай

Николова С., Битолска Ю., Узунова Д.

Втора САГБАЛ „Шейново“ ЕАД-гр. София, Неонатологично отделение

Въведение: Сартаните са ангиотензин II рецепторни антагонисти за лечение на артериална хипертония. При бременни жени могат да причинят фетална увреда, характеризираща се с олигохидрамнион, интраутеринна хипотрофия, белодробна хипоплазия и бъбречна недостатъчност.

Материал и методи: Представяме случай на недоносено от женски пол с пренатално установени липсваща околоплодна течност и урина в пикочния мехур при хиперехогенни бъбреци. Майката е лекувана с Валсартан по време на цялата бременност. Детето е родено с тегло 2120 грама чрез цезарово сечение. При раждането е в умерена асфиксия (Апгар скор на 1 минута -5, на 5- 6) интубирано в родилна зала, поради неефективно дишане. Последва приложение на сърфактант, инотропна поддръжка поради тежък респираторен дистрес и персистираща пулмонална артериална хипертония. От раждането детето е в анурия, без ефект от катетеризация и масивно диуретично лечение.

Резултати: Установи се масивен оточен синдром и остра бъбречна недостатъчност (креатинин-310,52 μ mol/l, урея-10,54mol/l, натрий-119mol/l, калий-7,3mol/l). Инструменталните изследвания показват рентгенови данни за респираторен дистрес, ехография на отделителна система-силно ехогенна структура на бъбречния паренхим, празен пикочен мехур и недилатирани уретери. На пет дневна възраст детето бе насочено за диализно лечение.

Заклучение: Употребата на сартани по време на бременността може да причини различно по степен бъбречно увреждане на плода. Хиперехогенни фетални бъбреци показват сериозно засягане и възможна бъбречна недостатъчност. Приложението на сартани за артериална хипертония при бременни жени трябва да се избягва абсолютно.

Ключови думи: валсартан, вродена остра бъбречна недостатъчност.

Редки случаи на хиперкалциемия при лимфоми без костна болест

С. Чилова¹, Д. Тумбева^{1,2}, И. Ненова^{1,2}

¹ Катедра по клинична онкология, Медицински университет, Пловдив

² Клиника по медицинска онкология, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

Въведение: Туморната хиперкалциемия се среща често при карциноми и миеломна болест. Но при лимфоми без костно засягане хиперкалциемията е рядък лабораторен феномен, за който има единични съобщения в литературата.

Материали и методи: Целта на настоящата работа е да представим два редки случаи на хиперкалциемия при Неходжкинови лимфоми без костно ангажиране.

Резултати: Представяне на случаи:

1. Пациентка на 75 г. с лимфоплазмоцитна малигнена инфилтрация на костния мозък и парапротеинемия ИзМ, лимфом на Валденщрьом. В хода на противотуморно лечение се регистрира безсимптомна хиперкалциемия. Изключени са първичен хиперпаратиреоидизъм /нормален паратхормон/ и костни лезии /негативен КТ/. Към основната цитостатична терапия е добавено лечение с бифосфонати.

2. Пациентка на 70 г. с дифузен В едроклетъчен лимфом с агресивно протичане, без данни за костно ангажиране и хиперпаратиреоидизъм. При прогресия на лимфома се развива тежка хиперкалциемична криза с бъбречна недостатъчност. Поради липса на трайно повлияване, изходът е летален, пряко свързан с хиперкалциемията ;

Дискусия: Туморната хиперкалциемия може да се дължи на костна метастатична болест, на хиперсекреция на вит Д или на паратхормон-свързан протеин. Тя е чест паранеопластичен симптом при белогробен карцином /паратхормонсвързан протеин/, миелом /костни лезии/ и др предимно солидни тумори ;

Заклучение: При лимфоми, независимо от липса на костна болест, трябва се проследи серумния калций, за да се осигури насочено лечение при хиперкалциемия и се предотвратят фатални усложнения ;

Ключови думи: хиперкалциемия, лимфоми

Диагностика на ултра-редки генетични заболявания чрез цялостно геномно секвениране: клинични случаи

Славяна Стайкова¹, Любомир Балабански¹, Мая Атанасоска¹, Ирена Брадинова¹,
Мария Гайдарова², Даниела Авджиева-Тзавелла², Силвия Черникова³,
Александър Оскар³, Даниела Мирчева¹, Драга Тончева¹, Радослава Въжарова¹

¹ГМДЛ CellGenetics, София

²СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“, София

³УМБАЛ „Александровска“, София

Въведение: Редките генетични заболявания се срещат при около 1 на 2000 индивида. Към днешна дата са познати близо 10000 редки болести. Съвкупно те засягат над 300 милиона души в световен мащаб, като повечето пациенти са на възраст до пет години. Едно заболяване се счита за свръхрядко, когато засяга по-малко от 1 на 50000 души.

Материали и методи: Бяха изследвани шест педиатрични пациента на възраст от 6 месеца до 16 години с подозрение за заболявания с генетична етиология. С цел поставяне на генетична диагноза беше извършено цялостно геномно секвениране (WGS) с последващ таргетен биоинформатичен анализ на гени, асоциирани със състояния, отговарящи на фенотипната изява.

Резултати: Бяха установени патологични варианти в шест гена, асоциирани със следните ултра-редки генетични заболявания: Alazami-Yuan syndrome (TAF6:c.212T>C, хомозигот), Alazami syndrome (LARP7:c.691_694del, хомозигот), Bethlem myopathy (COL6A3:c.6220G>T, хетерозигот), Infantile-onset ascending hereditary spastic paralysis (ALS2:c.3703-2A>G, хомозигот), Developmental and epileptic encephalopathy 45 (GABRB1:c.898A>T, хетерозигот), Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids 1 (CSF1R:c.2051del, хетерозигот). При петима от пациентите находките поставят генетична диагноза. При един от пациентите с атрофия на зрителния нерв бяха детектирани два патогенни варианта (OPA1:c.1038TGT[1], Optic atrophy 1 и CSF1R:c.2051del, Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids 1), като находката в гена CSF1R би могла да допринесе за наблюдавания фенотип.

Заклучение: Ненавременното поставяне на генетична диагноза се отразява неблагоприятно както на пациента и семейството му, така и на обществото като цяло. Предоставените в този доклад шест случая на пациенти с ултра-редки генетични заболявания изтъкват неоспоримото предимство на WGS за диагностика на редки генетични заболявания.

Ключови думи: цялостно геномно секвениране, WGS, ултра-редки генетични заболявания

Генетични форми на амиотрофичната латерална склероза (АЛС) в България

Теодор Ангелов¹, Теодора Чамова¹, Ивайло Търнев^{1,2}

¹ Клиника по Нервни болести, УМБАЛ „Александровска“, Медицински Университет – София

² Департамент по когнитивна наука и психология, Нов български университет, София

Въведение: Амиотрофичната латерална склероза (АЛС) е невродегенеративно заболяване, характеризиращо се с прогресиращо нарушение на двигателните функции, инвалидизация и смърт. Клиничните случаи могат да се разделят на спорадични (сАЛС) и фамилни (фАЛС), от които съответно 90-95% и 35-40% остават без генетична верификация. Към момента, за развитието на заболяването са идентифицирани мутациите в 35 гени и 2 генни локуса, класифицирани таксономично в 26 АЛС „чисти“ форми и 12 АЛС „плюс“ форми.

Материал и методи: Представяме кохорта от 90 генетично верифицирани български пациенти – 85 клинично проявени и 5 асимптомни носители, принадлежащи към 49 семейства. При пациентите е снет пълен неврологичен статус и са проведени ЕМГ, КТ на главен мозък и гръбначен стълб, ФИД и АКР, консултация с УНГ, невроофтальмолог и невропсихолог. Генетичните изследвания включват: Директно секвениране, Секвениране от ново поколение (NGS) и Цялостно екзомно секвениране (WES).

Резултати: При пациентите се откриват мутации в 14 таргетни за АЛС гени (SOD1 (ALS 1), PRPH (ALS 1), ALS2 (ALS 2), FUS (ALS 6), ANG (ALS 9), TARDBP (ALS 10), ATXN2 (ALS 13), UBQLN2 (ALS 15), PFN1 (ALS 18), MATR3 (ALS 21), NEK1 (ALS 24), C9orf72 (FTD-ALS 1), TBK1 (FTD-ALS 4), и VCP (ALS-IBMPFD 1)) и в 2 кандидат-гени (POLG1 и ATL1). Средната възраст на начало на заболяването при клинично проявените пациенти е 52,84 ($\pm 14,72$) години (от 1 до 82 години) при средната преживяемост от 34,67 ($\pm 37,19$) месеца (от поне 4 до 252 месеца). При клинично проявените пациенти се наблюдава съотношение мъже:жени = 1,13 (45 мъже и 40 жени), като петимата асимптомни носители са от женски пол. Етнически, 76 пациенти (89%) са от български етнос, 5 (6%) – от ромски етнос, и 4 (5%) – от турски етнос, като петимата асимптомни пациенти са от български етнос. Данни за фамилност има при 58 пациенти, които са част от 17 семейства.

Според първия етаж на засягане, такова в мозъчния ствол се наблюдава при 22 пациенти (26%), в горните крайници – при 21 пациенти (25%), в долните крайници – при 45 пациенти (53%). При 5 пациенти (6%) заболяването е започнало с когнитивен синдром, докато при 1 пациент (1%) – с дискоординационен синдром.

Когнитивно засягане се наблюдава при 12 пациенти (13%) – при 8 по типа на ФТД (5 пациенти с мутации в C9orf72 гена (FTD-ALS 1) и 3 пациенти с мутация в TBK1 гена (FTD-ALS 4)), при 3 по типа на леко когнитивно нарушение (2 пациенти с мутации в NEK1 гена (ALS 24) и 1 пациент с мутация в POLG1 гена) и при 1 по типа на лек дементен синдром (пациент с мутация в NEK1 гена (ALS 24)).

Заключение: Значимото развитие на молекулярно-генетичните изследвания дава възможност да се изяснат генетичните основи за заболяването, като се увеличава процентът на наследствените форми. Отделните клинично-генетични форми се отличават със своите особености в българската популация и следва да се имат предвид в диагностиката на пациенти с хетерогенно заболяване като АЛС.

Ключови думи: АЛС, генетика, клиничен фенотип

Доклад на случай на рядък чревен липом, имитиращ рак

Л. Червенков, А. Георгиев, Г. Костов, К. Дойкова, С. Цветкова,
Б. Вълков, Т. Генчева

Катедра по образна диагностика, Медицински факултет, Медицински
университет – Пловдив

Въведение: Липомите на червата са доброкачествени тумори, които възникват от чревната стена, като повечето са малки и не дават никакви симптоми. Големите тумори могат да причинят илеус. Честотата на чревния липом е 0,035% и диференциалната диагноза е със злокачествени тумори.

Материали и методи, резултати: Направена е нативна компютърна томография (СТ), наблюдава се образуване с овална форма, остри, леко лобулирани очертания и аксиален размер 2,6/2,4 cm с плътност от -100 Hounsfield Units (HU) (при максимум -74 HU, минимум -124 HU). Образуването се намира в Colon ascendens. Откриват се също остър холецистит и голяма езофагеална херния. Извършено е ендоскопско лечение, при което е отстранен жлъчният мехур. Липомът е оставен за проследяване.

Дискусия: Нашата пациентка има липом в Colon ascendens вдясно, което е типичната локализация. Повечето липоми се откриват случайно, особено когато са под 2 cm. Когато туморът е по-голям от 2 cm, може да се появят клинични симптоми, както е при пациентката. Някои липоми могат да причинят язви и кървене, като по този начин имитират рак на дебелото черво. Липомите на дебелото черво могат да бъдат отстранени хирургично с отворена операция или ендоскопски, като няма консенсус кой вариант е по-добър.

Заклучение: Чревен липом е много рядък тумор, който обикновено не предизвиква никакви симптоми, когато размерът е малък. По-големите тумори могат да причинят обструкция, което изисква хирургично лечение. Липомите имат типичен вид, но могат да имитират чревни карциноми, които изискват много различен подход на лечение, поради което винаги трябва да се взимат предвид при диференциалната диагноза.

Ключови думи: липом на тънкото черво, чревен липом, тумор на тънкото черво, абдоминален тумор, компютърна томография

Анализ на разходите за лечение на Myasthenia gravis – литературен преглед

Тодор Георгиев, Зоя Марулева, Сияна Христова, Мария Камушева

Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София

Въведение: Myasthenia gravis (MG) е рядко аутоимунно заболяване, което се характеризира с мускулна слабост, поради нарушено предаване на нервните импулси. Пациентите с MG и техните семейства изпитват значителна социално-икономическа тежест.

Цел: Да се анализират директните и индиректните разходи, свързани с рядкото заболяване MG.

Материали и методи: Извършен е литературен преглед на научната литература относно видовете разходи в научните бази данни: Pubmed, Value in Health journal, ScienceDirect. Критерият за включването на избраните проучвания е проведен cost of illness (COI) анализ в страни от Европейския съюз. Разходите са определени към 2023 (използван е CPI Inflation Calculator).

Резултати: От всички идентифицирани проучвания при търсенето, само 3 са включени в прегледа – от България, Италия и Гърция. Проведеният в България анализ показва, че средните годишни разходи за лечението на 1 пациент са 4 572,26 €, от които директните са средно 1 696,08 €, докато индиректните не могат да бъдат точно определени. Според ретроспективното проучване в Гърция средната годишна стойност е 5350 €, от които 769,21 € са директни и 4 397,01€ индиректни разходи. В Италия данните показват, че общите разходи са 4 355,13 €, които при пациенти с екзацербация могат да нараснат до 9 039,40 €, което е близо 9 пъти по-скъпо от лечението на общото население (1 102,97 €).

Извод: Най-голямо влияние в България имат директните разходи за разлика от Гърция, където с по-голямо значение са индиректните. В Италия лечението на MG е поне 4 пъти по-скъпо от терапевтичното лечение на други заболявания, но е по-евтино в сравнение с България и Гърция.

Ключови думи: Myasthenia gravis, Cost of illness, COI analysis, Retrospective analysis

Хомоцистеинемия

Христина Палаханова, Юлия Битолска

Медицински университет, гр. София

Въведение: Хомоцистеинемията е медицинско състояние, характеризиращо се с повишени нива на хомоцистеин, аминокиселина, произведена по време на метаболизма на метионин. Високите нива на хомоцистеин са свързани с повишен риск от сърдечно-съдови заболявания, включително артериална и венозна тромбоза, атеросклероза и инсулт. Неврологични разстройства като когнитивен спад и деменция, както и неблагоприятни резултати от бременността, също са свързани с повишения хомоцистеин.

Етиология и клиника: Хомоцистеинемията може да бъде резултат от генетични мутации, засягащи ензимите, участващи в метаболизма на хомоцистеина, както се наблюдава при състояния като хомоцистинурия. Освен това, дефицитът на витамини В6, В12 и фолат може да наруши метаболизма на хомоцистеина

Диагноза: Кръвните тестове се използват за измерване на нивата на хомоцистеин. Обикновено се провежда тест за плазмен хомоцистеин на гладно. Нормалните нива варират в зависимост от възрастта и пола. Повишените нива изискват по-нататъшно изследване на потенциалните причини и свързаните рискове за здравето.

Лечение: Витаминните добавки, особено В6, В12 и фолат, могат да помогнат за понижаване на нивата на хомоцистеин. Промените в начина на живот като приемане на здравословна диета, редовни упражнения, избягване на тютюнопушене и умерен прием на алкохол допринасят за по-добрата прогноза. Cystadane® е метилиращ агент, одобрен за лечение на хомоцистинурия, включваща CBS, MTHFR или cbl дефекти. Той действа като донор на метил за реметилиране на хомоцистеин до метионин, повишавайки плазмените и тъканните концентрации на метионин, като същевременно намалява нивата на хомоцистеин.

Ключови думи: хомоцистеин; метаболизъм; хомоцистинурия; В6; В12; фолат; Cystadane.

Тромботична тромбоцитопенична пурпура

Палаханова Х.

Медицински университет, гр. София

Въведение: Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) е рядко, но сериозно медицинско състояние, характеризиращо се с необичайно съсирване на кръвта в малки кръвоносни съдове в цялото тяло. То засяга предимно микросъдовете, което води до образуването на кръвни съсиреци, които могат да възпрепятстват кръвния поток и да причинят увреждане на различни органи.

Етиология: Основната причина за ТТП е дефицит или дисфункция на специфичен ензим, наречен ADAMTS13, който е отговорен за разграждането на фактора на фон Вилебранд (vWF), протеин, който насърчава адхезията на тромбоцитите и образуването на съсиреци. Когато ADAMTS13 е дефицитен или дисфункционален, има прекомерно натрупване на vWF, което води до образуването на микроваскуларни кръвни съсиреци.

Клинично представяне: ТТП може да варира, но често включва комбинация от следните симптоми: тромбоцитопения, микроангиопатична хемолитична анемия, треска, неврологични симптоми като объркване, главоболие, гърчове и фокални неврологични дефицити; бъбречна дисфункция и кръвоизливи.

Диференциална диагноза: Клиничните характеристики на ТТП могат да се припокриват с други състояния, като хемолитичен уремичен синдром (HUS), дисеминирана интраваскуларна коагулация (DIC) и аутоимунни заболявания.

Лечение: ТТП изисква спешно лечение, за да се предотврати увреждане на органи и смъртност. Лечението включва плазмафереза, която премахва плазмата на пациента, съдържаща дисфункционалния ADAMTS13, и я замества с донорска плазма, съдържаща ензима. Това помага да се изчисти прекомерният vWF и да се намали образуването на съсиреци. В допълнение имunosупресивни терапии, като кортикостероиди и ритуксимаб, могат да се използват за насочване към основния имунен отговор, причиняващ дефицит на ADAMTS13.

Ключови думи: тромботична; тромбоцитопения; пурпура; микроангиопатия; кръвни съсиреци; фактор на фон Вилебранд; ген; дисфункция;

Преодоляване на неравенствата по отношение на Редките болести

доц. д-р Цонка Митева-Катранджиева

МУ-Пловдив, ФОЗ, катедра СМОЗ

Въведение: Всеки човек е пряк участник в системата на здравеопазването в ролята на пациент, което определя пряката му заинтересованост да има справедливост в разпределянето на ресурсите и предлагането на здравните услуги. За съжаление повечето пациенти са се сблъскали с реалността – в системата на здравеопазване се наблюдават множество неравенства.

Материали и методи: Проучена е достъпната научна литература в PubMed.

Резултати: Неравенствата в здравеопазването са особено видими в областта на редките заболявания, където пациентите се сблъскват с проблеми по отношение на невъзможност за поставяне на навременна и точна диагноза, липса на подходяща мултидисциплинарна медицинска грижа, липса на достатъчно информация, недостатъчна или изцяло липсваща социална помощ от държавата, затруднен достъп до правилно лечение и рехабилитация, загуба на вяра в здравната система и социалните служби, отказ за лечение от медицински специалисти, липса на медикаменти и много други.

Дискусия: Има ли решение за преодоляване на тези неравенства? Регистрите за редки болести са универсален инструмент както за епидемиологична регистрация на пациентите с редки болести, за проследяване естествения ход на заболяването, но и за отчитане наличието и нивото на неравенства в системата на здравеопазване.

Заклучение: Регистрите могат да предоставят данни, които да подпомогнат взимането на политически и административни решения на държавно и регионално ниво, които да намалят или напълно да премахнат конкретно неравенство или няколко неравенства, дискриминиращи пациентите с редки заболявания.

Ключови думи: неравенства в здравеопазването, регистър, редки болести

Диагностичен алгоритъм с приложение на ликворни биомаркери при болестта на Алцхаймер с ранно начало и сродни заболявания

Ш. Мехрабиан¹, Д.Бележанска¹, И.Попиванов¹, М.Райчева¹, К.Стоянова¹, Е.Кръчмарова², Г.Начева², И.Дрехарова¹, А.Стоянова¹, Л.Трайков¹

¹ Медицински университет – София, Клиника по Неврология,
УМБАЛ „Александровска“ ЕАД

² Институт по молекулярна биология „акад. Румен Цанев“, БАН, секция „Регулация на генната активност“

Въведение: Диференциалната диагноза на различните форми на болестта на Алцхаймер (БА) с ранно начало и фронтотемпорална геменция (ФТД) често представлява предизвикателство, поради припокриващия се фенотип, хетерогенното протичане и атипичната клинична картина. Целта на това проучване е приложение на алгоритъм за диагноза и диференциална диагноза на редки невродегенеративни заболявания.

Материали и методи: Изследвахме нивата на фосфо181-тау (p-tau), тотален-тау (t-tau) и амилоид β 42 (A β 42) в ликвора при различни субтипове на ФТД (n=91) и БА с ранно начало (БАРН, n=76). Проведени са подробни клинични, невропсихологични и невроизобразяващи изследвания и клиничните диагнози са поставени, съобразно съответните ревизирани клинични критерии.

Резултати: След проведеното ликворологично изследване се установява, че при 24,72% (n=44) от всички пациенти се променя клинично поставената диагноза. Най-висока достоверност на клиничната диагноза достигат БАРН-типичен вариант и ЗКА, при които диагнозата не се променя. Най-голямата промяна е налична при пациентите с БАРН-П и ФТД-П.

Дискусия: Ликворните биомаркери повишават чувствителността и специфичността на диагнозата при БА, включително при тези с ранно начало и атипично протичане. При различните варианти на ФТД не е наличен дефинитивен биомаркерен профил, но нивата на ликворните биомаркери могат да разграничат пациентите с ФТД-П и ФТД-НФ-ППА от тези с БАРН.

Заклучение: Приложен е диагностичен алгоритъм, който допълва ревизираните клинични критерии и подобрява чувствителността и специфичността на диагнозата при редки невродегенеративни заболявания. Следваща стъпка е откриването на патогенни генетични дефекти, които да допринасят за диагностичното уточняване на наследствените/ранни форми на геменции. Необходими са интензивни изследвания за откриването на бъдещи биомаркери за различните форми на геменции с ранно начало.

Ключови думи: ликворни биомаркери, болест на Алцхаймер, Фронтотемпорална геменция

Аниридия

Битолска Ю., Палаханова Х.

Медицински факултет, Медицински университет

Въведение: Аниридията е рядко генетично заболяване, характеризиращо се с частично или пълно отсъствие на ириса, цветната част на окото. Това състояние може да доведе до различни зрителни увреждания и често е свързано с други очни и системни аномалии.

Диагноза: Аниридията обикновено се диагностицира чрез цялостен очен преглед от офталмолог. Генетичното изследване може също да се използва за потвърждаване на диагноза и идентифициране на специфичната генетична мутация, причиняваща аниридия.

Етиология: Аниридията може най-общо да се раздели на две подгрупи: класическа аниридия, включваща мутации в PAX6; и подобно на аниридия, което включва мутации в други гени като FOXC1, PITX2, CYP1B1, FOXD3 и TRIM44.

Епидемиология: Аниридията е рядко срещано състояние, с изчислено разпространение от около 1 на 40 000 до 1 на 100 000 индивида.

Клинични симптоми: Аниридията може да доведе до различни клинични симптоми и проблеми, свързани със зрението като: липса на ирис, фотофобия, намалена зрителна острота, нистагъм, потъмняване и изтъняване на роговицата, страбизъм и тн.

Лечение: Лечението на аниридия може да включва коригиране на рефрактивни грешки с очила или контактни лещи, използване на оцветени лещи за намаляване на чувствителността към светлина. В някои случаи може да се обмисли операция или имплантиране на роговицата за подобряване на зрението и козметичен вид.

Заклучение: Аниридията е рядко генетично заболяване, характеризиращо се с липса на ириса. Това състояние може да доведе до различни зрителни увреждания и често изисква лечение през целия живот. Леченията и интервенциите имат за цел да подобрят цялостната зрителна функция и качеството на живот на пациентите.

Ключови думи: аниридия, ген PAX6.