

## НЕЯСНИ ФЕБРИЛНИ СЪСТОЯНИЯ

К. Яблански<sup>1</sup>, В. Йорданова<sup>1</sup>, В. Славчева<sup>2</sup> и А. Антонов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника по ревмокардиология, <sup>2</sup>Клиника по хематология  
ВМИ – Плевен

**Резюме.** Причините за фебрилитет могат да варират – от кратки и незначителни заболявания до животозастрашаващи инфекции, малигнени или аутоимунни заболявания. Често пъти лекарят се среща с болни с фебрилитет, който продължава повече от 2 седмици без видима причина. В тези случаи е важно да се определи дали съществува допълнителна локална симптоматика. Въпреки че най-честите причини за неясни фебрилни състояния са инфекциите, малигнените и колагеновите заболявания, отделните нозологични форми в тези групи са динамични поради подобрените серодиагностични методи, културални техники и рентгенологични методи на изследване. Фебрилитетът е честа проява на ревматичните заболявания. Той може да бъде първи симптом, но може да бъде белег за активиране (екзацербация) на инфекциозно усложнение, на вторична неоплазия или да бъде ятрогенен. В тази статия се представят най-честите и важни причини за неясния фебрилитет.

**K. Iablanski, V. Iordanova, V. Slavtsheva and A. Antonov. FEVER OF UNKNOWN ORIGIN**

**Summary.** The causes of fever can vary from minor brief illness to lifethreatening infectious, malignant or autoimmune diseases. The physician often has to evaluate patients with fever of yet undiagnosed cause, lasting more than 2 weeks. In these cases it is important to determine whether additional local findings are present. Although infection, malignancy and collagen vascular disease remain the 3 most important causes of pyrexia of unknown origin, the relative importance of different disease entities within each of these major categories has changed because of the improvements in serodiagnosis, culture techniques and radiologic imaging modalities. Fever occurs frequently in several rheumatic disorders. It can be the initial symptom of a rheumatic disease, but it can also be the expression of a disease flare, of an infectious complication, of a secondary neoplasm or it can be of iatrogenic origin. This article describes the most important causes of fever.

**Key words:** fever of unknown origin/etiology, diagnosis

**ХРОМОЗОМНИ АБЕРАЦИИ И ПРЕЖИВЯЕМОСТ НА БОЛНИ  
В РАЗЛИЧНИ СТАДИИ НА Ph<sup>+</sup> ХРОНИЧНА МИЕЛОГЕННА ЛЕВКЕМИЯ**

**С. Ангелова<sup>2</sup>, А. Антонов<sup>1</sup>, М. Симеонова<sup>2</sup>, К. Добрев<sup>1</sup>, Н. Цветков<sup>1</sup>,  
В. Славчева<sup>1</sup> и Б. Цветков<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Клиника по хематология – "МБАЛ – Плевен"

<sup>2</sup>Медико-генетична диагностична лаборатория – "МБАЛ – Плевен"

**Резюме.** Ние съобщаваме за 43-ма болни с Ph<sup>+</sup> ХМЛ, лекувани със стандартни химиотерапевтици и проследявани не по-малко от 4 години в Хематологичната клиника при МБАЛ – Плевен. Пациентите са подразделени в две възрастови групи: под и над 60 години. От болните в хроничен стадий на Ph<sup>+</sup> ХМЛ под 60-годишна възраст 50% доживяват до 36 месеца, а от болните над 60 години – 50% доживяват само до 30 месеца. Пациентите в хроничен стадий на Ph<sup>+</sup> ХМЛ, под 60-годишна възраст, имащи t(9; 22)(q34;q11) като единствена аномалия в кариотипа, преживяват средно 42 месеца, а пациентите с допълнителни хромозомни аберации от същата група преживяват средно 25.3 месеца. Болните в акцелеративен и бластен стадий на Ph<sup>+</sup> ХМЛ с допълнителни хромозомни аномалии в кариотипа имат три пъти по-малка средна преживяемост (2.9 месеца) в сравнение с тази при болните от същата група, но без допълнителни хромозомни аномалии.

**S. Angelova, A. Antonov, M. Simeonova, K. Dobrev, N. Tsvetkov, V. Slavcheva and B. Tsvetkov.**  
**CHROMOSOMAL ABERRATIONS AND SURVIVAL OF PATIENTS IN DIFFERENT STAGES OF CML**

**Summary.** We report for 43 patients with Ph<sup>+</sup>CML, treated and followed up for not less than 4 years in a hematological clinic at High Medical School – Pleven. The patients are subdivided into two age groups: under and over 60-year-old. From the patients in chronic stage of Ph<sup>+</sup>CML, under 60-year-old, 50% survive only up to 30 months and from the patients over 60 years – 50% survive only up to 30 months. The patients in chronic stage of Ph<sup>+</sup>CML, under 60-year-old, having t(9;22)(q34;q11) as an only anomaly in the karyotype, survive 42 months on average, and the patients with extra chromosomal aberrations from the same group survive 25.3 months on average. The patients in an accelerative and blastic stage of Ph<sup>+</sup>CML with extra chromosomal anomalies in the karyotype have three times below the average survival (2.9 months) in comparison to that, where the patients are from the same group, but without extra chromosomal anomalies.

**Key words:** chromosome aberrations; leukemia, myeloid, chronic/genetics; blast crisis/genetics (source: MeSH)

**ПРОГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ НА CD38 ПРИ ПАЦИЕНТИ С В-ХРОНИЧНА ЛИМФОЛЕВКОЗА****В. Славчева<sup>1</sup>, А. Антонов<sup>1</sup>, А. Велкова<sup>2</sup>, Н. Цветков<sup>1</sup> и Ц. Луканов<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Клиника по хематология, МБАЛ- Плевен<sup>2</sup>Катедра социална медицина и здравен мениджмънт, ВМИ – Плевен<sup>3</sup>Център по имунология, МБАЛ ЕАД, Плевен**PROGNOSTIC VALUE OF CD38 IN PATIENTS WITH B-CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA****V. Slavcheva<sup>1</sup>, A. Antonov<sup>1</sup>, A. Velkova<sup>2</sup>, N. Tzvetkov<sup>1</sup> and Tz. Lukanov<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Clinic of Hematology – MHAT Pleven,<sup>2</sup>Department of Social Medicine and Health Management, Medical University – Pleven,<sup>3</sup>Department of Immunology – MHAT Pleven

**Резюме.** Целта на настоящото проучване е да определи наличието на зависимост между експресията на CD38 при пациенти с В-ХЛЛ и биологичните параметри – лимфоцитен брой, време на удвояване на лимфоцитите и костномозъчна инфилтрация. Представени са резултатите на 25 болни с диагноза В-ХЛЛ, от които 20 са с ниска експресия на маркера CD38 (под 30%) и 5 – с експресия над 30%. При всички пациенти е проведен флоуцитометричен анализ на костен мозък и периферна кръв. За сравняване на променливите при лицата с висока и ниска експресия на CD38 е използван Mann-Whitney U test за независими извадки при непараметрично разпределение. Установява се статистически значима зависимост между експресията на CD38 и високия левкоцитен брой ( $p=0.002$ ), както и с времето на удвояване на лимфоцитите ( $p=0.002$ ).

**Summary.** The aim of the present study is to determine the existence of relationship between the expression of CD38 in patients with B-CLL and the biological parameters – lymphocyte count, lymphocyte count doubling time and bone marrow infiltration. The results of 25 B-CLL patients are shown of which 20 are with low expression of CD38 marker (below 30%) and 5 are above 30%. Flow cytometric analysis of bone marrow and peripheral blood has been carried out. To compare the variables in patients with high and low CD38 expression, Mann-Whitney U test is used for independent extracts at non-parametric distribution. Statistically significant relationship was found between the CD38 expression and the great lymphocyte count ( $p=0.002$ ) as well as the doubling time ( $p=0.002$ ).

**Key words:** leukemia, B-cell, chronic/genetics; antigens, CD; prognosis (source: MeSH)

## АНАЛИЗ НА ЕФЕКТА ОТ ЛЕЧЕНИЕТО С RITUXIMAB + CHOP ПРИ НОВООТКРИТИ БОЛНИ С ДИФУЗЕН Б-ЕДРОКЛЕТЪЧЕН ЛИМФОМ В БЪЛГАРИЯ

М. Станева<sup>1</sup>, И. Амин<sup>1</sup>, Бр. Спасов<sup>1</sup>, И. Гълъбова<sup>1</sup>, Ю. Жечев<sup>1</sup>, Г. Арnaudов<sup>1</sup>, В. Хрисчев<sup>1</sup>, А. Лилова<sup>1</sup>, П. Ганева<sup>1</sup>, Л. Герчева<sup>2</sup>, Р. Рачев<sup>2</sup>, Ст. Горанов<sup>3</sup>, Е. Спасов<sup>3</sup>, Н. Цветков<sup>4</sup>, Ант. Антонов<sup>4</sup>, В. Славчева<sup>4</sup>, Е. Хаджиев<sup>5</sup>, Ат. Станчев<sup>5</sup>, Ю. Райнов<sup>6</sup>, И. Гигов<sup>6</sup> и И. Николов<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Национална специализирана болница за активно лечение на хематологичните заболявания – София,

<sup>2</sup>Медицински университет – Варна, <sup>3</sup>Медицински университет – Пловдив, <sup>4</sup>Медицински университет – Плевен,

<sup>5</sup>Медицински университет – София, <sup>6</sup>Военномедицинска академия – София

## ANALYSIS OF EFFECT FROM THE TREATMENT WITH RITUXIMAB + CHOP IN NEWLY DIAGNOSED PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA IN BULGARIA

M. Staneva<sup>1</sup>, I. Amin<sup>1</sup>, Br. Spasov<sup>1</sup>, I. Galabova<sup>1</sup>, Ju. Jechev<sup>1</sup>, G. Arnaudov<sup>1</sup>, V. Hrishev<sup>1</sup>, A. Lilova<sup>1</sup>, P. Ganeva<sup>1</sup>, L. Gercheva<sup>2</sup>, R. Rachev<sup>2</sup>, St. Goranov<sup>3</sup>, E. Spasov<sup>3</sup>, N. Tzvetcov<sup>4</sup>, Ant. Antonov<sup>4</sup>, V. Slavcheva<sup>4</sup>, E. Hadjiev<sup>5</sup>, At. Stanchev<sup>5</sup>, Ju. Rainov<sup>6</sup>, I. Gigov<sup>6</sup> and I. Nicolov<sup>6</sup>

<sup>1</sup>National Hospital for Acute Treatment of Haematologic Diseases – Sofia,

<sup>2</sup>Medical University – Varna, <sup>3</sup>Medical University – Plovdiv, <sup>4</sup>Medical University – Pleven,

<sup>5</sup>Medical University – Sofia, <sup>6</sup>Medical Military Academy – Sofia

---

**Резюме.** Близо тридесет години основна цел на клиничните търсения е да се подобри прогнозата за пациентите с дифузен Б-едроклетъчен лимфом (ДБЕКЛ). Целта на настоящия анализ е да оцени ефективността на комбинацията Rituximab + CHOP върху контрола на болестта и значението ѝ за преживяемостта при новооткрити болни с ДБЕКЛ в България. Честотата на общия отговор е 87%, като пълна ремисия е постигната при 70%, а частична – при 17% от пациентите. Прогресия на болестта е отбелязана само при 13%. Наблюдава се стабилност на постигнатата пълна ремисия – 84.9% от болните продължават да са в пълна ремисия на 5-ата година. Петгодишната обща преживяемост е 68%. Хематологична токсичност, свързана с приложението на Rituximab, не е наблюдавана. Резултатите от настоящия анализ за пациенти, лекувани в България, потвърждават ефективността от комбинацията Rituximab + CHOP, цитирана в литературата.

**Ключови думи:** дифузен Б-едроклетъчен лимфом, Rituximab, ремисия, преживяемост

**Summary.** The main goal of the clinical investigations in the last 30 years was to improve the outcome of the patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL). This analysis was conducted to assess the efficacy of immunochemotherapy combination of rituximab + CHOP over the DLBCL disease management and survival in the actual clinical practice in Bulgaria. Results: The overall response, complete response and partial response rates were 87%, 70% and 17% respectively. Progressive disease was noticed only in 13% of the patients. The complete remission is kept stable as almost 85% of the patients are progression free at 5 years. 5 years overall survival is 68%. Hematological toxicity related to Rituximab application was not reported. Conclusions: The results of the present analysis of patients treated in Bulgaria confirm the efficacy of the combination of Rituximab + CHOP and are in keeping with the results obtained from large international trials.

**Key words:** Diffuse Large B-cell Lymphoma, Rituximab, complete response, survival

---

## ЕМБОЛИЗАЦИЯ НА БРОНХИАЛНИ АРТЕРИИ В СЛУЧАИ НА ЖИВОТОЗАСТРАШАВАЩОКЪРВЕНЕ

Георги Тодоров<sup>1</sup>, Чавдар Бъчваров<sup>1</sup>,  
Георги Вълчев<sup>1</sup>, Ралица Попова<sup>1</sup>,  
Антони Антонов<sup>2</sup>, Станмир Сираков<sup>3</sup>,  
Николай Цонев<sup>4</sup>, Елеонора Димитрова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Катедра по образна диагностика и лечение,  
УМБАЛ „Св. Марина“ Варна, МУ-Варна

<sup>2</sup>Клиника по клинична хематология,

УМБАЛ „Св. Марина“ Варна, МУ-Варна

<sup>3</sup>Катедра по образна диагностика, МУ-София

<sup>4</sup>Клиника по медицинска онкология, УМБАЛ  
„Св. Марина“, Катедра по пропедевтика на  
вътрешните болести, МУ-Варна

### РЕЗЮМЕ

Масивната хемоптиза е плашещо и потенциално животозастрашаващо клинично състояние. Хемоптизата представлява значимо клинично състояние с висока заболеваемост и потенциална смъртност. Бронхиалната артериография с емболизация се е превърнала в първа линия в лечението на хемоптизата. Емболизирането на бронхиалните артерии предоставя минимално инвазивно лечение дори за най-компрометираните пациенти и осигурява мост към по-окончателна медицинска или хирургична интервенция, фокусирана върху етиологията на кръвоизлива.

*Ключови думи:* Емболизация, бял дроб, бронхиални артерии

## EMBOLIZATION OF BRONCHIAL ARTERIES IN CASES OF LIFE- THREATENING BLEEDING

Georgi Todorov<sup>1</sup>, Chavdar Bachvarov<sup>1</sup>,  
Georgi Valchev<sup>1</sup>, Ralica Popova<sup>1</sup>,  
Antonio Antonov<sup>2</sup>, Stanimir Sirakov<sup>3</sup>,  
Nikolay Conev<sup>4</sup>, Eleonora Dimitrova<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Imaging Diagnostics and  
Radiotherapy, Medical University of Varna, St.  
Marina University Hospital, Varna, Bulgaria

<sup>2</sup>Department of Clinical Hematology,

Medical University of Varna,

St. Marina University Hospital, Varna

<sup>3</sup>Department of Imaging Diagnostics and  
Radiotherapy, Medical University of Sofia

<sup>4</sup>Medical Oncology Clinic, St. Marina University  
Hospital, Department of Propedeutics of Internal  
Diseases, Medical University of Varna, Bulgaria

### ABSTRACT

Massive hemoptysis is a frightening and potentially life-threatening clinical event. Hemoptysis represents a significant clinical entity with high morbidity and potential mortality. Bronchial artery angiography with embolization has become a mainstay in the treatment of hemoptysis. Bronchial artery embolization offers a minimally invasive procedure for even the most compromised patient serving as first-line treatment for hemorrhage as well as providing a bridge to more definitive medical or surgical intervention focused upon the etiology of the hemorrhage.

*Keywords:* Embolization, lung, bronchial arteries, hemoptysis

# ГЕНЕТИЧНИ ДЕФЕКТИ ЗА ТРОМБОФИЛИЯ И РИСК ОТ ТРОМБОТИЧНИ УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ЕСЕНЦИАЛНА ТРОМБОЦИТЕМИЯ И ПОЛИЦИТЕМИЯ ВЕРА.

## I ЧАСТ. ЧЕСТОТА НА ГЕНЕТИЧНИТЕ ДЕФЕКТИ ЗА ТРОМБОФИЛИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ЕСЕНЦИАЛНА ТРОМБОЦИТЕМИЯ И ПОЛИЦИТЕМИЯ ВЕРА

К. Ковачева<sup>1</sup>, А. Антонов<sup>2</sup>, П. Иванов<sup>3</sup>, Н. Цветков<sup>2</sup>, Р. Комса-Пенкова<sup>3</sup>, В. Славчева<sup>2</sup>,  
Л. Богданов<sup>2</sup>, И. Христов<sup>2</sup>, А. Каменова<sup>3</sup> и И. Иванов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Секция „Медицинска генетика“, <sup>2</sup>Клиника по хематология, <sup>3</sup>Секция „Биохимия“  
УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, Медицински университет – Плевен

## GENETIC THROMBOPHILIC DEFECTS AND RISK OF THROMBOTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA AND POLYCYTHEMIA VERA.

### PART I. PREVALENCE OF GENETIC THROMBOPHILIC DEFECTS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA AND POLYCYTHEMIA VERA

K. Kovacheva<sup>1</sup>, A. Antonov<sup>2</sup>, P. Ivanov<sup>3</sup>, N. Tsvetkov<sup>2</sup>, R. Komsa-Penkova<sup>3</sup>, V. Slavcheva<sup>2</sup>,  
L. Bogdanov<sup>2</sup>, I. Hristov<sup>2</sup>, A. Kamenova<sup>3</sup> and I. Ivanov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Section of Medical Genetics, <sup>2</sup>Clinic of Hematology, <sup>3</sup>Section of Biochemistry  
University Hospital, MU – Pleven

**Резюме.** Тромбозите са едни от най-сериозните усложнения в клиничното протичане на есенциалната тромбоцитемия (ЕТ) и полицитемия вера (ПВ). С цел да оценим значението на наследствената тромбофилия (НТ) за повишаване на риска от тромбози проспективно проучихме честотата на носителство на генетични дефекти при 20 пациенти с ЕТ и 22-ма – с ПВ. Честотата на отделните маркери в изследваната група (42-ма пациенти) и при контролите (112-ма здрави индивиди) беше: за фактор V Leiden – 4.8 и 6.2%, за мутация в протромбиновия ген – PR G20210A – 9.5 и 2.7%, мутация в гена на ензима метилентетрахидрофолат редуктаза – MTHFR C677T – 19% и 11.6%, и полиморфизъм – алел P1A2 в гена на тромбоцитния гликопротеинов рецептор IIb/IIIa – P1A2/GP1IIa – 28.6 и 13.4%. PR показва особено висока честота както в подгрупата на пациенти с ЕТ (20%;  $p = 0.009$ ; OR – 9.08), така и при тези от тях, които са с тромботични прояви (ТП) (18.2%, OR – 8.0), в сравнение с контролите (2.68%). Мутация MTHFR C677T беше установена при 25% от болните с ТП, като демонстрира асоциация с тромбози главно когато е в комбинация с P1A2/GP1IIa. Най-висока степен на асоциация с ТП показа P1A2/GP1IIa както в общата изследвана група (41.7%;  $p = 0.004$ ; OR – 4.62), така и в частност особено за ПВ (46.2%;  $p = 0.01$ ; OR – 5.54). Двойното носителство се срещаше с по-висока честота сред пациенти с ТП (15.3%, OR – 5.0 за ПВ; 27.3%, OR – 8.0 за ЕТ), в сравнение с контролите (4.5%). Данните като цяло показаха, че НТ се асоциира с тромбози ( $p = 0.004$ , OR – 4.17), честотата като носителството на поне един генетичен дефект беше 62.5% сред пациенти с ТП, в сравнение с 28.57% при контролите.

**Ключови думи:** наследствена тромбофилия, генетични дефекти за тромбофилия, тромбози, есенциална тромбоцитемия, полицитемия вера

**Summary.** Thromboses (T) are the most serious complications in clinical course of essential thrombocythemia (ET) and polycythemia vera (PV). To evaluate the role of inherited thrombophilia (IT) in determining the risk of thrombotic complications, we investigated the prevalence of genetic thrombophilic defects in a prospective study of 20 patients with ET and 22 patients with PV. The prevalence of examined markers in study group (42 patients) compared with controls (112 healthy individuals) was: for factor V Leiden – 4.8 and 6.2%, for prothrombin (PR) G20210A – 9.5 and 2.7%, for MTHFR C677T – 19 and 11.6% and for P1A2/GP1IIa – 28.6 and 13.4%. The mutation PR G20210A presented a higher prevalence in patients with ET (20%;  $p = 0.009$ ; OR – 9.08) as well as in patients of ET who had T (18.2%, OR – 8.0), compared with controls (2.68%). The mutation MTHFR C677T

ГЕНЕТИЧНИ ДЕФЕКТИ ЗА ТРОМБОФИЛИЯ И РИСК  
ОТ ТРОМБОТИЧНИ УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ЕСЕНЦИАЛНА  
ТРОМБОЦИТЕМИЯ И ПОЛИЦИТЕМИЯ ВЕРА  
II ЧАСТ. ПРИНОС НА ГЕНЕТИЧНИТЕ ДЕФЕКТИ ЗА ТРОМБОФИЛИЯ КЪМ РИСКА  
ОТ ТРОМБОТИЧНИ УСЛОЖНЕНИЯ

А. Антонов<sup>1</sup>, К. Ковачева<sup>2</sup>, П. Иванов<sup>3</sup>, Н. Цветков<sup>1</sup>, Р. Комса-Пенкова<sup>3</sup>, В. Славчева<sup>1</sup>,  
Л. Богданов<sup>1</sup>, И. Христов<sup>1</sup>, А. Каменова<sup>3</sup> и И. Иванов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Клиника по хематология, <sup>2</sup>Секция „Медицинска генетика“, <sup>3</sup>Секция „Биохимия“  
УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, Медицински университет – Плевен

GENETIC THROMBOPHILIC DEFECTS AND RISK OF THROMBOTIC  
COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA  
AND POLYCYTHEMIA VERA

PART II. CONTRIBUTION OF THE GENETIC THROMBOPHILIC DEFECTS  
TO THE THROMBOTIC RISK

A. Antonov<sup>1</sup>, K. Kovacheva<sup>2</sup>, P. Ivanov<sup>3</sup>, N. Tsvetkov<sup>1</sup>, R. Komsa-Penkova<sup>3</sup>, V. Slavcheva<sup>1</sup>,  
L. Bogdanov<sup>1</sup>, I. Hristov<sup>1</sup>, A. Kamenova<sup>3</sup> and I. Ivanov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Hematology, <sup>2</sup>Section of Medical Genetics, <sup>3</sup>Section of Biochemistry  
University Hospital, MU – Pleven

**Резюме.** Тромбозите са едни от най-сериозните усложнения в клиничното протичане на есенциалната тромбocyтeмия (ЕТ) и полицитемия вера (ПВ). За да оценим значението на наследствената тромбocyтeфия (НТ) за повишаване на тромботичния риск, проспективно изследвахме честотата на носителство на генетични дефекти при 42-ма пациенти с ЕТ и ПВ и различни клинични прояви и усложнения. Изследваните генетични маркери бяха: фактор V Leiden, мутация в протромбиновия ген – PR G20210A, мутация в гена на ензима метилентетрахидрофолат редуктаза – MTHFR C677T, и полиморфизъм – алел P1A2 в гена на тромбocyтния гликопротеинов рецептор IIb/IIIa – P1A2/GP1IIa. PR показва висока честота сред пациенти с ЕТ (20%), от тях 50% имаха тромботични прояви (ТП). Мутацията MTHFR C677T демонстрира асоциация с тромбози главно в комбинация с P1A2/GP1IIa. Честотата на ТП сред носителите на MTHFR C677T е 75%, в сравнение с 41% при неносителите (OR – 4.33). Носителството на P1A2/GP1IIa е 6 пъти по-често при пациентите с ТП, в сравнение с асимптомни (p – 0.06; OR – 5.71). Като цяло то е свързано със 7 пъти по-висок риск от тромбози (p – 0.04; OR – 7.22), особено изразен при ПВ (OR – 8.40). Двойното носителство се среща с по-висока честота сред пациентите с ТП (20.8%, OR – 4.47), отколкото при асимптомните пациенти (5.6%) и е свързано с до 7 пъти по-висок риск от развитие на тромбози (83% от тях имат ТП срещу 41% при пациентите неносители на дефекти; OR – 7.22), особено при ЕТ. Данните като цяло показваха, че НТ се асоциира с тромбози (p – 0.004 OR – 4.17), като наличието на поне един генетичен дефект е свързано с около 4 пъти по-висок риск от тромбози при пациенти носители (75%, p – 0.05, OR – 4.33), в сравнение с неносителите (41%).

**Ключови думи:** наследствена тромбocyтeфия, генетични дефекти за тромбocyтeфия, тромбози, есенциална тромбocyтeмия, полицитемия вера

## Clinical case of acute myeloblastic leukemia with t(8;21)(q22;q22) in a patient with Klinefelter's syndrome

Vanya Slavcheva,<sup>1</sup> Tzvetan Lukanov,<sup>2</sup>

Gueorgui Balatsenko,<sup>3</sup>

Svetlana Angelova,<sup>3</sup> Antonio Antonov,<sup>1</sup>

Lachezar Bogdanov,<sup>1</sup> Nikolay Tsvetkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hematology clinic, University Hospital, Pleven, Bulgaria;

<sup>2</sup>Flow cytometric laboratory, University Hospital, Pleven, Bulgaria;

<sup>3</sup>Laboratory of cytogenetic and molecular biology, National Hospital of Hematological Disease, Sofia, Bulgaria

### Abstract

Klinefelter's syndrome is characterized by abnormal karyotype 47, XXY and a phenotype associated with hypogonadism and gynecomastia. Often the disease can be diagnosed accidentally, when carrying out cytogenetic analysis in cases of a malignant blood disease. We present the clinical case of a patient diagnosed with acute myelomonoblastic leukemia-M4 Eo (AML-M4), where by means of classic cytogenetics a karyotype was found corresponding to Klinefelter's syndrome. Three induction courses of polychemotherapy were made, which led to remission of the disease, documented both flowcytometrically and cytogenetically.

### Introduction

Klinefelter's syndrome was first described in 1942 as a production disorder characterized by

phoma and one was with acute myeloblastic leukemia. The fact that a cytogenetic analysis is routinely carried out in patients with leukemia and lymphoma by means of which constitutional abnormalities of the karyotype may be detected and should not be related with a connection between Klinefelter's syndrome and malignant hematologic diseases.<sup>4</sup> According to one retrospective study in Denmark in 696 patients with Klinefelter's syndrome not a single case of leukemia or lymphoma was established.<sup>7</sup>

### Clinical Presentation

KEK- 34-year-old man diagnosed with acute myelomonoblastic leukemia (AML-M4), determined for the first time during his stay in the clinic in July 2006, when he entered with complaints of weakness, fatigue at normal physical exercise and fever to 38°C. The physical examination did not show any pathological abnormalities. The conducted laboratory tests – complete blood count and differential count showed: Hb 76.0 g/dL, RBC  $2.2 \times 10^{12}/L$ , PLT  $46 \times 10^9/L$ , WBC  $3.5 \times 10^9/L$ , band 2%, segmented neutrophils 3%, eosinophils 1%, lymphocytes 76%, monoblasts 18%. The flow cytometric

Correspondence: Vanya Slavcheva, Hematology clinic, University hospital 8 A G. Kochev, blv Pleven 5800, Bulgaria. E-mail: slavcheva@abv.bg

Key words: genetics, Klinefelter's syndrome, leukemia, remission.

Received for publication: 1 December 2010.

Accepted for publication: 17 December 2010.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 3.0 License (by-nc 3.0).

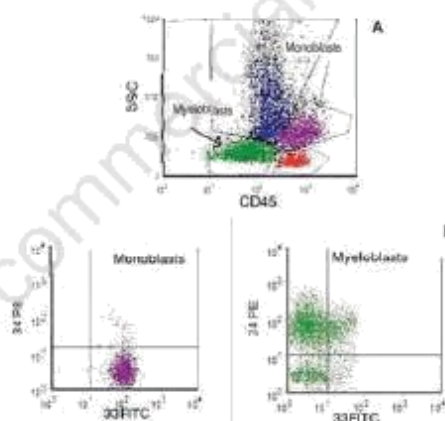
©Copyright V. Slavcheva et al., 2010

Licensee PAGEPress, Italy

Hematology Reports 2010; 2:e11

doi:10.4081/hr.2010.e11

analysis of bone marrow during diagnostication showed: myeloblasts expressing: CD13, CD33, CD34, CD117 and monoblasts with immuno-phenotype CD11b, CD11c, CD13, CD14, CD33, CD64, HLA-DR. Conclusion: the described flow cytometric finding is characteristic of AML-M4 (Figure. 1). Cytogenetic analysis was performed of 18 metaphase plates of bone marrow which showed: 46, XX,(7)-





ТИПИЧНИ И АТИПИЧНИ ХРОМОЗОМНИ АБЕРАЦИИ ПРИ БОЛНИ  
С РАЗЛИЧНИ ПОДТИПОВЕ НА AML

Св. Ангелова, А. Антонов, Хр. Андreeва, В. Славчева, Н. Цветков,  
М. Симеонова, Кр. Добрев и Б. Цветков

Висш медицински институт - Плевен

*S. Angelova, A. Antonov, C. Andreeva, V. Slavcheva, N. Tzvetkov, M. Simeonova, K. Dobrev and B. Tzvetkov. TYPICAL AND ATYPICAL CHROMOSOME ABERRATIONS IN PATIENTS WITH DIFFERENT AML SUBTYPES*

**Summary.** Successful cytogenetic investigations of 47 AML adult patients, divided in two groups of age (under and above 60 years) have been carried out for a period of 8 years in Medical Genetics Department at University of Medicine - Plevan. Numerical, structural and complex chromosome aberrations have been found out in 27 of them. In the group under 60 years of age chromosome aberrations have been determined in 80% of the patients (men/women ratio 1:1) and, in the group above 60 years of age - only in 32% of them (men/women ratio 2:1). Chromosome aberrations existed in 46.1% (6 out of 13) of the AML-M1 patients and half of them are typical for AML-M4 with corresponding immunophenotype. There is a correspondence between the typical chromosome aberrations, morphology and immunophenotype in AML-M2 patients. Typical t(15; 17) that disappears in clinical remission has been found out in 100% of AML-M3 patients in the initial investigations. Cytogenetic abnormalities have been determined in 44.5% (4 out of 9) of the AML-M4 patients, but only in one of them it was typical for M4 subtype. The high percentage of the chromosome aberrations is impressive despite the low number of AML-M5 patients.

**Key words:** leukemia, myelocytic, acute; chromosome aberrations

Цитогенетичните изследвания в онкохематологията заемат съществено място при изясняване на точната диагноза, прогнозата за преживяемост, ефекта от терапията и проследяването на хронично болните. По литературни данни [1, 2, 4, 6] около 50% от болните с AML имат хромозомни преустройства. По-голямата част от тях са типични и се свързват с определени подтипове на AML: t(15;17) - с M3-подтип, t(8;21) - с M2-подтип, t/inv (16) - с M4-подтип, и т.н. Значението на атипичните хромозомни аберации се проучва.

Целта на изследването беше търсене на съответствие между цитогенетичните находки, имунологичните маркери и морфологичните белези при болните с различни подтипове на AML.



ORIGINAL ARTICLE *Clinical haemophilia*

## An open clinical study assessing the efficacy and safety of Factor IX Grifols<sup>®</sup>, a high-purity Factor IX concentrate, in patients with severe haemophilia B

T. LISSITCHKOV,\* M. MATYSIAK,† K. ZAWILSKA,‡ L. GERCHEVA,§ A. ANTONOV,¶  
M. MONTAÑES\*\* and A. PAEZ\*\*

\*National Center of Hematology, Sofia, Bulgaria; †Pediatric Hematology and Oncology Department, University Medical School, Warsaw, Poland; ‡Department of Internal Medicine and Hematology, J. Struska Hospital, Poznan, Poland; §Department of Hematology, Sveta Marina University Hospital, Varna, Bulgaria; ¶Department of Hematology, University Hospital, Medical University, Pleven, Bulgaria; and \*\*Instituto Grifols S.A. Department of Clinical Trials and Pharmacovigilance, Parets del Vallès, Barcelona, Spain

**Summary.** Factor IX Grifols<sup>®</sup> is a new high-purity plasma-derived FIX concentrate with two specific pathogen elimination steps. Until this study was performed, there were no detailed reports with an adequate number of patients on the clinical evaluation of this product. To determine the efficacy and safety of Factor IX Grifols<sup>®</sup> for replacement therapy in previously treated patients with severe haemophilia B, this open, multicentre and non-randomized study included 25 male subjects over the age of 12 with severe haemophilia B. Patients underwent prophylaxis and treatment of bleeding episodes with Factor IX Grifols<sup>®</sup> for 1 year. The clinical efficacy and safety of this product were assessed. Forty percent of the patients were children and adolescents (12–17 years old). During the 12 months follow-up, 1 446 000 IU of Factor IX Grifols<sup>®</sup> were administered in 961

infusions (range 12–83 infusions per patient): 31% for prophylaxis and 69% for bleeding episodes. Only five major bleeding events were reported in two patients. These haemorrhages were successfully treated with a mean of 2900 IU per bleed (range 1500–4000 IU), and 1–3 infusions per bleed. The average time elapsed from the first infusion to resolution of bleeding was 43 h (median). Overall, haemostasis was rated as excellent or good by the investigator in 96% of the infusions. No product-related adverse events were reported. Factor IX Grifols<sup>®</sup> is an effective and safe Factor IX concentrate and can be considered as a first line option for replacement therapy in haemophilia B patients.

**Keywords:** efficacy, Factor IX, Factor IX Grifols<sup>®</sup>, Grifols, haemophilia, haemophilia B

Клин. и трансфуз. хематол. 13  
Том 34, 3/98

### КЛЕТЪЧЕН ЦИКЪЛ, ОНКОГЕНИ, ПРОТООНКОГЕНИ

*V. Славчева\*, А. Антонов\* и К. Яблански\*\**

\* Хематологична клиника - ВМИ - Плевен

\*\* Ревмокардиологична клиника - ВМИ - Плевен

**Резюме.** На базата на редица проучвания в областта на цитогенетичния анализ, молекулярната биология и използването на полимеразната верижна реакция (PCR), вниманието бе съсредоточено върху участието на вирусни онкогени, протоонкогени и тумор-супресорни гени в различни етапи от клетъчния цикъл. Експресията на някои протоонкогени е необходимо условие за прехода от една фаза на клетъчния цикъл към друга. В резултат на амплификация, мутация или структурна алтерация, ангажиращи протоонкогените, се индуцира създаването на малигнен фенотип. Абнормната експресия на гени и техните продукти води до нарушаване на клетъчния цикъл, клетъчната пролиферация и диференциация.

*V. Slavcheva, A. Antonov and K. Iablanski.* CELL CYCLE, ONCOGENES, PROTROONKOGENES

**Summary.** On the ground of many researches in the field of cytogenetic analysis, molecular biology and the use of polymerase chain reaction (PCR), the attention was focused on the participation of viral oncogenes, cellular protooncogenes and tumor suppressor genes in different stages of cell cycle. The expression of some protooncogenes is necessary for the transition from one phase of the cell cycle to another. As a result from amplification, mutation or structural alteration of oncogenes, the production of malignant phenotype is induced. Abnormal expression of genes and their products leads to disturbance of the cell cycle, cell proliferation and differentiation.

**Key words:** cytogenetics; oncogenes; proto-oncogenes; ligands; transduction, genetic.

## ДИФЕРЕНЦИАЛНО- ДИАГНОСТИЧНИ ПРОБЛЕМИ ПРИ Т- КЛЕТЪЧЕНИ НЕХОЧКИНОВИ ЛИМФОМИ

В. Славчева, А. Антонов, Н. Цветков  
Клиника по Хематология  
Висш медицински институт - Плевен

### PROBLEMS WITH THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF T- CELL NON- HODKIN'S LYMPHOMS

V. Slavcheva, A. Antonov, N. Zvetkov  
Clinic of Haematology  
Medical University, Pleven

#### ABSTRACT

T- cell lymphoms are a relatively small part of the group of non- Hodgkin lymphoms. With the aim of determining a therapeutic attitude it is often necessary to differentiate between T- cell chronic lymphocytic leukemia, Hodgkin's disease (2) and T- cell lymphom/ leukemia (1).

There are reports about the instructive value and the stimulating of the differential diagnosis by modern techniques such as molecular analysis (1) and flowcytometry of a sammple of biopsy from a lymph node making in this way the therapeutic attitude towards patients with T- cell non- Hodgkin lymphomas more precise.

**Key words:** leukemia, lymphoma, Hodgkin

- рентгенография на малки стави на ръце и ходила: данни за периакуларна остеопороза  
- ниво на ревматоиден фактор: в референтни граници

- имунофенотипизиране на периферна кръв и костен мозък: проведенят анализ показва констелация, характерна за лимфом с големи гранулирани лимфоцити /CD 2+, CD 3+, CD 8+, CD 16+, CD 57+/ (4). Така при описаният болен имунофенотипизирането ни позволи да ревизираме първоначалната диагноза.

При посоченият пациент № 2, от физикалният статус и проведените образни изследвания, съществуват данни за генерализирана лимфаденомегалия, хепатомегалия и менинголевкемия. От хемограма и лумбален пунктат- 51% от клетките бяха лимфоцити с морфологични белези на атипизъм.

Допълнително проведенят флоуцитометричен анализ на периферна кръв и ликвор установи клон експресиращ антигенни маркери /CD3+, CD 4+, CD 5+, CD 45+/. Описаната констелация би могла да се установи при Т- пролимфоцитна левкемия (5).

## АНТИМИКОТИЧНА ПРОФИЛАКТИКА И ТЕРАПИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОСТРА ЛЕВКЕМИЯ

В. Славчева, А. Антонов, Р. Велков\*, Н. Цветков  
Клиника по Хематология  
\*Микробиологична лаборатория  
МБАЛ - Плевен

### ANTIMYCOTIC PREVENTION AND THERAPY IN PATIENS WITH ACUTE LEUKEMIA

V. Slavcheva, A. Antonov, R. Velkov\*, N. Tzvetkov  
Clinic of Hematology  
\*Microbiology - Pleven

#### ABSTRACT

Heavy mycotic infection very often can be fatal for patients treated with immunosuppressive and antineoplastic therapy. Fluconazol /Diflukan/ is an acceptable and good antimycotic agent against Candida, Aspergillus and Fusarium and has a relative lack of toxicity /5/. Based on the data and recommendations accepted at the International Conference for treatment and prevention of severe candidous infection, which took place in Harbor in April 1995, we used fluconazol prevently on patients with acute leukemia in the period of neutropenia and on patients with symptoms of cadida.

**Key words:** neutropenia, diflukan, candida

\* увреден клетъчно-медиран имунитет  
\* продължителна неутропения

Фунгалните инфекции се изявяват като локална и десиминирана форма и могат да протекат остро или хронично /2/.

Клинична изява на микотичните инфекции при пациенти с остра левкемия /4/.

Клинични белези	Причинител
неспещифични	
фебрилитет, неповлияващ се от антибиотици	всяка гъба (най-често десиминирана Candida или Aspergillus )
в областта на главата и шията	
лицеви болки едностранно	-
оток на лицето	Aspergillus
проптоза	Fusarium
синуит	Mucoralli
епистаксис	-
дисфония	Candida, Aspergillus

## Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers)

Publisher: Peytchinski Publishing

ISSN: 1312-773X (Online)

Issue: [2018, vol. 24, issue3](#)

Subject Area: **Medicine**

-








DOI: [10.5272/jimab.2018243.2085](https://doi.org/10.5272/jimab.2018243.2085)

Published online: 09 July 2018

### Original article

*J of IMAB*. 2018 Jul-Sep;24(3):2085-2090

#### EVALUATION OF THE CORRELATION BETWEEN JAK2V617F, LEUCOCYTOSIS AND THROMBOGENIC RISK IN PATIENTS WITH POLYCYTHEMIA VERA AND ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA

[Antonio Antonov](#)<sup>1</sup>   , [Liana Gercheva](#)<sup>1</sup> , [Nadezhda Stefanova](#)<sup>2</sup> , [Maria Tzaneva](#)<sup>3</sup> , [Trifon Chervenkov](#)<sup>4</sup> 

1) *Clinic of Haematology, University Hospital St. Marina, Medical University, Varna, Bulgaria.*

2) *Department of General and Clinical Pathology, Faculty of Medicine, Medical University, Varna, Bulgaria.*

3) *Department of Preclinical and Clinical Sciences, Faculty of Pharmacy, Medical University, Varna, Bulgaria.*

4) *Clinical sciences, Department of Medical Genetics, Faculty of Pharmacy, Medical University, Varna, Bulgaria.*

#### ABSTRACT:

Thrombotic events (TE) are the most common, debilitating and fatal complications in Polycythemia Vera (PV) and Essential Thrombocythemia (ET). Approximately 20% of patients have experienced TE at the time of diagnosis. The subsequent cumulative incidence of non-fatal thrombosis is 3.8 incidents/100 patients / year [1, 2]. The risk stratification divides patients by age and a history of thrombosis. There is controversy in the literature about the impact of JAK2 V617F allele burden and changes in peripheral blood counts on the TE frequency.

**Aim:** The aim of this study is to evaluate the influence of JAK2 V617F allele burden and changes in leukocyte count on the development of thrombotic events in patients with PV and ET.

**Methods:** We performed a retrospective analysis of the data of 96 patients with PV and 43 patients with ET diagnosed according to the WHO criteria. JAK2 mutational burden was determined by RealTime-PCR. The statistical analysis was performed with SPSS 19.0 software.

**Results:** In the group of PV patients, thrombotic events were recorded in 46 patients. We did not find a correlation between higher levels of JAK2 V617F allele burden and frequency of TE. Clinically, patients with a higher mutational burden had more pronounced splenomegaly. There was no correlation between leukocytosis at the diagnosis and the number of TE, but there was a significant correlation between leukocytosis and the presence of splenomegaly.

In the group of ET patients (43) we established TE in 13 of them, and 54% were carriers of JAK2 V617F. There was no relationship between the frequency of TE and the increased leukocyte count. Unlike PV patients, the presence of JAK2 V617F $\geq$ 50% was associated with pronounced leukocytosis in the group with ET patients.

**Conclusions:** The JAK2 V617F allele burden and leukocytosis level are prothrombotic, but are not a predetermining factor for thrombosis. The current risk stratification criteria for PV and ET, although common, reflect the complexity of thrombotic complications. Clotting mechanisms are different not only in both diseases but also in different parts of the vascular system. More studies are needed involving the functional state of the vascular system to help differentiate individual arterial and venous thrombotic index for each disease.

**Keywords:** JAK2 V617F mutation, thrombosis, myeloproliferative neoplasm, polycythaemia vera (PV), essential thrombocythaemia (ET), leukocytosis, splenomegaly, risk stratification,

## НАСЛЕДСТВЕНА ТРОМБОФИЛИЯ – ГЕНЕТИЧНИ ДЕФЕКТИ И СКРИНИНГ

К. Ковачева<sup>1</sup> и А. Антонов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Секция „Медицинска генетика“, <sup>2</sup>Клиника по хематология  
УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, Медицински университет – Плевен

## INHERITED THROMBOPHILIA – GENETIC DEFECTS AND SCREENING

K. Kovacheva<sup>1</sup> and A. Antonov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Section of Medical Genetic, <sup>2</sup>Clinic of Haematology  
University Hospital, MBU – Pleven

**Резюме.** Тромбофилията се осъжда като предразположение към формирането на тромби в кръвоносните съдове (тромбоза), свързано с нарушение в хемостазата. Венозните тромбози са често заболяване, засягащи около 1 на 1000 индивиди годишно. Многофакторната природа на това заболяване се илюстрира от наличието често на един или повече предразполагащи генетични и/или средни рискови фактори при пациенти с тромбоза. Най-честите наследствени дефекти за тромбофилия (дефицит на антитромбин, протеин С или протеин S, фактор V Leiden, мутация G20210A в протромбиновия ген) и хиперхомоцистеинемията са установени при поне 40% от пациентите с венозна тромбоза. Общият разпределителен значението на генетичните фактори в патогенезата на наследствената тромбофилия (НТ), както и показанията и диагностичните панели за скрининг за НТ. Честотата като цяло на носителство на генетични дефекти за тромбофилия в общата популация е относително висока – около 10%. Патогенезата на тромбофилията се разглежда като многофакторен модел, при който тромботичната събития се резултат от взаимодействият ген-ген и ген-средни фактори. Клиничните прояви могат да бъдат хетерогенни както по отношение на тежестта, така и по отношение на вида събития (венозна тромбоза или усложнения на бременността). Предвид на това критерията за скрининг за наследствена тромбофилия не трябва да бъдат много строги. Сигурността на пациентите с риск от тромботични събития позволява прилагането на индивидуален подход за лечение. По този начин генотипът на индивида може да се превърне в определящ фактор при изридането на терапията в първичната и вторичната профилактика, прилагана при откритите носители.

**Ключови думи:** наследствена тромбофилия, генетични дефекти, скрининг

**Summary.** Thrombophilia can be defined as a predisposition to form clots inappropriately. Venous thrombosis is a common disease annually affecting 1 per 1000 individuals. The multifactorial nature of the disease is illustrated by the frequent identification of one or more predisposing genetic and/or environmental risk factors in thrombosis patients. The most common inherited thrombotic defects (deficiency of antithrombin, protein C or protein S, factor V Leiden, prothrombin G20210A) and mild hyperhomocysteinemia are diagnosed in at least 40% of venous thrombosis patients. This review focuses on the importance of genetic factors in the pathogenesis of inherited thrombophilia, the indications and diagnostic panel for screening. The overall prevalence of thrombotic defects in general population is near 10%. Inherited thrombophilia is now viewed as a multifactorial model, the clinical events are results of gene-gene and gene-environmental interactions, the clinical manifestations can be heterogeneous as regards severity as well as type of events (venous thrombosis or obstetric complication). Therefore, the criteria for screening affected individuals should not be very stringent. The identification of patients at risk for thrombotic event allows application of individual approach in therapy and prevention. The patient genotype could be a main determinant of the features of primary and secondary prophylaxis used in affected individuals.

**Key words:** inherited thrombophilia, genetic defects, screening

## ХРОНИЧНА МИЕЛОИДНА ЛЕВКЕМИЯ: ДИНАМИКА НА ЦИТОГЕНЕТИЧНИТЕ ПРОМЕНИ В ЗАВИСИМОСТ ОТ ПРИЛАГАНОТО ЛЕЧЕНИЕ

С. Ангелова<sup>1</sup>, К. Добрев<sup>2</sup>, Л. Герчева<sup>3</sup>, А. Желязкова<sup>3</sup>, А. Антонов<sup>2</sup>, В. Марева<sup>2</sup>,  
Г. Балаценко<sup>4</sup>, К. Ковачева<sup>2</sup>, Н. Цветков<sup>2</sup> и М. Симеонова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>УМБАЛ – Плевен, МДЛ по медицинска генетика; <sup>2</sup>УМБАЛ – Плевен, Клиника по хематология;

<sup>3</sup>УМБАЛ "Света Марина" – Варна, Клиника по хематология;

<sup>4</sup>Национален център по хематология и трансфузиология – София

## CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: DYNAMICS OF THE CYTOGENETIC CHANGES DEPENDING ON THE THERAPY

S. Angelova<sup>1</sup>, K. Dobrev<sup>2</sup>, L. Gercheva<sup>3</sup>, A. Zheliazkova<sup>3</sup>, A. Antonov<sup>2</sup>, V. Mareva<sup>2</sup>, G. Balatzenko<sup>4</sup>,  
K. Kovacheva<sup>2</sup>, N. Tzvetkova<sup>2</sup> and M. Simeonova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University Multidisciplinary Hospital – Pleven, Laboratory of medical Genetics; <sup>2</sup>University Multidisciplinary Hospital – Pleven, Clinic of Haematology; <sup>3</sup>University Multidisciplinary Hospital "St. Marina" – Varna, Clinical of Haematology;

<sup>4</sup>National Center of Clinic and Transfusin Haematology

**Резюме.** Цитогенетичният маркер t(9;22)(q34;q11) е един от основните диагностични критерии при болните с хронична миелоидна левкемия (ХМЛ). Цитогенетиката освен диагностично има и прогностично значение при тези пациенти. Тя служи като независим метод, оценяващ ефекта от прилаганото лечение. Използваната у нас стандартна химиотерапия не довежда до постигане на цитогенетична ремисия. По тази причина повечето болни с ХМЛ в България не се проследяват цитогенетично. Въвеждането на принципино нови терапевтични средства като Interferon и Gleevec налага нов подход за проследяване на промените в кариотипа на болни с ХМЛ. В статията са представени резултатите от цитогенетично проследяване на две групи болни: едната е лекувана със стандартна химиотерапия, а другата - с Interferon. Представена е и една болна, лекувана последователно с Interferon и Gleevec. При нея са правени и молекулярногенетични изследвания. За лекуваните със стандартна химиотерапия цитогенетичното проследяване се оказва малко информативно. За болните, лекувани с Interferon не по-малко от една година, отсъствието на очаквана цитогенетична ремисия е сигнал за пресмисляне на терапевтичния подход. Появата на допълнителни хромозомни аберации в кариотипа на болните, лекувани с Interferon, по време на клинична ремисия е белег за предстояща прогресия на заболяването.

**Summary.** The cytogenetic marker t(9;22)(q34;q11) is one of the basic diagnostic criteria for patients with CML. The cytogenetics has a prognostic in addition to its diagnostic significance and can be used as an independent evaluation method for the efficiency of the applied treatment. The standard chemotherapy in Bulgaria does not lead to cytogenetic remission. For this reason, most of the CML patients are not followed up cytogenetically. The introduction of entirely new treatment medicines as Interferon and Gleevec imposes a new approach to follow up the karyotype changes of CML patients. We present the cytogenetic follow up results of two patient groups; one, treated with standard chemotherapy and another - with Interferon. Also, we present one female patient treated consecutively with Interferon and Gleevec. She was tested by molecular genetic methods, too. The cytogenetic follow up proved to be less informative in patients treated with standard chemotherapy. The absence of expected cytogenetic remission in Interferon treated patients for a period of at least one year is a signal for a reassessment of the treatment approach. The appearance of the additional chromosome aberrations in the karyotype of the Interferon treated patients during their clinical remissions is a feature of the forthcoming disease progression.

**Key words:** leukemia, myeloid, chronic/genetics, drug therapy; piperazines/therapeutic use; pyrimidines/therapeutic use; interferon alpha/therapeutic use (source: MeSH)

## **ФАКТОР V LEIDEN И C677T MTHFR ГЕНЕТИЧНИ ДЕФЕКТИ ЗА ТРОМБОФИЛИЯ, СЪЧЕТАНИ С ХИПЕРФИБРИНОГЕНЕМИЯ, ПЕРСИСТИРАЩ ВИСОК CRP И ЛЕВКОЦИТОЗА У НОВОРОДЕНО С ПЕРИНАТАЛНА ИНФЕКЦИЯ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ**

**А. Вълкова<sup>1</sup>, К. Ковачева<sup>2</sup>, А. Антонов<sup>3</sup>, П. Иванов<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Неонатологично отделение

<sup>2</sup> Сектор „Медицинска генетика“

<sup>3</sup> Хематологична клиника, <sup>4</sup> Сектор „Биохимия“

Медицински Университет – Плевен

**Резюме.** Представя се клиничен случай на новородено с перинатална инфекция, при което въпреки масивната антибиотична терапия и добро общо състояние, се наблюдава хиперфибриногенемия, персистиращ висок CRP и левкоцитоза. Изброените маркери на възпаление и екстравазацията на кръв при корекция на анемичен синдром, насочват към търсене на други възможни причини. Проведеният ДНК-анализ за генетични мутации свързани с тромбозофилия установява носителство на фактор V Leiden и вариант C677T MTHFR.

**Ключови думи:** фактор V Leiden, CRP, хиперфибриногенемия, новородено

### **FACTOR V LEIDEN AND C677T MTHFR THROMBOPHILIC MUTATIONS ASSOCIATED WITH HYPERFIBRINOGENEMIA, PERSISTENT HIGH CRP AND LEUCOCYTOSIS IN NEWBORN BABY WITH PERINATAL INFECTION – A CLINICAL CASE**

**A. Valkova, K. Kovacheva, P. Ivanov**

**Summary.** We present a clinical case of newborn baby with perinatal infection. Despite the solidity antibiotic therapy and good condition of the neonate, we observed hyperfibrinogenemia, persistent high CRP and leucocytosis. These inflammatory markers and the extravasation of blood during correction of anaemic syndrome draw attention to the role of other causal factors. DNA analysis for thrombophilic mutations identifies factor V Leiden and C677T MTHFR variant.

#### **Въведение**

Наследствената тромбозофилия се дефинира като генетично детерминирана склонност към развитие на тромби/тромбемболизъм. Приема се като многофакторен модел, при който тромботичните събития са резултат от взаимодействия между генетични и средови рискови фактори, като перинатална асфиксия, неонатална инфекция,

дехидратация и други.

Честотата на носителство на генетични дефекти за тромбозофилия в общата популация е относително висока – около 10%, но при пациенти със симптоматични тромбози до 18 годишна възраст тя достига до 54% в сравнение с възрастните пациенти, при които се открива в 30% от случаите.

**ХЕМАТОЛОГИЯ****ЛИМФОМИ СЪС СТОМАШНА ЛОКАЛИЗАЦИЯ, В ПРАКТИКАТА НА ХЕМАТОЛОГИЧНА КЛИНИКА- ПЛЕВЕН**

В. Славчева<sup>1</sup>, А. Антонов<sup>1</sup>, А. Велкова<sup>2</sup>, Н. Цветков<sup>1</sup>, Т. Делийски<sup>3</sup>, Р. Стоянов<sup>3</sup>, Д. Методиев<sup>3</sup>

Клиника по Хематология<sup>1</sup> – МБАЛ- ЕАД, Плевен, Катедра социална медицина и здравеопазване<sup>2</sup> - ВМИ, Плевен, Онкохирургична клиника<sup>3</sup> МБАЛ- ЕАД, Плевен

**РЕЗЮМЕ**

През последните години се възприеха промени по отношение на терапевтичното поведение и клинично- топографските стадиращи системи (Ann Arbor и Musshoff), при болни с лимфоми със стомашна локализация (MALT, Large cell - B lymphoma).

Целта на проучването е сравняване преживяемостта на пациентите с диагноза лимфом със стомашна локализация, провели химиотерапия с предшествуваща стомашна резекция (Billroth I или Billroth II) спрямо групата болни провели самостоятелна химиотерапия.

Представени са резултатите от лечението на 20 болни с диагноза лимфом със стомашна локализация, от които 12 оперирани, и 8 неоперирани. Всички обхванати пациенти са провели химиотерапия. Диагнозата и стадирането са осъществени въз основа на фиброгастроскопия с биопсия, имунохистохимия, ендоскопска ултрасонография, ехография, компютърна томография. За определяне на едногодишната преживяемост е приложен метода на Kaplan- Meier, а резултатите са сравнени чрез Log Rank test.

**Резултати:** вероятността за преживяване на първата година след поставяне на диагнозата е  $11,25 \pm 1,02$  месеца, за групата оперирани болни, и  $11,29 \pm 0,66$  месеца за пациенти провели самостоятелна химиотерапия. Не се установиха съществени различия в преживяемостта на двете групи болни.

*Ключови думи:* лимфом, биопсия, преживяемост.

**SUMMARY**

In recent years, changes in the attitude towards the therapeutical behaviour and the clinic and topographical staging systems (Ann Arbor and Musshoff) with patients with lymphomas localized in the stomach (MALT, Large cell- B lymphoma), have been conceived.

The aim of study is to compare the survival ratio of the patients with the diagnosis of gastric lymphoma who have undergone chemotherapy after gastric resection (Billroth I or Billroth II) to the group of patients who have undergone chemotherapy only.

The results of the treatment of twenty patients with the diagnosis gastric lymphomas are presented of 12 have been operated and 8 have not. All the patients have undergone chemotherapy. The diagnosis and the staging have been carried out by means of fibrogastroscopy with biopsy, immunohistochemistry, endoscopic ultrasonography, ultrasonography. To determine the survival ratio the Kaplan-Meier method is applied and the results are compared by Log-Rank test.

**Results:** probability during the first year after the diagnosis had been made is  $11,25 \pm 1,02$  months for the patients who have undergone an operation, and  $11,29 \pm 0,66$  months for patients who have undergone chemotherapy only. Significant difference in the survival ratio between the two groups have not been determined.

*Key words:* lymphoma, biopsy, survival.





ORIGINAL ARTICLE *Clinical haemophilia*

## A clinical study assessing the pharmacokinetics, efficacy and safety of AlphaNine<sup>®</sup>, a high-purity factor IX concentrate, in patients with severe haemophilia B

T. LISSITCHKOV,\* M. MATYSIAK,† K. ZAVILSKA,‡ P. ŁAGUNA,† L. GERCHEVA,§  
A. ANTONOV,¶ N. CABRERA,\*\* J. A. AZNAR,\*\* M. K. WOODWARD†† and A. PÁEZ††

\*National Center of Hematology, Sofia, Bulgaria; †Pediatric Hematology and Oncology Department, University Medical School, Warsaw, Poland; ‡Department of Hematology and Internal Medicine, J. Strus Hospital, Poznan, Poland; §Department of Hematology, Sveta Marina University Hospital, Varna, Bulgaria; ¶Department of Hematology, University Hospital, Medical University, Pleven, Bulgaria; \*\*Hemostasis and Thrombosis Unit, Department of Haematology, La Fe University Hospital, Valencia, Spain; and ††Department of Clinical Trials and Pharmacovigilance, Instituto Grifols S.A. Parets del Vallès, Barcelona, Spain

**Summary.** Effective treatment with factor IX (FIX) requires a thorough consideration of the properties of the concentrate to be used as replacement therapy, to date, the only available treatment for haemophilia B. The aim of the study was to determine the pharmacokinetics, clinical efficacy and safety in routine clinical use of AlphaNine<sup>®</sup>, a high-purity human FIX concentrate. This open, single-arm, multicentre, non-randomized trial included 25 subjects (age  $\geq 12$ ) with moderate/severe haemophilia B. Pharmacokinetics was assessed at baseline and after a 6-month follow-up. The degree of haemostasis control achieved was evaluated during a 12-month follow-up. Safety was evaluated in terms of tolerance, thrombogenicity, immunogenicity and viral safety. Mean recovery was  $1.01 \pm 0.19$  IU dL<sup>-1</sup> per IU kg<sup>-1</sup> at baseline and  $1.23 \pm 0.34$  IU dL<sup>-1</sup> per IU kg<sup>-1</sup> 6 months later. Terminal half-life was  $34.5 \pm 6.2$  h and  $33.7 \pm 5.4$  h, respectively. Ratios of each parameter

between the two pharmacokinetic studies were all close to 1. A total of 1,576,890 IU AlphaNine<sup>®</sup> were administered in 889 infusions (mean dose per infusion: 1774 IU; 3.2 infusions per month per patient). The main reasons for infusion were mild/moderate bleeding (62.3%) and prophylaxis (20.5% continuous, 15.6% intermittent). Overall, 93.0% of the efficacy assessments were rated as excellent/good and 88.8% of bleedings resolved after the first infusion. Twenty-one adverse events were reported in eight patients, none of which was considered related to the study medication. AlphaNine<sup>®</sup> showed a pharmacokinetic profile in agreement with that of other plasma-derived FIX concentrates and provides safe and clinically effective substitution therapy for patients with haemophilia B.

**Keywords:** AlphaNine<sup>®</sup>; efficacy, factor IX, haemophilia, haemophilia B, pharmacokinetics

ORIGINAL ARTICLE *Clinical haemophilia*

## Head-to-head comparison of the pharmacokinetic profiles of a high-purity factor IX concentrate (AlphaNine®) and a recombinant factor IX (BeneFIX®) in patients with severe haemophilia B

T. LISSITCHKOV,\* M. MATYSIAK,† K. ZAVILSKA,‡ P. LAGUNA,† L. GERCHEVA,§  
A. ANTONOV,¶ A. MORET,\*\* P. CAUNEDO,\*\* J. A. AZNAR,\*\* M. K. WOODWARD†† and  
A. PÁEZ††

\*National Center of Hematology, Sofia, Bulgaria; †Department of Hematology and Oncology, Medical University, Warsaw;

‡Department of Hematology and Internal Medicine, J. Strus Hospital, Poznan, Poland; §Department of Hematology, Sveta

Marina University Hospital, Varna; ¶Department of Hematology, University Hospital, Medical University, Plevan, Bulgaria;

\*\*Department of Hemostasis and Thrombosis, La Fe University Hospital, Valencia; and ††Department of Clinical Trials and

Pharmacovigilance, Instituto Grifols S.A., Parets del Valles, Barcelona, Spain

**Summary.** Head-on comparative studies of factor IX (FIX) concentrates performed under standardized conditions are rarely conducted regardless of being a valuable instrument guiding health care providers towards better informed and cost-effective decisions. This study is an extension of a multicentre study that assessed the efficacy, safety and pharmacokinetics (PK) of AlphaNine® in 25 previously treated patients with severe haemophilia B (FIX:C ≤ 2%). After a washout period ≥ 7 days following the last PK performed with AlphaNine® after a dose of 65–75 IU kg<sup>-1</sup>, an identical PK study was performed with BeneFIX® on 22 of the same patients. Venous blood samples for analysis were taken at baseline and at 0.25, 0.5, 1, 3, 6, 9, 24, 48, 72 and 74 h post infusion. The outcomes of the comparison of the PK parameters were as follows: Mean (±SD) *in vivo* recovery (IVR) was 1.3 ± 0.4 IU dL<sup>-1</sup> per IU kg<sup>-1</sup>

for AlphaNine® and 1.0 ± 0.3 IU dL<sup>-1</sup> per IU kg<sup>-1</sup> for BeneFIX® (*P* < 0.01). Mean terminal half-life, mean residence time, area under the curve, clearance and volume of distribution of BeneFIX® were 36.0 ± 12.8 h, 39.3 ± 13.9 h, 1631 ± 467 IU h dL<sup>-1</sup>, 0.046 ± 0.01 dL kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup> and 1.75 ± 0.52 mL kg<sup>-1</sup> respectively. These values were not significantly different to those observed in AlphaNine®, although BeneFIX® displayed higher than expected IVR values and lower than expected clearance values. In conclusion, AlphaNine® showed a comparable half-life, but an IVR significantly higher than that of BeneFIX®. This dissimilarity may have implications on dosing requirements for on-demand treatment regimes affecting optimal resource allocation.

**Keywords:** AlphaNine®, BeneFIX®, haemophilia B, pharmacokinetics, recombinant factor IX

**NOVANTRONE® ПРИ ОСТРИ ЛЕВКЕМИИ  
И МАЛИГНЕНИ НЕХОДЖКИНОВИ ЛИМФОМИ**Б. ЦВЕТКОВ, Н. ЦВЕТКОВ, КР. ДОБРЕВ, А. АНТОНОВ, В. СЛАВЧЕВА  
КЛИНИКА ПО ХЕМАТОЛОГИЯ, ВИСШ МЕДИЦИНСКИ ИНСТИТУТ, ПЛЕВЕН

Novantrone е синтетичен антрацендион, за който експериментално е установено, че е неспецифичен по отношение на клетъчния цикъл. Той се свързва с ДНК независимо от фазата на клетъчното деление и от наличието или отсъствието на активен метаболизъм. По отношение на хематологичните заболявания най-добре е проучен ефектът му при лечение на остри левкемии и малигнени неходжкинови лимфоми.

Цел на нашата работа е да проучим терапевтичния ефект на Novantrone при болни с остра мислобластна левкемия (ОМЛ) и малигнени неходжкинови лимфоми (НХЛ) като монотерапия и в комбинация с други цитостатици.

## ЧЕСТОТА И СТРУКТУРА НА ХРОМОЗОМНИТЕ АБЕРАЦИИ ПРИ БОЛНИ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕН СИНДРОМ

С. Ангелова<sup>1</sup>, И. Христов<sup>2</sup>, М. Симеонова<sup>3</sup>, А. Антонов<sup>2</sup>, Н. Цветков<sup>2</sup>, В. Николова<sup>4</sup>,  
И. Димова<sup>5</sup>, Г. Балаценко<sup>1</sup> и С. Тошков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Лаборатория по цитогенетика и молекулярна биология, НЦХТ – София

<sup>2</sup>Клиника по хематология, УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ – Плевен

<sup>3</sup>МДЛ по медицинска генетика, УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ – Плевен

<sup>4</sup>Лаборатория по цитопатология, хистопатология, имунология и имунохимия, НЦХТ – София

<sup>5</sup>Катедра по медицинска генетика, Медицински университет – София

## FREQUENCY AND STRUCTURE OF THE CHROMOSOME ABERRATIONS IN PATIENTS WITH MYELODYSPLASTIC SYNDROME

S. Angelova<sup>1</sup>, I. Christov<sup>2</sup>, M. Simeonova<sup>3</sup>, A. Antonov<sup>2</sup>, N. Tsvetkov<sup>2</sup>, V. Nikolova<sup>4</sup>,  
I. Dimova<sup>5</sup>, G. Balatzenko<sup>1</sup> and St. Toshkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Cytogenetics and Molecular Biology, NCHT – Sofia

<sup>2</sup>Clinic of Hematology, University Hospital – Pleven

<sup>3</sup>Laboratory of Medical Genetics, University Hospital – Pleven

<sup>4</sup>Department of Cytopathology, Histopathology and Immunology, NCHT – Sofia

<sup>5</sup>Department of Medical Genetics, Medical University – Sofia

**Резюме.** Целта на изследването е да се определи цитогенетичният профил на хромозомните аберации (ХА) при миелодиспластичния синдром (МДС) и да се направи пилотно проучване за разкриваемостта на една от най-честите аберации (-5/5q-) чрез използване на флуоресцентна *in situ* хибридизация (FISH). Съобщаваме за 48 новодиагностицирани болни с МДС, които анализирахме успешно със стандартни цитогенетични методи, и за 10 болни с МДС, с неуспешен цитогенетичен анализ, при които приложихме FISH с локус-специфични проби за разкриване на -5/5q- аномалии. Бройни и структурни ХА открихме при 18 от 48 (37,6%) от болните със сполучлив цитогенетичен анализ. Най-честите хромозомни аномалии при пациентите с МДС бяха пълна или частична загуба на 5-а и 7-а хромозома и тризомия 8, които установихме при 66,7% от абераантните кариотипи. С използване на FISH техниката открихме -5/5q- при 3-ма от 10-те (30%) болни с неуспешен цитогенетичен анализ. Прилагането на FISH увеличи разкриваемостта на -5/5q- при болните с МДС от 14,6% с конвенционалната цитогенетика до 17,2% с двете техники. Смятаме за уместно при диагностицирането и проследяването на болните с МДС да бъдат прилагани съчетано рутинна цитогенетика и FISH анализ.

**Ключови думи:** миелодиспластичен синдром, хромозомни аберации

**Summary.** The aim of our investigation was to define the cytogenetic profile of the chromosome aberrations (CA) in MDS patients and to perform a pilot examination of the possibility of detecting the most common aberrations (-5/5q-), using fluorescence *in situ* hybridization (FISH). We applied conventional cytogenetic methods in 48 newly diagnosed MDS patients. In addition, we examined 10 other MDS patients with unsuccessful cytogenetic analysis, using FISH technique for detecting -5/5q- aberrations. We found numerical and structural CA in 18 out of 48 (37,6%) patients, using cytogenetic analysis. Full or partial loss of the 5<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> chromosome and trisomy 8 were the most common CA in MDS patients, that we found in 66,7% out of the abnormal karyotypes. We detected -5/5q- aberrations, using FISH, in 3 out of 10 (30%) patients with unsuccessful cytogenetic analysis. The application of FISH significantly increased the detection of -5/5q- aberrations in MDS patients from 14, 6% by conventional cytogenetic methods to 17,2% by both methods applied together. Combination of conventional cytogenetic method with FISH analysis appears to be useful for detection of CA in patients with MDS.

**Key words:** myelodysplastic syndrome, chromosome aberrations

ГЕНЕТИЧНИ ДЕФЕКТИ ЗА ТРОМБОФИЛИЯ И РИСК  
ОТ ТРОМБОТИЧНИ УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ЕСЕНЦИАЛНА  
ТРОМБОЦИТЕМИЯ И ПОЛИЦИТЕМИЯ ВЕРА  
II ЧАСТ. ПРИНОС НА ГЕНЕТИЧНИТЕ ДЕФЕКТИ ЗА ТРОМБОФИЛИЯ КЪМ РИСКА  
ОТ ТРОМБОТИЧНИ УСЛОЖНЕНИЯ

А. Антонов<sup>1</sup>, К. Ковачева<sup>2</sup>, П. Иванов<sup>3</sup>, Н. Цветков<sup>1</sup>, Р. Комса-Пенкова<sup>3</sup>, В. Славчева<sup>1</sup>,  
Л. Богданов<sup>1</sup>, И. Христов<sup>1</sup>, А. Каменова<sup>3</sup> и И. Иванов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Клиника по хематология, <sup>2</sup>Секция „Медицинска генетика“, <sup>3</sup>Секция „Биохимия“  
УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, Медицински университет – Плевен

GENETIC THROMBOPHILIC DEFECTS AND RISK OF THROMBOTIC  
COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA  
AND POLYCYTHEMIA VERA  
PART II. CONTRIBUTION OF THE GENETIC THROMBOPHILIC DEFECTS  
TO THE THROMBOTIC RISK

A. Antonov<sup>1</sup>, K. Kovacheva<sup>2</sup>, P. Ivanov<sup>3</sup>, N. Tsvetkov<sup>1</sup>, R. Komsa-Penkova<sup>3</sup>, V. Slavcheva<sup>1</sup>,  
L. Bogdanov<sup>1</sup>, I. Hristov<sup>1</sup>, A. Kamenova<sup>3</sup> and I. Ivanov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Hematology, <sup>2</sup>Section of Medical Genetics, <sup>3</sup>Section of Biochemistry  
University Hospital, MU – Pleven

**Резюме.** Тромбозите са едни от най-сериозните усложнения в клиничното протичане на есенциалната тромبوцитемия (ЕТ) и полицитемия вера (ПВ). За да оценим значението на наследствената тромбофилия (НТ) за повишаване на тромботичния риск, проспективно изследвахме честотата на носителство на генетични дефекти при 42-ма пациенти с ЕТ и ПВ и различни клинични прояви и усложнения. Изследваните генетични маркери бяха: фактор V Leiden, мутация в протромбиновия ген – PR G20210A, мутация в гена на ензима метилентетрахидрофолат редуктаза – MTHFR C677T, и полиморфизъм – алел P1A2 в гена на тромботичния гликопротеинов рецептор IIb/IIIa – P1A2/GP1IIa. PR показва висока честота сред пациенти с ЕТ (20%), от тях 50% имаха тромботични прояви (ТП). Мутацията MTHFR C677T демонстрира асоциация с тромбози главно в комбинация с P1A2/GP1IIa. Честотата на ТП сред носителите на MTHFR C677T е 75%, в сравнение с 41% при неносителите (OR – 4.33). Носителството на P1A2/GP1IIa е 6 пъти по-често при пациентите с ТП, в сравнение с асимптомни (p – 0.06; OR – 5.71). Като цяло то е свързано със 7 пъти по-висок риск от тромбози (p – 0.04; OR – 7.22), особено изразен при ПВ (OR – 8.40). Двойното носителство се среща с по-висока честота сред пациентите с ТП (20.8%, OR – 4.47), отколкото при асимптомните пациенти (5.6%) и е свързано с до 7 пъти по-висок риск от развитие на тромбози (83% от тях имат ТП срещу 41% при пациентите неносители на дефекти; OR – 7.22), особено при ЕТ. Данните като цяло показваха, че НТ се асоциира с тромбози (p – 0.004 OR – 4.17), като наличието на поне един генетичен дефект е свързано с около 4 пъти по-висок риск от тромбози при пациенти носители (75%, p – 0.05, OR – 4.33), в сравнение с неносителите (41%).

**Ключови думи:** наследствена тромбофилия, генетични дефекти за тромбофилия, тромбози, есенциална тромبوцитемия, полицитемия вера

**Summary.** Thromboses are the most serious complications in clinical course of essential thrombocythemia (ET) and polycythemia vera (PV). To evaluate the contribution of inherited thrombophilia (IT) to the thrombotic risk, we investigated the prevalence of genetic thrombophilic defects in a prospective study of 42 patients with ET and PV with different clinical complications. The examined genetic markers were: factor V Leiden, prothrombin (PR) G20210A, MTHFR C677T and P1A2/GP1IIa. The mutation PR G20210A presented a higher prevalence in

ORIGINAL ARTICLE *Treatment*

## Pharmacokinetic study of a high-purity factor IX concentrate (Factor IX Grifols®) with a 6-month follow up in previously treated patients with severe haemophilia B

J. A. AZNAR,\* N. CABRERA,\* M. MATYSIAK,† K. ZAWILSKA,‡ L. GERCHEVA,§ A. ANTONOV,¶ M. MONTAÑÉS,\*\* A. M. PÁEZ\*\* and T. LISSITCHKOV††

\*Hospital Universitario La Fe, Unidad de Coagulopatías Congénitas, Valencia, Spain; †Pediatric Hematology and Oncology Department, University Medical School, Warsaw, Poland; ‡Department of Internal Medicine and Hematology, J. Strusia Hospital, Poznan, Poland; §Department of Hematology, Sveta Marina University Hospital, Varna, Bulgaria; ¶Department of Hematology, University Hospital, Medical University, Pleven, Bulgaria; \*\*Department of Clinical Trials and Pharmacovigilance, Instituto Grifols S.A, Parets del Valles, Barcelona, Spain; and ††National Center of Hematology, Sofia, Bulgaria

**Summary.** Optimal replacement treatment in haemophilia B patients requires a good understanding of the pharmacokinetics of factor IX (FIX). The aim of this study was to compare the pharmacokinetic profile of Factor IX Grifols®, a highly purified human FIX concentrate with two specific pathogen inactivation/removal steps, to that of available FIX preparations. The study was an open, non-randomized trial including 25 male subjects older than 12 years of age with severe haemophilia B. Pharmacokinetic profile of the FIX preparation regularly used by the subjects was determined as control. Pharmacokinetic profile of Factor IX Grifols® was determined twice, one 7–15 days after control assessment and second after a 6 months period had elapsed. Results showed that all products had peak plasma levels of FIX:C within 30 min. Mean recovery was  $1.3 \pm 0.3$  IU dL<sup>-1</sup> per IU kg<sup>-1</sup> for Factor IX

Grifols® and  $1.0 \pm 0.3$  IU dL<sup>-1</sup> per IU kg<sup>-1</sup> for control products ( $P < 0.001$ ). The mean terminal half-life ( $t_{1/2}$ ) for Factor IX Grifols® was 26.7 h and 26.8 h for control product. Pharmacokinetic parameters after 6 months of treatment with Factor IX Grifols® did not statistically differ from the parameters obtained with the first infusion. There were no adverse events related to Factor IX Grifols® for the duration of the study. In conclusion, Factor IX Grifols® has adequate pharmacokinetic properties comparable to the control plasma-derived FIX and these parameters remain stable after 6 months of treatment. Factor IX Grifols® can be an effective and safe plasma-derived FIX concentrate for replacement therapy in haemophilia B patients.

**Keywords:** factor IX, factor IX Grifols®, Grifols, haemophilia, haemophilia B, pharmacokinetics

**СЛУЧАЙ НА ЕКСТРАМЕДУЛАРЕН ПЛАЗМОЦИТОМ НА ЦНС ПРИ ЖЕНА НА 29 Г.,  
ПРОГРЕСИРАЛ ДО МНОЖЕСТВЕН МИЕЛОМ С ФАТАЛЕН ИЗХОД**

*M. Ефраим, А. Антонов, И. Мичева, Вл. Геров и Л. Герчева*

**A CASE OF EXTRAMEDULLARY PLASMOCYTOMA OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM  
AFFECTING (CONCERNING) A WOMAN AT THE AGE OF 29 THAT PROGRESSED TO  
MULTIPLE MYELOMA WITH FATAL END.**

*M. Efraym, A. Antonov, I. Micheva, V. Gerov, L. Gercheva*

**Резюме.** Представя се рядък случай на екстрамедуларен плазмоцитом при пациентка на 29г., дебютирал с оплаквания от главоболие предимно с челна локализация, диплопия и отслабване на зрението. Намерени са 2 туморни маси в главния мозък, а последваща двуетапна неврохирургична интервенция ги отстранява тотално. Хистологичният резултат е плазмоцитом. Постоперативно е осъществен пълен панел от изследвания, които изключват мултиплен миелом. Проведена е краниална лъчетерапия с ООД 50 Gy. Два месеца по-късно е установена прогресия на заболяването в множествен миелом, със затегнат ход, лош ефект от проведената химиотерапия и фатален изход.

**Ключови думи:** мултиплен миелом, плазмоцитом, парапротеин, остеолитични лезии

**Summary.** We present a rare case concerning a woman at the age of 29 with complaints of headache in the front side of her head and diplopia with reduction in her visualization is presented. Two tumor masses in her brain were found. It was decided that these tumor masses had to be operated totally after a consultation with the neurosurgery department. The histological result was plasmocytoma. After numerous tests, the patient was diagnosed as extramedullary plasmocytoma. The treatment included craniospinal radiotherapy with dose of 50Gy. Two months later progression of the disease to multiple myeloma was found and chemotherapy was commenced. During the treatment we lost our patient.

**Key words:** multiple myeloma, plasmocytoma, paraprotein, osteolytic lessions

**КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА ТЕЖКА ТРОПИЧЕСКА  
МАЛАРИЯ, УСЛОЖНЕНА С ОСТРА БЪБРЕЧНА  
НЕДОСТАТЪЧНОСТ И ХЕМОЛИТИЧНА АНЕМИЯ**

**Диана Радкова<sup>1</sup>, Калина Стоянова<sup>1</sup>, Татяна Цветкова<sup>1</sup>, Антонио Антонов<sup>2</sup>,  
Стоян Павлов<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Медицински университет - Варна, <sup>2</sup>УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна*

**A CASE-REPORT OF SEVERE TROPICAL MALARIA  
COMPLICATED WITH ACUTE RENAL FAILURE  
AND HEMOLYTIC ANAEMIA**

**Diana Radkova<sup>1</sup>, Kalina Stoyanova<sup>1</sup>, Tatjana Tsvetkova<sup>1</sup>, Antonio Antonov<sup>2</sup>,  
Stojan Pavlov<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Medical University of Varna*

*<sup>2</sup>University Hospital for Active Treatment “Sv. Marina” - Varna*

**РЕЗЮМЕ**

Маларията е една от най-разпространените тропически паразитни болести в света. У нас заболяването се среща като вносна форма сред български или чужди граждани, посетили райони с ендемично разпространение.

Целта на настоящото проучване е да се представи клиничен случай на вносна тежка тропическа малария, усложнена с бъбречна недостатъчност и хемолитична анемия у 45-годишен мъж, хоспитализиран в УМБАЛ „Света Марина“, гр. Варна. Проследени са анамнезата, клиничният ход на заболяването и лечението на пациента.

**Ключови думи:** малария, бъбречна недостатъчност, анемия

**ABSTRACT**

Malaria is one of the most popular tropical parasitic diseases in the world. In our country, the disease occurs as a deposit form in bulgarian or foreign citizens, visited areas with endemic distribution.

The purpose of this study is to present a clinical case of an import severe tropical malaria, complicated by renal failure and hemolytic anaemia in 45-year-old man, hospitalized in University Hospital “St. Marina” Varna. We describe the clinical features, outcome and treatment of the disease.

**Keywords:** malaria, renal failure, anaemia

## Студова аглутининна болест (САБ) - Какво? Как? И може би Защо?

А. Антонов

УМБАЛ "Света Марина" - Плевен, Клиника по Хематология

## Cold agglutinin disease /CAD/ - What? How? and maybe Why?

A. Antonov

UMBAL "Saint Marina" Pleven, Department of Hematology

### **Резюме**

Студова аглутининна болест (САБ) е рядко, придобито костномозъчно клонално В-лимфопрлиферативно заболяване. Патологичния клон синтезира антиеритроцитни автоантитела с температурен оптимум на свързване под телесната температура, наречени студови аглутинини (СА). Най-често студовите аглутинини са имуноглобулини от клас IgM карра. При ниска околна температура те се свързват с еритроцитите като формират агрегати и активират класическата каскада на комплемента. Това води до разрушаване на еритроцитите предимно екстраваскуларно в черен дроб и развитие на автоимунна хемолитична анемия (АИХА). Клиничното представяне показва студово провокирани исхемични промени на откритите части на тялото и симптоми на студова автоимунна хемолитична анемия (САИХА). При студовоаглутининен синдром (САС) има клинично изявено друго основно заболяване, в хода на което се образуват СА и се развива вторична САИХА. Терапията е патогенетична и таргетира В-клетъчния клон или системата на комплемента. При САС правилното лечение на подлежащото заболяване повлиява и САИХА. Кортикостероидната терапия не е достатъчно ефективна. Представен е случай на пациент със САБ и са обсъдени някои практически насоки за диагноза и лечение на заболяването.

**Ключови думи:** студова аглутининна болест, студовоаглутининен синдром, студови аглутинини

## A Case of Hepatosplenic $\gamma/\delta$ T-Cell Lymphoma Debuting With Massive Hemoptysis.

A. I Antonov

Medical University of Varna, St. Marina University Hospital, Varna, Bulgaria,  
Department of Clinical Hematology  
St. Marina University Hospital, Plevен, Bulgaria,  
Department of Clinical Hematology

**Key words:** Hepatosplenic  $\gamma/\delta$  (gamma/delta) T-cell lymphoma, hemoptysis, bronchial arteriography, embolization

### **Summary**

Hepatosplenic  $\gamma/\delta$  T-cell lymphoma (HSTL) is a very rare, aggressive extranodal lymphoma affecting mainly the young adults. Clinically, it is presented with a symptomatic hepatosplenomegaly and systemic symptoms but without lymphadenopathy. The diagnosis is confirmed after a careful evaluation of the bone marrow and liver biopsies or, in some cases, after diagnostic splenectomy. Overall survival is short regardless of chemotherapy regimens applied including autologous stem cell transplantation. We introduce a case of  $\gamma/\delta$  HSTL presented with a massive pulmonary hemoptysis requiring bronchial artery embolization.

## МОЛЕКУЛЯРЕН КОНТРОЛ НА ЛЕЧЕНИЕТО С ИМАТИНИВ ПРИ БОЛНИ С ХРОНИЧНА МИЕЛОИДНА ЛЕВКЕМИЯ

Г. Балаценко<sup>1</sup>, М. Генова<sup>1</sup>, В. Христчев<sup>1</sup>, А. Лилова<sup>1</sup>, Г. Михайлов<sup>1</sup>, Ж. Грудева-Попова<sup>2</sup>,  
К. Александрова<sup>3</sup>, А. Антонов<sup>4</sup> и И. Мичева<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Национална специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания – София

<sup>2</sup>Клиника по онкология и хематология, УМБАЛ "Св. Георги" – Пловдив

<sup>3</sup>Хематологична клиника, УМБАЛ "Александровска" – София

<sup>4</sup>Клиника по хематология, МБАЛ – Плевен

<sup>5</sup>Клиника по хематология, УМБАЛ "Света Марина" – Варна

## MOLECULAR CONTROL OF TREATMENT WITH IMATINIB IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

G. Balatzenko<sup>1</sup>, M. Guenova<sup>1</sup>, V. Hristchev<sup>1</sup>, A. Lilova<sup>1</sup>, G. Mihailov<sup>1</sup>, J. Grudeva-Popova<sup>2</sup>,  
K. Alexandrova<sup>3</sup>, A. Antonov<sup>4</sup> and I. Micheva<sup>5</sup>

<sup>1</sup>National Specialized Hospital for Active Treatment of hematologic diseases – Sofia

<sup>2</sup>Department of Oncology and Hematology, University Hospital "St. George" – Plovdiv

<sup>3</sup>Hematology Clinic, UMHAT "Alexandrovska" – Sofia

<sup>4</sup>Department of Haematology, University Hospital – Pleven

<sup>5</sup>Department of Haematology, University Hospital "St. Marina" – Varna

**Резюме.** Количественото изследване на BCR-ABL транскриптите широко се използва за оценка на терапевтичния отговор при хронична миелоидна левкемия (ХМЛ). Тъй като в нашата страна липсват проучвания в тази насока, ние изследвахме нивото на BCR-ABL при 93 пациенти (43 жени; 50 мъже) в различни стадии на ХМЛ, по време на лечение с Imatinib (IM) като втора линия на лечение, както и в пробите от 10 болни в хронична фаза (ХФ), взети към момента на диагнозата. Наличието и количеството на BCR-ABL беше определено чрез двуетапна (δ) RT-PCR и количествена (κ) RT-PCR. Чрез δ-RT-PCR бяха обособени 2 групи болни: (I) с отчетлива редукция на BCR-ABL, вкл. негативирването им ( $n = 56$ ; 60,2%); (II) без какъвто и да е молекулярен отговор (МО) ( $n = 37$ ; 39,8%), вкл. и 8 (8,6%) с бластна криза (БК). Чрез κ-RT-PCR нивото на BCR-ABL/ABL в контролната група с ХФ преди лечение показа  $71.2 \pm 23.2\%$ . В I група BCR-ABL/ABL беше значително по-ниско ( $0.58 \pm 1.2\%$ ), като при 31 (33,3%) бяха намерени нива  $\leq 0.1\%$  [голям МО (ГМО)], при 5 (5,4%) отсъствие на BCR-ABL и по 2-та метода [тълен МО (ТМО)], а при 21 – редукция на BCR-ABL/ABL между 5.0 и 0.22%. Преди 18-ия месец, МО беше намерен при 7/37 (18,9%) болни, докато след 18-ия – при 29/56 (51,8%), вкл. и 5 с ПМО ( $p = 0.002$ ). Във II група BCR-ABL/ABL при БК бяха значително по-високи спрямо ХФ ( $102.6 \pm 10.3\%$  срещу  $71.2 \pm 23.2\%$ ), докато при хематологичен и/или цитогенетичен отговор – по-ниски ( $30.0 \pm 15,6\%$ ). В заключение, резултатите от нашето проучване в съответствие с утвърждаването на ГМО като прогностичен фактор, корелиращ с извънредно нисък риск от прогресия на ХМЛ, определят молекулярния мониторинг като ключов елемент от оптимизирането на терапевтичното поведение.

**Ключови думи:** хронична миелоидна левкемия, BCR-ABL, Imatinib mesylate, количествена PCR, молекулярен отговор, минимална резидуална болест

**Summary.** Quantitative assessment of BCR-ABL transcripts is a common approach for therapeutic response monitoring in chronic myeloid leukemia (CML). In our country, evaluation of the clinical relevance has not been conducted so far. Therefore, we analysed 93 CML patients (pts) (43 females; 50 males) at different disease stages, at different time-points during the treatment with Imatinib (IM) as a second-line therapy. A control group



## РЕЗУЛТАТИ ОТ ПРИЛОЖЕНИЕТО НА АВТОЛОЖНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ НА СТВОЛОВИ КЛЕТКИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МУЛТИПЛЕН МИЕЛОМ В КЛИНИКАТА ПО ХЕМАТОЛОГИЯ НА УМБАЛ „СВЕТА МАРИНА“ ВАРНА

*И. Мичева<sup>1</sup>, В. Геров<sup>1</sup>, С. Димитрова<sup>2</sup>, Я. Петров<sup>1</sup>, А. Антонов<sup>1</sup>, Т. Червенков<sup>2</sup>, И. Резник<sup>2</sup>*

*1 – Клиника по хематология, УМБАЛ „Света Марина“ – Варна, Медицински университет – Варна, България*

*2 – Лаборатория по клинична имунология, УМБАЛ „Света Марина“ – Варна, Медицински университет – Варна, България*

## OUTCOME AFTER AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA AT THE HEMATOLOGY CLINIC OF UMHAТ “SVETA MARINA” VARNA

*I. Micheva<sup>1</sup>, V. Gerov<sup>1</sup>, S. Dimitrova<sup>2</sup>, Ya. Petrov<sup>1</sup>, A. Antonov<sup>1</sup>, T. Chervenkov<sup>2</sup>, I. Reznik<sup>2</sup>*

*1 – Clinic of hematology, UMHAТ “Sveta Marina” Varna, Medical University Varna, Bulgaria*

*2 – Laboratory of clinical immunology, UMHAТ “Sveta Marina” Varna, Medical University Varna, Bulgaria*

### **Резюме.**

**Въведение:** Автоложната стволово-клетъчна трансплантация (ASCT) е стандарт в лечението на възрастни пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом (ММ).

**Цел:** Да се анализира ретроспективно отговорът, общата преживяемост (OS) и преживяемостта без прогресия (PFS) при пациенти с ММ след проведена ASCT в отделението по трансплантация към УМБАЛ “Света Марина”, Варна за период от 6 години.

**Материали и пациенти:** За посочения период ASCT е приложена при 48 пациенти с ММ на средна възраст 60.1±7.4 г. (27 мъже на възраст 59.0±7.7 г. и 21 жени на възраст 61.4±7.0 г.). Според ISS в първи клиничен стадий са 8 пациенти, във втори – 18, а в трети – 22. Пред трансплантацията 19 пациенти са постигнали пълен отговор (CR), 6 – много добър парциален отговор (VGPR), 22 – парциален отговор (PR), а един болел е с прогресирано заболяване (PD).

**Резултати:** Кондициониращият режим е Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup>, като при 16,7% от пациентите дозата е редуцирана на 140 mg/m<sup>2</sup> поради бъбречна недостатъчност. Прелети са средно 3,21±1,19x10<sup>9</sup> периферни стволови клетки (CD34+) /kg. Средното време за неутрофилия и тромбоцитно възстановяване е 11±1 и 12±1,8 дни, съответно. След проведената ASCT при 62,5% от пациентите се установява постигнат CR + VGPR. Консолидираща терапия след ASCT е прилагана при 18,8%, поддържаща терапия с bortezomib при 43,8% и поддържаща терапия с lenalidomide при 22,9% от пациентите. При медианата на проследяване 25 месеца, медианата на OS и PFS е 68,2 и 38 месеца, съответно. Медианата на OS е значително удължена при пациенти в първи клиничен стадий в сравнение с тези във втори и трети клиничен стадий (p=0,04) и при пациенти, които постигат CR + VGPR преди и след ASCT спрямо пациентите с PR (p=0,02). Медианата на PFS при пациенти, които постигат CR и VGPR, е значително по-висока в сравнение с пациенти с PR (p=0,0009). Вероятността за постигане на 3,5-годишна преживяемост след ASCT за постигнатите CR + VGPR е 79,4% спрямо 21,8% за пациентите с по-лош терапевтичен отговор (p=0,005).

**Заключение:** Резултатите от това ретроспективно проучване потвърждават ефикасността и безопасността на ASCT при пациенти с ММ. Постигането на CR + VGPR преди ASCT е фактор за удължена OS и PFS.

**Ключови думи:** Автоложна стволово-клетъчна трансплантация, мултиплен миелом, обща преживяемост, свободна от прогресия преживяемост

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

**ЦИТОГЕНЕТИЧНИ АНОМАЛИИ ПРИ ОСТРИ ЛЕВКОЗИ  
И МИЕЛОДИСПЛАЗИИ - ДИАГНОСТИЧНА И ПРОГНОСТИЧНА  
РОЛЯ**

**Св. Ангелова\*, Л. Герчева, Кр. Добрев, А. Рускова,  
М. Симеонова\*, А. Антонов**

Медицински университет - гр. Плевен, Клиника по хематология,

\*Медикогенетичен консултативен център.

*Резюме.* За период от две години са проведени цитогенетични изследвания на 13 болни с първична диагноза миелодиспластичен синдром (MDS) и на 22-ма болни с остра левкемия (AL). Десет от болните с AL (предимно с нелимфобластен вариант) имаха хромозомни аберации. С най-висок процент бяха анеуплоидии, следвани от транслокации и делеции. Осем от 13 пациенти с MDS имаха цитогенетични аномалии, разпределени по честоти в същата последователност, както и при болните с AL. При двама от изследваните цитогенетичната находка беше решаваща за точната диагноза. Обсъждат се диагностичната и прогностичната роля на цитогенетичните изследвания при левкемиите и миелодисплазиите.

*S. Angelova, L. Gercheva, B. Zvetcov, K. Dobrev, A. Ruscova, M. Simeonova, A. Antonov. CYTOGENETIC ABNORMALITIES IN ACUTE LEUKEMIAS AND MYELODYSPLASTIC SYNDROME - DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC ROLE*

*Summary.* Thirteen patients with myelodysplastic syndrome (MDS) and 22 patients with acute leukemias (AL) were studied cytogenetically over a period of 2 years. Ten of the patients with AL (predominantly with non-lymphoblastic leucemia) had chromosome aberrations. The most frequently observed chromosome defects were aneuploidias, followed by translocations and deletions. Eight of the patients with MDS had cytogenetic abnormalities, their frequency being distributed in the same order as in the patients with AL. In two patients the cytogenetic findings had determinant role for diagnosing. The diagnostic and prognostic value of cytogenetic studies in AL and MDS are discussed.

*Key words:* neural tube defects leukemia; myelocytic; acute chromosome aberrations

## РЕДУКЦИЯТА НА БЛАСТНИ КЛЕТКИ В КОСТНИЯ МОЗЪК СЛЕД ИНДУКЦИОННА ХИМИОТЕРАПИЯ КАТО ПРОГНОСТИЧЕН ФАКТОР ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОСТРА МИЕЛОБЛАСТНА ЛЕВКЕМИЯ

В. Славчева<sup>1</sup>, Ц. Луканов<sup>2</sup>, А. Антонов<sup>1</sup>,  
А. Велкова<sup>3</sup>, Н. Цветков<sup>1</sup>, С. Ангелова<sup>4</sup>

### РЕЗЮМЕ

Съществуват редица съобщения за влиянието на неблагоприятните прогностични фактори върху преживяемостта на пациенти с диагноза-остра миелобластна левкемия (ОМЛ).

Целта на проучването беше да се определят основните прогностични фактори, влияещи върху преживяемостта на болните с ОМЛ, въз основа на литературния анализ и да се сравни преживяемостта, като зависима променлива величина от процента на бластни клетки в костния мозък на четиринадесетия ден след проведен първи индукционен курс с полихимиотерапия.

Представени са резултатите от лечението на 31 пациента с различни варианти на ОМЛ. Диагнозата е изградена въз основа на цитохимичен, флоуцитометричен и цитогенетичен анализ на костен мозък. За определяне на средната преживяемост е приложен методът на Kaplan-Meier, резултатите са сравнени чрез Log Rank test.

Средната преживяемост на групата болни с по-малко от 5% бластни клетки в костния мозък на 14-тия ден от първия индукционен курс е  $19,4 \pm 7,66$  месеца, за групата с бласти от 5 до 15% е  $18,5 \pm 2,4$  месеца и  $9,15 \pm 1,13$  месеца – за пациентите с повече от 15% бласти в костния мозък. Установиха се съществени различия в преживяемостта на болните, в зависимост от ранния отговор на проведената химиотерапия.

**Ключови думи:** левкемия, ремисия, преживяемост, химиотерапия.

цитологична (MIC) класификация. Тя допълва създадената през 1976 година Френско-Американско-Британска (FAB) класификация и включва субтипове на ОМЛ: ранен пре-В прекурсор, пре-В клетъчна ОМЛ, В-клетъчна ОМЛ, Т-клетъчна ОМЛ и субтипове на ОМЛ от M0 до M7, бифенотипна и недиференцирана<sup>2</sup>.

През последните години се отделя все по-голямо внимание на факторите, свързани с болестта, между които са: допълнителната експресия на лимфоидни маркери при ОМЛ<sup>3</sup> и абнорменият кариотип. Акцентира се вниманието върху: неблагоприятното прогностично значение на мутации в FLT3 гена, асоциирани с висок процент бласти в костния мозък, повишен риск от релапс и намалена преживяемост<sup>4,5</sup>. Ранният отговор на проведенения първи индукционен курс полихимиотерапия се анализира от някои автори като независим самостоятелен прогностичен фактор, определящ необходимостта от интензификация на индукционните и постремисионни химиотерапевтични режими<sup>6</sup>.

Целта на настоящото проучване беше да се сравни преживяемостта на пациентите с диагноза ОМЛ, в зависимост от процента на бластни клетки в костния мозък на 14-ти ден след първа индукционна химиотерапия и да се определят основните прогностични фактори, въз основа на литературния анализ по проблема.

### Клиничен материал и методи

#### Пациенти

Проведен бе ретроспективен анализ на 31 болни

## ДЕМОГРАФСКИ И КЛИНИЧНИ ФАКТОРИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА ХОЧКИН

В. Славчева<sup>1</sup>, Ц. Луканов<sup>4</sup>, А. Велкова<sup>2</sup>,  
А. Антонов<sup>1</sup>, Р. Начев<sup>3</sup>, Н. Цветков<sup>1</sup>

**Резюме:** Цел на настоящето проучване е да се определи съществуването на зависимост между демографските показатели – пол, възраст и клиничните фактори – хистологичен вариант, стадий на заболяването по *Ann Arbor*, при пациенти с болест на Хочкин. Представени са резултатите на 47 болни с диагноза – болест на Хочкин. Диагнозата и стадирането са осъществени на база на хистологично изследване на лимфен възел, физикален статус, рентгенография на бял гроб, ехография, компютърна томография, трепанобиопсия. Наличието на зависимост между показателите е определено с помощта на анализ на честотни таблици. Приложен е  $\chi^2$  – тест на *Pearson* и *Fisher's Exact Test*. Установихме статистически значима връзка между показателите: възраст и хистологичен вариант на заболяването ( $p=0,004$ ), пол и хистологичен вариант ( $p=0,024$ ), както и между хистологичния вариант и стадий на болестта ( $p=0,01$ ). Нодуларната склероза е по-често срещана при лицата на възраст до 40 години, докато лимфоцитното изчерпване е типично за лицата над 40-годишна възраст. Нодуларната склероза е по-честа при жените. Смесеният клетъчен целуларитет и лимфоцитното изчерпване в 3/4 от случаите засягат мъжете.

**Ключови думи:** Болест на Хочкин, лимфоцитно преобладаване, нодуларна склероза, смесен клетъчен целуларитет, лимфоцитно изчерпване.