

КАРДИОЛОГИЯ & КАРДИОХИРУРГИЯ

Том 7, Број 2, 2024

- Пациентка с транзиторни исхемични атаки и високостепенна стеноза на дясната вътрешна каротидна артерия. Как да предотвратим настъпването на исхемичен мозъчен инсулт? Клиничен случай
- Малигнен перитонеален мезотелиом – епидемиологични, клинични, диагностични, терапевтични и прогностични особености. Диференциалнодиагностични проблеми, с представяне на клиничен случай от практиката
- Рак на маточната шийка, усложнен с инвазия в пикочния мехур – клиничен случай
- Имунотерапия-индуциран пневмонит – клиничен случай
- Исхемичен мозъчен инсулт и последваща флеботромбоза при пациентка с известна тромбофилия – клиничен случай

CARDIOLOGY & CARDIAC SURGERY

Volume 7, Number 2, 2024

- Female patient with transient ischemic attacks and high-grade stenosis of the right internal carotid artery. How to prevent ischemic stroke? Clinical case
- Malignant mesothelioma of the peritoneal cavity – epidemiological, clinical, diagnostic, therapeutic and prognostic features. Case report – a differential diagnostic challenge from our daily practice
- Cervical cancer complicated with bladder invasion – case report
- Immunotherapy-induced pneumonitis – case report
- Ischemic stroke and subsequent phlebothrombosis in a patient with a history of thrombophilia – clinical case



КАРДИОЛОГИЯ & КАРДИОХИРУРГИЯ

Том 7, Број 2 • 2024

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Главен редактор

Проф. Тони Веков

Заместник-главен редактор

Проф. г-р Яна Симова

Научни секретари

Д-р Мартин Христов

Д-р Денис Николов

Членове

Проф. г-р Пламен Божинов (България)

Проф. г-р Николай Райнов (България)

Проф. г-р Петр Видимски (Чехия)

Проф. г-р Жан-Пиер Басан (Франция)

Проф. г-р Франческо Бедони (Италия)

Проф. г-р Збинец Страка (Чехия)

Проф. г-р Луиджи Мартинели (Италия)

Проф. г-р Ладислав Грох (Чехия)

Проф. г-р Жири Витовец (Чехия)

Проф. г-р Веселин Петров (България)

Доц. г-р Димитър Харитонов (България)

Доц. г-р Владимир Корновски (България)

Доц. г-р Анатоли Карашмалков (България)

CARDIOLOGY & CARDIAC SURGERY

Volume 7, Number 2 • 2024

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Prof. Toni Vekov

Deputy editor

Prof. Iana Simova

Scientific Secretaries

Dr. Martin Hristov

Dr. Denis Nikolov

Members

Prof. Plamen Bozhinov (Bulgaria)

Prof. Nikolay Raynov (Bulgaria)

Prof. Petr Widimsky (Czech Republic)

Prof. Jean-Pierre Bassand (France)

Prof. Francesco Bedogni (Italy)

Prof. Zbyněk Straka (Czech Republic)

Prof. Luigi Martinelli (Italy)

Prof. Ladislav Groch (Czech Republic)

Prof. Jiří Vítovec (Czech Republic)

Prof. Veselin Petrov (Bulgaria)

Assoc. Prof. Dimitar Haritonov (Bulgaria)

Assoc. Prof. Vladimir Kornovsky (Bulgaria)

Assoc. Prof. Anatoli Karashmalakov (Bulgaria)

СЪДЪРЖАНИЕ

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

- С. Божинов, П. Павлов, П. Божинов.* Пациентка с транзиторни исхемични атаки и високостепенна стеноза на дясната вътрешна каротидна артерия. Как да предотвратим настъпването на исхемичен мозъчен инсулт? Клиничен случай3
- П. Дамянова, П. Анова, Й. Йорданов.* Малигнен перитонеален мезотелиом – епидемиологични, клинични, диагностични, терапевтични и прогностични особености. Диференциалнодиагностични проблеми, с представяне на клиничен случай от практиката 13
- Т. Стателов, А. Димитров, А. Киров, В. Попов, С. Христофоров, И. Димов, И. Валентинов, Е. Фаридин, М. Яков, Е. Миленков, Б. Бехич.* Рак на маточната шийка, усложнен с инвазия в пикочния мехур – клиничен случай.....32
- А. Цаков, И. Крачунов.* Имунотерапия-индуциран пневмонит – клиничен случай38
- С. Веселинов, И. Димитров.* Исхемичен мозъчен инсулт и последваща флеботромбоза при пациентка с известна тромбофилия – клиничен случай.....50

CONTENTS

CASE REPORTS

- S. Bozhinov, P. Pavlov, P. Bozhinov.* Female patient with transient ischemic attacks and high-grade stenosis of the right internal carotid artery. How to prevent ischemic stroke? Clinical case3
- P. Damyanova, P. Anova, Y. Yordanov* Malignant mesothelioma of the peritoneal cavity – epidemiological, clinical, diagnostic, therapeutic and prognostic features. Case report – a differential diagnostic challenge from our daily practice 13
- T. Statelov, A. Dimitrov, A. Kirov, V. Popov, St. Hristoforov, I. Dimov, I. Valentinov, E. Faridin, M. Yakov, E. Milenkov, B. Behich.* Cervical cancer complicated with bladder invasion – case report.....32
- A. Tsakov, I. Krachunov.* Immunotherapy-induced pneumonitis – case report38
- S. Veselinov, I. Dimitrov.* Ischemic stroke and subsequent phlebothrombosis in a patient with a history of thrombophilia – clinical case50

ПАЦИЕНТКА С ТРАНЗИТОРНИ ИСХЕМИЧНИ АТАКИ И ВИСОКОСТЕПЕННА СТЕНОЗА НА ДЯСНАТА ВЪТРЕШНА КАРОТИДНА АРТЕРИЯ. КАК ДА ПРЕДОТВРАТИМ НАСТЪПВАНЕТО НА ИСХЕМИЧЕН МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ? КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

С. Божинов¹, П. Павлов², П. Божинов¹

¹Клиника по нервни болести, ²Отделение по инвазивна кардиология,
МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен

Резюме. Въведение: Транзиторната исхемична атака (ТИА) е спешно състояние в неврологичната практика, характеризиращо се с остро настъпващ фокален неврологичен дефицит, дължащ се на преходна исхемия на главния мозък, гръбначния мозък или ретината, без прогресира до тъканна увреда. Еволюцията на образните методи и новите терапевтични интервенции промениха представите за поведение при ТИА, засилвайки важността на бързата и прецизна оценка, като и разграничаването от други имитиращи състояния, като основен фактор при определяне на последващото превантивно и терапевтично поведение. **Клиничен случай:** Представяме случай на 62-годишна жена с неколкостепенно повтарящи се в рамките на месец симптоми на ТИА, включващи говорни нарушения, изкривяване на лицето, изтръпване на езика и слабост в левите крайници. Въпреки проведените амбулаторни консултации и образни изследвания без данни за исхемични огнища епизодите продължават, като в крайна сметка при пациентката се развива остатъчна слабост в левите крайници. При постъпването в Неврологична клиника е проведена спешна КТ мозъчна ангиография с данни за остър исхемичен инсулт в територията на дясна средна мозъчна артерия с високостепенна стеноза на дясната вътрешна каротидна артерия. Пациентката преминава успешно през имплантация на стент на дясната вътрешна каротидна артерия с последваща двойна антитромботична терапия. Двигателната рехабилитация, съчетана с репетитивна транскраниална магнитна стимулация (ТМС) водят до значително двигателно възстановяване в рамките на дни. **Заклучение:** Навременната оценка, точната диагноза и незабавната интервенция са задължителни при всички пациенти с ТИА и жизнено важни за предотвратяването на исхемичен мозъчен инсулт. Сътрудничеството между отделенията по неврология и инвазивна кардиология улеснява оптималната грижа за пациентите, като подчертава важността на съвременните диагностични и терапевтични подходи в условията на остра мозъчна исхемия.

Ключови думи: транзиторна исхемична атака; исхемичен мозъчен инсулт/предотвратяване; съвременни диагностични и терапевтични подходи

FEMALE PATIENT WITH TRANSIENT ISCHEMIC ATTACKS AND HIGH-GRADE STENOSIS OF THE RIGHT INTERNAL CAROTID ARTERY. HOW TO PREVENT ISCHEMIC STROKE? CLINICAL CASE

S. Bozhinov¹, P. Pavlov², P. Bozhinov¹

¹Clinic of Neurology, ²Department of Invasive Cardiology,
Heart and Brain Medical Center, Pleven

Abstract. Introduction: Transient ischemic attack (TIA) represents a critical neurological emergency characterized by acute focal neurologic deficits due to transient brain, spinal cord, or retinal ischemia, without resulting in tissue damage. The evolution of diagnostic imaging and therapeutic interventions has reshaped the understanding of TIA, emphasizing the presence of tissue damage as a pivotal factor. Differentiating TIA from mimicking conditions is crucial for prompt evaluation and risk reduction. **Case report:** We present a case of a 62-year-old female with recurrent TIA symptoms, including speech disturbance, facial drooping, tongue numbness, and left limb weakness. Despite prior outpatient consultations and imaging showing no evidence of ischemic foci, subsequent episodes led to persistent left arm weakness.

On admission to the Neurology CT brain angiography revealed acute ischemic stroke in the territory of the right middle cerebral artery with high-grade stenosis of the right internal carotid artery. The patient underwent successful stent placement in the right internal carotid artery with subsequent dual antiplatelet therapy. Motor rehabilitation and repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) resulted in significant motor improvement within days. **Conclusion:** Timely evaluation, accurate diagnosis, and immediate intervention are imperative in managing TIA and preventing ischemic stroke. Collaboration between neurology and invasive cardiology departments facilitates optimal patient care, emphasizing the importance of modern diagnostic and therapeutic approaches in acute cerebral ischemia.

Key words: transient ischemic attack; ischemic stroke/prevention; modern diagnostic and therapeutic approaches

ВЪВЕДЕНИЕ

Транзиторната исхемична атака (ТИА) е спешно състояние в медицинската практика. ТИА представлява преходен епизод на остро настъпващ неврологичен дефицит, дължащ се на фокална исхемия на главния мозък, гръбначния мозък или ретината, без прогресия до инфаркт или тъканно увреждане. В миналото водещо в дефиницията на ТИА беше неврологичният дефицит да се преодолее в рамките на 24 часа от началото на оплакванията. Постепенно с развитието на образните изследвания и появата на тромболитичната терапия и инвазивната тромбекстракция фокусът се измести към наличието на тъканно увреждане като ключов фактор при поведението при ТИА. Обикновено продължителността на ТИА е по-малко от час, по-често преминава спонтанно в рамките на минути. Реализирана дори само една ТИА може да се разглежда като сериозно предупреждение за предстоящ исхемичен инсулт, като рискът е най-висок през първите 48 часа след събитието. Различаването на транзиторната исхемична атака от други имитиращи състояния е много важно. Преходните исхемични атаки винаги започват внезапно, обикновено се свързват с фокален неврологичен дефицит и/или нарушение на говора в рамките на синдром на определена мозъчно-съдова територия. Оценката на ТИА трябва да се направи в спешен порядък с образни и лабораторни изследвания, за да се изясни етиологията на състоянието и да се намали рискът от последващи инсулти. Последващият риск от ТИА или исхемичен инсулт може да бъде страти-

INTRODUCTION

Transient ischemic attack (TIA) is an emergency condition in medical practice. TIA is a transient episode of acute neurologic deficit due to focal ischemia of the brain, spinal cord, or retina without progression to infarction or tissue damage. In the past, the main principle of defining TIA was that the neurological deficit resolves within 24 hours of the onset of complaints. Gradually, with the development of imaging studies and the introduction of thrombolytic therapy and mechanical thrombectomy, the focus shifted to the presence of tissue damage as a key factor in the behavior in TIA. Usually the duration of a TIA is less than an hour, more often it resolves spontaneously within minutes. Even just a single TIA can be seen as a serious warning of a future ischemic stroke, with the risk being the highest within the first 48 hours after the event. Differentiating a transient ischemic attack from other mimicking conditions is very important. TIAs always begin suddenly, usually associated with focal neurological deficit and/or speech disturbance as part of a syndrome of a certain cerebrovascular territory. Evaluation of TIA should be done urgently with imaging and laboratory tests to determine the etiology of the condition and reduce the risk of subsequent strokes. Subsequent risk of TIA or ischemic stroke can be stratified with a simple clinical scale.

фициран с проста клинична скала. Специално за целта съществува валидираната ABCD2 скала, рутинното прилагане на която може значително да намали риска от повторни инсулти или бъдеща TIA с поне 80% [3].

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме клиничен случай на 62-годишна пациентка, постъпила по спешност на 25-и декември 2023 г. в Клиниката по нервни болести по повод остро настъпили говорни нарушения, изкривяване на левия устен ъгъл с изтръпване на езика и слабост на левите крайници, по-изразена за ръката, с невъзможна самостоятелна походка.

Заболяването датира от края на месец ноември, когато пациентката получила подобни оплаквания, свързани с внезапно настъпило затруднение в правилното изговаряне на гумите, изтръпване на езика, слабост и несръчност на лявата ръка и провлачване на левия крак при ходене. Повикан екип на спешна помощ в дома, който установил високи стойности на АН до 180/90 mmHg и поставил 1 амп. клофазолин, като тогава отказана хоспитализация. Оплакванията преминали спонтанно в рамките на няколко часа. На следващия ден пациентката е консултирана от невролог в амбулаторни условия по повод горепосочените оплаквания. Проведена е КТ на главен мозък без контраст и доплерова сонография на мозъчни съдове, без данни за исхемични огнища или значими стенози. На пациентката е препоръчано домашно лечение, като към терапията не е добавян антиагрегантен или антикоагулантен медикамент. В рамките на следващите две седмици оплакванията се повторили двукратно на терена на повишени стойности на артериалното налягане, като след втория епизод слабостта и несръчността на лявата ръка персистират без обратно развитие в рамките на повече от 24 часа. Консултирана с невролог в амбулаторни условия с данни за резидуална латентна слабост на лявата ръка и лека дизметрия при НПП. Дадени са препоръки за стриктен контрол на АН, редовен прием на антиагрегантна и невропротективна терапия.

Especially for this purpose there is the validated ABCD2 scale, the routine application of which can significantly reduce the risk of recurrent strokes or future TIA by at least 80% [3].

A CLINICAL CASE

We present a clinical case of a 62-year-old female patient who was admitted to the Neurology clinic on December 25 with acute speech disturbance, dropping of the left mouth corner, numbness of the tongue and weakness of the left limbs, more pronounced for the hand, with the inability to walk on her own.

The illness dates back to the end of November, when the patient had similar complaints related to sudden difficulty in pronouncing words correctly, numbness of the tongue, weakness and clumsiness of the left arm and dragging of the left leg when walking. She had her home visited by paramedics then who found high blood pressure up to 180/90 mmHg and gave her 1 i.m. injection of clonidine and refused hospitalization. Complaints faded away spontaneously within a few hours. The next day, the patient was consulted by a neurologist on an outpatient basis regarding the above-mentioned complaints, a CT scan of the brain without contrast and a Doppler sonography of cerebral vessels were performed without evidence of ischemic foci or significant stenoses. The patient was recommended home treatment, and no antiplatelet or anticoagulant medication was added to the therapy. Within the next two weeks, the complaints recurred twice accompanied by increased values of arterial pressure, and after the second episode the weakness and clumsiness of the left arm persisted for more than 24 hours after the onset of symptoms. After the the patient was seen by a neurologist in an outpatient setting with evidence of residual latent weakness and mild dysmetria of the left arm. Recommendations were given for strict control of blood pressure, regular intake of antiplatelet and neuroprotective therapy.

В обедните часове на коледния ден, по време на ходене пациентката усеща “отказване на левия крак”, говорът ѝ силно се затруднил и не можела да си служи с лявата ръка. Близките веднага уведомяват дежурен невролог в МБАЛ “Сърце и мозък” – Плевен, и е организирано транспортиране до болницата в спешен порядък. Поради давност на оплакванията по-малко от 4,5 часа е осъществена КТ мозъчна ангиография в спешен порядък.

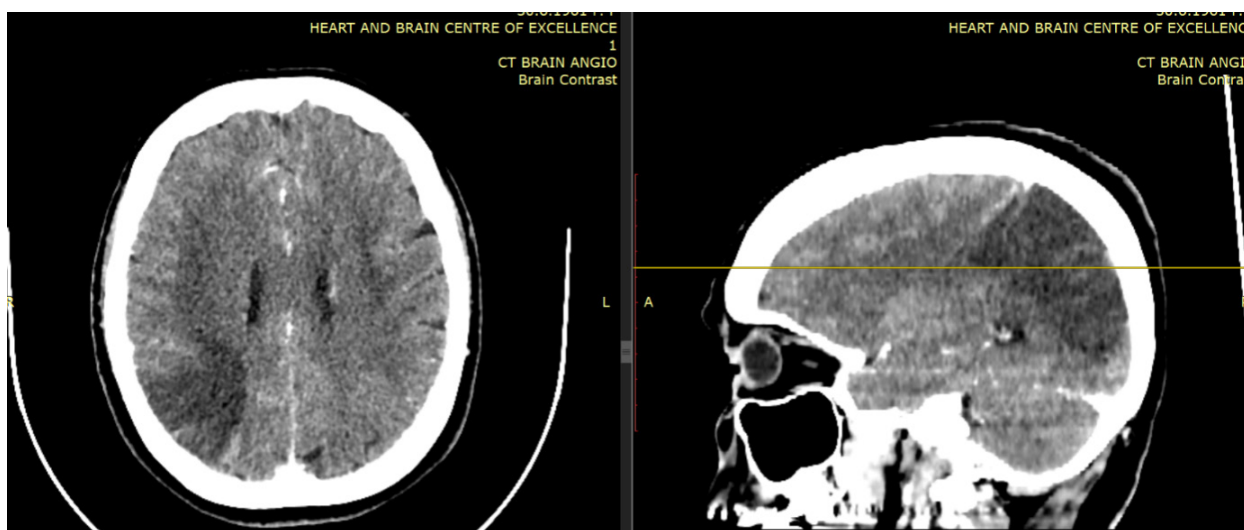
КТ мозъчна ангиография – резултат: остър исхемичен мозъчен инсулт в басейна на дясната средна мозъчна артерия на терена на високостепенна стеноза на дясната вътрешна каротидна артерия (фиг. 1).

Неврологичен статус (при постъпването): Менинго-радикуларно дразнена – липсват признаци. Краниални нерви – изгладена назолабиална гънка вляво, отклонява езика наляво при показване. Активни движения – левостранна централна хемипареза, в лека степен за крака, в средно тежка за ръката. Координация – носопоказалечна проба не може да изпълни с лявата ръка, вдясно изпълнява задоволително. Ромберг – отриц. – залита с отворени очи в неопределена посока. Походка – нестабилна, провлачва левия крак при ходене, придържа лявата ръка до тялото. Сухожилно-надкостни рефлекс – умерено живи, по-живи вляво. Патологични рефлекс – не позитивира от група

At noon on the Christmas Day, while walking, the patient felt a “failure in her left leg”, her speech became very distorted and she could not use her left hand. Her relatives notified the neurologist on duty at the “Heart and Brain” Hospital Pleven and organized transportation. When the patient arrived she was within the 4.5 hour window from the beginning of complaints, so a CT cerebral angiography was urgently performed.

CT cerebral angiography - result: Acute ischemic stroke in the territory of the right middle cerebral artery combined with high-grade stenosis of the right internal carotid artery (Fig. 1).

Neurological status (on admission): Meningoradicular irritation – no signs. Cranial Nerves – Smoothed left nasolabial fold, deviates tongue to the left on presentation. Active movements – left-sided central hemiparesis, mild for the leg, moderately severe for the arm. Coordination – cannot perform finger-nose test with the left hand, performs satisfactorily with right. Romberg – negative, unstable with open eyes. Gait – unsteady, drags left leg when walking, keeps left arm close to body. Tendon reflexes – moderately vivid, more vivid to the left. Pathological reflexes – does not test positive for Babinski’s group. Sensation – left-sided central hemihyesthesia. No



Фиг. 1 Остър исхемичен инсулт в басейна на дясна средна мозъчна артерия

Fig. 1 Acute ischemic stroke in basin of the right middle cerebral artery

та на Бабински. Сетивност – левостранна централна хемихипесетзия. ТР – контролира. Висши корови функции – съхранени. В ясно съзнание. Лека гизартрия. GLCS – 20 m. NIHSS – 7 m.

Пациентката беше обсъдена като противопоказана за тромболитично лечение заради оформената исхемична лезия.

Осъществена консултация със съдов хирург, проведена доплерова сонография с ганни за високостепенна стеноза на дясна АКИ, скорост на потока 270 cm/s.

Осъществена е консултация с инвазивен кардиолог, проведена е каротидография – вгясно субтотална оклузия на ДВКА; вляво – б.о. Интракраниалните артерии са проходими. Имплантиран е стент Wallstent 7.0/40 на дясна АКИ с дистална протекция Spider XT 6.0. Процедурата премина успешно без усложнения, проходим стент (фиг. 2, 3, 4, 5).

Започнато е лечение с клопидогрел 75 mg сутрин и ацетилсалицилова киселина 100 mg вечер [4].

Още на първия ден след мозъчносъдовия инцидент при пациентката е започната конвенционална двигателна рехабилитация. На третия ден след инсульта стартирахме лечебен курс с репетитивна транскранилна магнитна стимулация. Бяха проведени общо 11 лечебни

urinary incontinence. No cognitive impairment. Mild dysarthria. Glasgow-Liege Coma Scale – 15+5 pts. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) – 7 points.

The patient was discussed as contraindicated for thrombolytic treatment because of the formed vast ischemic lesion.

A consultation with a vascular surgeon was carried out, a Doppler sonography was performed with data for high-grade stenosis of the right internal carotid artery (ICA), flow velocity 270 cm/sec.

A consultation with an invasive cardiologist was carried out, carotidography was performed: Subtotal occlusion of the right ICA. To the left with normal status. Implanted Wallstent 7.0/40 stent to right ICA with Spider XT 6.0 distal protection. The procedure was successful without complications, normal blood flow through the stent (Fig. 2, 3, 4, 5).

Treatment started with clopidogrel 75 mg in the morning and acetylsalicylic acid 100 mg in the evening [4].

On the very first day after the cerebrovascular accident, the patient began conventional motor rehabilitation. On the third day after the stroke, we started a treatment course with repetitive transcranial magnetic stimulation. A total of 11 treatment



Фиг. 2 Високостепенна стеноза на ICA dex

Fig. 2 High-grade stenosis of the ICA dex



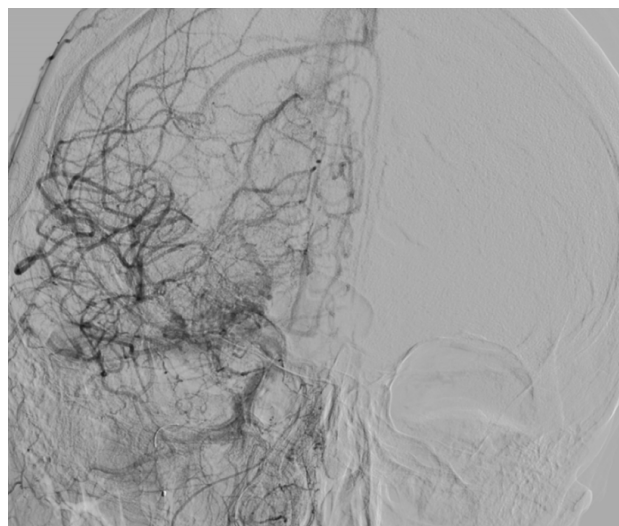
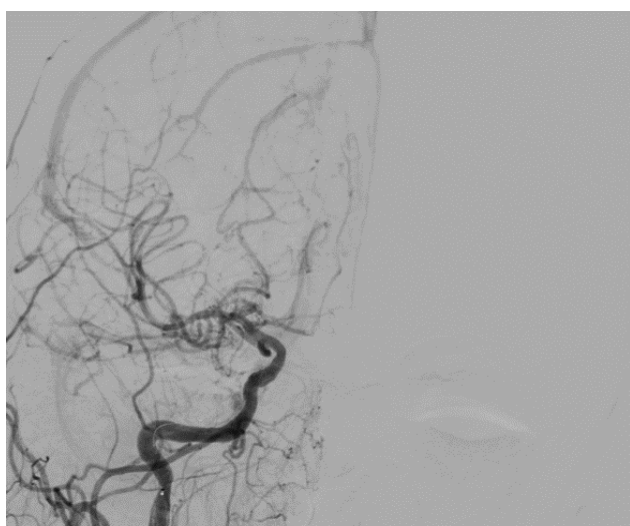
Фиг. 3. Имплантиране на стент с последваща дилатация

Fig. 3. Stent implantation with subsequent dilatation



Фиг. 4. Краен резултат от процедурата – проходим стент

Fig. 4. End result of the procedure – passable stent



Фиг. 5. Мозъчна перфузия в басейна на ICA dex след процедурата // Fig. 5. Cerebral perfusion in the ICA dex pool after the procedure

сесии, всяко от които включва нискочестотна стимулация на здравата мозъчна хемисфера и високочестотна стимулация в засегнатата. Моторен отговор в паретичния крайник не се наблюдаваше при първите 4 сесии, като на 5-тата процедура се появи моторен отговор при мощност 80% от максималната. До края на терапевтичния курс постигнахме снижаване на моторния праг до 45% в засегнатия крайник. Контролният моторен праг в здравата хемисфера се регистрира при 35%. По скалата NIHSS само за 5 дни беше отчетено понижване от 7 точки на 2 точки.

sessions were conducted, each involving low-frequency stimulation of the healthy cerebral hemisphere and high-frequency stimulation of the affected one. A motor response in the paretic limb was not observed in the first 4 sessions, and on the 5th procedure a motor response appeared at 80% threshold. By the end of the therapeutic course, we achieved a reduction of the motor threshold of up to 45% in the affected limb. The control motor threshold in the healthy hemisphere is registered at 35%. NIHSS reduction from 7 points to 2 points was reported in just 5 days.

ЛЕЧЕБЕН АЛГОРИТЪМ

Рискът от поява на повторна ТИА или прогресия до исхемичен мозъчен инсулт е най-голям през първите 48 часа след инцидента. Ето защо оценката на симптомите и биологичните показатели на пациента следва да се извърши максимално бързо. За целта има разработени и утвърдени клинични алгоритми, които помагат на специалистите да изяснят етиологията и да намалят риска от усложнения.

С навлизането на интравенозната тромболиза и инвазивната тромбекстракция на практика всеки остро настъпил огнищен неврологичен дефицит следва да бъде оценен максимално бързо от медицинско лице и насочен в спешен порядък към център по лечение на инсулти или неврологично отделение, което разполага с тъканен плазминогенен активатор. При липса на успех от тромболитичната терапия и персистиране на инвалидизиращи симптоми след края на инфузията пациентите с установени на КТ мозъчна ангиография или транскраниален доплер тромботични маси в мозъчната циркулация следва да бъдат транспортирани до специализиран център за извършване на инвазивна тромбекстракция или локална артериална тромболиза. Преценката се извършва спрямо клиничното неврологично и соматично състояние на пациента, данните от параклиниката, възрастта, рисковите фактори и коморбидността на пациента.

В медицинската практика при анамнестични данни от страна на пациента за преживяна ТИА в рамките на последните 90 дни е необходимо да се оцени рискът за повторяемост на състоянието. При пациентите с ABCD2 score равен или по-малък от 3 точки се счита, че има много нисък риск от повтаряемост и няма клинична полза от добавяне на антиагрегант към терапията. При пациентите с 4 и 5 точки е редно да се добави антиагрегант ацетилсалицилова киселина 100 mg вечер за поне 3 месеца. При резултат 6 или 7 точки се предпочита двойна комбинация от клопидогрел 75 mg сутрин и ацетилсалицилова киселина 100 mg вечер за поне 6 месеца [2] (фиг. 6, 7, 8).

TREATMENT ALGORITHM

The risk for recurrent TIA or progression to ischemic stroke is the highest in the first 48 hours after the incident. Therefore, the evaluation of the patient's symptoms and monitoring of vital signs should be performed as quickly as possible. For this purpose, there are developed and validated clinical algorithms that help specialists clarify the etiology and reduce the risk of complications.

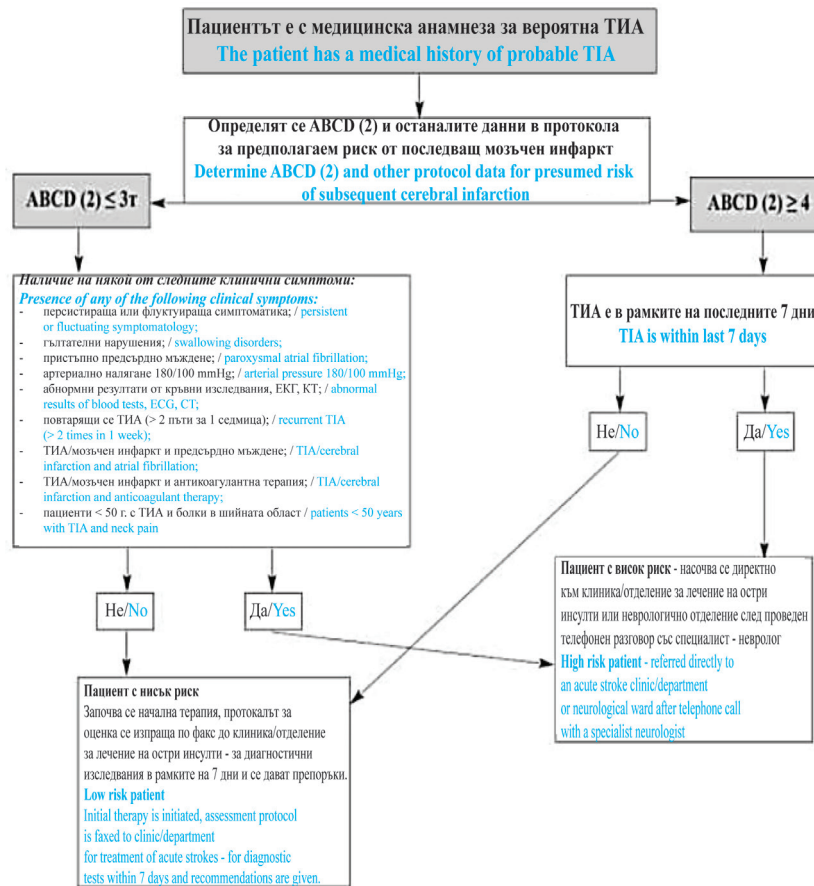
With the rising of intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy, virtually any acute focal neurologic deficit should be evaluated as quickly as possible by a medical professional and referred urgently to a stroke center or neurology department that has tissue plasminogen activator drug available (rTPA). In the absence of success from thrombolytic therapy and persistence of debilitating symptoms after the end of the infusion, patients with thrombotic masses in the cerebral circulation, determined by CT brain angiography or transcranial Doppler should be transported to a specialized center for invasive thrombus extraction or local arterial thrombolysis. The assessment is made according to the clinical neurological presentation and somatic condition of the patient, paraclinic data, age, risk factors and comorbidity of the patient.

In medical practice, all patients with history about an experienced TIA within the last 90 days should have their risk of recurrence of the condition carefully assessed. Patients with an ABCD2 score equal to or less than 3 points are considered to have a very low risk of recurrence and no clinical benefit from adding antiplatelet agent to therapy. In patients with 4 and 5 points, it is appropriate to add the antiplatelet agent acetylsalicylic acid 100 mg in the evening for at least 3 months. With a score of 6 or 7 points, a double combination of clopidogrel 75 mg in the morning and acetylsalicylic acid 100 mg in the evening is preferred for at least 6 months [2] (Fig. 6, 7, 8).

ABCD (2) скала при ТИА / ABCD (2) scale for TIA

Възраст / Age	≥ 60 години / years < 60 години / years	1 0	Общ резултат Total score = <input type="text"/> Т.
Артериално налягане при първоначално измерване Blood pressure at initial measurement	Систола / Systole ≥ 140 или/or Диастола / Diastole ≥ 90 Други/Others	1 0	
Клинични характеристики Clinical features	Едностранична слабост на крайниците Unilateral weakness of the limbs Говорни нарушения без двигателен дефицит Speech disorders without motor deficit Други / Other	2 1 0	
Продължителност на клиничната симптоматика Duration of clinical symptoms	≥ 60 min между/between 10-59 min < 10 min	2 1 0	
Захарен диабет Diabetes mellitus	Наличие / Availability Липса / Lack of	1 0	

Фиг. 6. / Fig. 6. Milanov et al. 2023 [1]



Фиг. 7. / Fig. 7. Milanov et al. 2023 [1]

Score	2day-risk for stroke	Recurrence within 90days
0-3	Low	1.0%
4-5	Moderate	4.1%
6-7	High	8.1%

Фиг. 8. / Fig. 8. ABCD2 scale Long et al. 2016 [5]

ОБСЪЖДАНЕ

Здравните специалисти по-рядко наблюдават ТИА в клиничната практика, тъй като в класическата си изява на ТИА протича внезапно по време на ежедневните дейности на пациентите и най-често преминава спонтанно в рамките на минути. Ето защо подробната анамнеза за остро настъпващ и спонтанно подобряващ се неврологичен дефицит, протичащ в рамките на синдром на определена зона от мозъчната циркулация, е от ключово значение при поставянето на точна диагноза и изготвяне на профилактично поведение. В ерата на високите технологии в медицината разполагаме с надежни средства за бърза и точна диагноза и навлизащи все по-широк набор от профилактични и терапевтични процедури за недопускане на неврологични усложнения и благоприятен изход за пациентите с мозъчно-съдови заболявания. Екипът на Клиниката по нервни болести, съвместно с Отделението по инвазивна кардиология при МБАЛ „Сърце и мозък“ гр. Плевен непрекъснато усъвършенстват своите клинични алгоритми за поведение, съобразно модерните световни насоки, съчетено с натрупването на все по-голям клиничен практически опит.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушенията на мозъчното кръвообращание са спешни състояния в медицинската практика, които изискват навременна медицинска намеса. От ключово значение е наличието на базисни познания относно клиничните симптоми на огнищен неврологичен дефицит и важността от незабавно търсене на лекарска помощ и то в специализиран център за провеждане на модерни диагностични и терапевтични процедури. Само по такъв начин е възможно адекватното поведение при острите състояния на мозъчна исхемия.

БИБЛИОГРАФИЯ:/REFERENCES:

1. Milanov I, Bozhinova V. Pharmacotherapeutic guide for the treatment of neurological diseases. Bulgarian Neurological Society, Jan 2024.

DISCUSSION

Healthcare professionals rarely see TIA in clinical practice because in its classic presentation, TIA occurs suddenly during patients' daily activities and most often resolves spontaneously within minutes. Therefore, a detailed history of an acutely occurring and spontaneously improving neurological deficit within a syndrome of a specific area of the cerebral circulation is of key importance in making accurate diagnosis and administering prophylactic behavior. In the era of great technologic advancement in medicine, we have reliable means for quick and accurate diagnosis and an increasingly wide range of preventive and therapeutic procedures to fight neurological complications and provide favorable outcome for patients with cerebrovascular diseases. The team of the Clinic of neurology, together with the Department of Invasive Cardiology at the Heart and Brain Hospital Pleven, are constantly improving their clinical algorithms for behavior in accordance with modern world guidelines, combined with the accumulation of increasing clinical practical experience.

CONCLUSION

Disorders of cerebral circulation are emergency conditions in medical practice that require timely medical intervention. It is of key importance to have basic knowledge about the clinical symptoms of focal neurological deficit and the importance of seeking medical help immediately and in a specialized center for conducting modern diagnostic and therapeutic procedures. Only in this way adequate behavior is possible in acute conditions of cerebral ischemia.

2. Krishnan K, Law ZK, Minhas JS et al. Antiplatelet treatment for acute secondary prevention of non-cardioembolic minor stroke / transient ischaemic attack: an update for the acute physician. *Clin Med (Lond)*. 2022;22(5):449-454. doi: 10.7861/clinmed.2021-0597.
3. Panuganti KK, Tadi P, Lui F. Transient Ischemic Attack. 2023 Jul 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–.
4. Kheiri B, Osman M, Abdalla A et al. Clopidogrel and aspirin after ischemic stroke or transient ischemic attack: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thromb Thrombolysis*. 2019 Feb;47(2):233-247. doi: 10.1007/s11239-018-1786-z.
5. Long B, Robertson J, Koefman A. Updates on TIA. 2016. <https://www.emdocs.net/8538-2/>.

✉ Адрес за кореспонденция:
Д-р Стоян Божинов
e-mail: s.bozhinov.bg@gmail.com

✉ Correspondence address:
Stoyan Bozhinov, MD
e-mail: s.bozhinov.bg@gmail.com

МАЛИГНЕН ПЕРИТОНЕАЛЕН МЕЗОТЕЛИОМ – ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ, КЛИНИЧНИ, ДИАГНОСТИЧНИ, ТЕРАПЕВТИЧНИ И ПРОГНОСТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ. ДИФЕРЕНЦИАЛНОДИАГНОСТИЧНИ ПРОБЛЕМИ, С ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ ОТ ПРАКТИКАТА

П. Дамянова, П. Анова, Й. Йорданов

Отделение „Обща и клинична патология“, МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен

Резюме. Малигният перитонеален мезотелиом (МПМ) е рядък и клинично агресивен тумор, произхождащ от серозната повърхност на коремната кухина. Клиничните прояви включват неспецифични симптоми. Няколко фактора повлияват прогнозата на пациентите с МПМ, вкл. възраст, пол, хистологичен тип, степен на диференциация на тумора, степен на разпространение на заболяването и отговор на терапия. Лечението на МПМ включва циторедуктивна хирургия, комбинирана с хипертермична интраперитонеална химиотерапия. В някои случаи се прилага и системна химиотерапия. Лечението може да е свързано със значителни усложнения, което подчертава необходимостта от мултидисциплинарен медицински екип за определяне на най-правилния клиничен подход. Патолозите са изправени пред диференциално-диагностични предизвикателства при разграничаването на МПМ от други процеси, като първичен перитонеален серозен карцином, реактивна мезотелна пролиферация, мезотелиом *in situ*, доброкачествени мезотелни включвания и метастатични тумори. Хистологичните характеристики, заедно с имунохистохимични маркери, съпоставени с клинични и образни данни, помагат при поставяне на точна диагноза. За да илюстрираме приложението на този комплексен диагностичен подход, представяме случай на 29-годишен мъж. Първоначално го диагностицирахме с доброкачествени мезотелни инклузии в шиев лимфен възел, които приехме за усложнение на прекарана инфекция с COVID-19. Няколко седмици по-късно, след анализ на данните от ново образно изследване, препоръчавме получаване на биопсична проба от коремната кухина и диагностицирахме злокачествен епителоиден мезотелиом.

Ключови думи: малигнен перитонеален мезотелиом, доброкачествени мезотелиални включвания, реактивна мезотелна хиперплазия, хипертермична интраперитонеална химиотерапия, циторедуктивна хирургия

MALIGNANT MESOTHELIOMA OF THE PERITONEAL CAVITY – EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL, DIAGNOSTIC, THERAPEUTIC AND PROGNOSTIC FEATURES. CASE REPORT – A DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC CHALLENGE FROM OUR DAILY PRACTICE

P. Damyanova, P. Anova, Y. Yordanov

Department of General and Clinical Pathology, Heart and Brain Center of Clinical Excellence – Pleven

Abstract. Malignant peritoneal mesothelioma (MPM) is a rare and clinically aggressive tumor originating from the serous surface of the abdominal cavity. Clinical manifestations include nonspecific symptoms. Several factors influence the prognosis of MPM patients, including age, gender, histological type, tumor grade, extent of disease and response to therapy. The treatment for MPM involves cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. In some cases, systemic chemotherapy is also applied. However, treatment can be associated with significant complications, emphasizing the need for a multidisciplinary medical team to determine the most appropriate clinical approach. Pathologists face differential diagnostic challenges in distinguishing MPM from other conditions such as primary peritoneal serous carcinoma, reactive mesothelial proliferation, mesothelioma *in situ*, benign mesothelial inclusions and metastatic tumors. Histological features, along with immunohistochemistry markers, matched with clinical and imaging data, aid in making accurate diagnosis. In order to illustrate the application of this

complex diagnostic approach, we present a case of a 29-year-old man. We initially diagnosed him with benign mesothelial inclusions in a cervical lymph node, which were considered a post COVID-19 infection complication. A few weeks later, after analyzing the data from new imaging test, we recommended obtaining a biopsy sample from the abdominal cavity and diagnosed him with malignant epithelioid mesothelioma.

Key words: malignant peritoneal mesothelioma, benign mesothelial inclusions, reactive mesothelial hyperplasia, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, cytoreductive surgery

Увод

Мезотелиомът е рядък малигнен тумор на серозните мембрани [1, 2]. Епидемиологичните данни варират в широк диапазон в различните държави [3]. В Европа най-високата заболяемост и смъртност от този малигнен процес се установяват в Италия, съответно 4.0 и 3.2 случая на 100 000 души, съгласно данни на European Cancer Information System (ECIS) за 2022 г. Честотата на пациентите с диагностициран мезотелиом, независимо от пол, възраст и първична анатомична локализация на лезията, за България е 0.8 на 100 000 души. При разделянето им по пол се установява по-висока заболяемост при мъжете, в сравнение с тази при жените (1.1 и съответно 0.5 на 100 000). Също така при мъжете смъртността от това злокачествено заболяване е по-висока (1 на 100 000) в сравнение с тази при жените (0.4 на 100 000) [4].

Най-честа първична локализация на мезотелиома е плеврата, но може да възникне също и в перитонеум, перикард и туника вагиналис на тестиса. Мезотелиомите са клинично агресивни и често пациентите имат неблагоприятна прогноза. 5-годишната обща преживяемост е $\leq 5\%$, въпреки че случаите с локална болест могат да имат по-добра прогноза [1, 2].

Мезотелиомите в различните локализации имат характерен клиничен, морфологичен и молекулярен профил [2]. 10-15% от всички мезотелиоми са перитонеалните. Възникват по-често при жени и млади хора, по-рядко имащи експозиция на азбест, обикновено показват епителоген хистотип и според някои проучвания имат по-добра прогноза, в сравнение с плевралните [1, 2]. Възможно е последното да се дължи на различните възможности за терапия. При перу-

INTRODUCTION

Mesothelioma is a rare malignant tumor of the serous membranes [1, 2]. Epidemiological data vary widely between countries [3]. In Europe, the highest incidence and mortality from this malignant neoplasm are registered in Italy – 4.0 and 3.2 cases per 100,000 people, respectively, according to European Cancer Information System (ECIS), data for 2022. The frequency of patients diagnosed with mesothelioma, regardless of gender, age and primary anatomical localization of the lesion, for Bulgaria is 0.8 per 100,000 people. Divided by sex, a higher incidence is found in men than in women (1.1 and 0.5 per 100,000, respectively). The mortality rate of this malignancy is also higher in men (1 per 100,000) than in women (0.4 per 100,000) [4].

The most common primary site of mesothelioma is the pleura, but it can also occur in the peritoneum, pericardium, and tunica vaginalis of the testis. Mesotheliomas are clinically aggressive, and patients often have a poor prognosis. The 5-year overall survival is $\leq 5\%$, although cases with local disease may have a better prognosis [1, 2].

Mesotheliomas in different locations have a characteristic clinical, morphological and molecular profile [2]. 10-15% of all mesotheliomas are peritoneal. They occur more frequently in women and young people, less frequently in patients exposed to asbestos. They usually show an epithelioid histological subtype and according to some studies, have a better prognosis than pleural ones [1, 2]. It is possible that the latter is due to the different treatment options. In the case of

тонеалните един от препоръчителните съвременни методи за лечение, благоприятно повлияващ хода на заболяването, е хипертермичната интраперитонеална химиотерапия (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy – HIPEC), често съчетана с циторедуктивна хирургия (cytoreductive surgery – CRS) [1].

Малигненият перитонеален мезотелиом (МПМ) обикновено се проявява като обширно разпространен в коремната кухина, а не като солитарна лезия, която е по-честа при плевралната локализация. Основна първа клинична проява е подуване на корема, с наличие на дифузна и неспецифична абдоминална болка и асцит. По-рядко се представя с остър хирургичен корем, поради чревна обструкция или перфорация. Други симптоми са бързо насищане, загуба на мускулна маса и тегло, гадене, температура с неясен произход, нощни изпотявания. Пациентите често имат тромбцитоза [5, 6]. Поради неспецифичната симптоматика, диагнозата обикновено е късна [3, 5].

МПМ има ограничен хематогенен и лимфогенен метастатичен потенциал, поради което по-често остава ограничен в коремната кухина. Екстраабдоминалното разпространение обикновено възниква в напреднал стадий, като се проявява с ангажиране на лимфни възли, плеврални изливи и трансдиафрагмално преминаване [3].

МПМ не се стадира със стандартната TNM класификация, поради рядкото екстраабдоминално разпространение. През 2011 г. е предложена нова класификация от Yan и сътр. Базира се на т.нар. *перитонеален карциноматозен индекс* (*peritoneal carcinomatosis index – PCI*) [3, 7]. Той включва разделяне на коремната кухина на 9 региона и 4 малки чревни проекции. Всеки регион се оценява от 0 до 3, базирайки се на болестния товар, като общата сума е от 0 до 39. Граничната стойност за PCI с негативна прогноза за пълна циторедукция варира в зависимост от възрастта и хистологичните особености на малигнения процес, но за МПМ се приема PCI = 20. Използват се резултатите от предоперативно образно изследване и интраоперативните данни (sPCI) от диагностична лапаротомия или от CRS-HIPEC подхода. Крайната оценка обаче може да се направи само от патолог (pPCI),

peritoneal mesothelioma, one of the recommended modern methods of treatment, favorably influencing the course of the disease, is hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), often combined with cytoreductive surgery (CRS) [1].

Malignant peritoneal mesothelioma (MPM) usually presents as multiple widespread lesions throughout the abdominal cavity, rather than as a solitary tumour formation, which is more common for the pleural location. The main first clinical manifestations are abdominal distension, diffuse and nonspecific abdominal pain and ascites. Less commonly, it presents with an acute surgical abdomen, due to intestinal obstruction or perforation. Other symptoms are rapid satiety, loss of muscle mass and weight, nausea, fever of unclear origin, night sweats. Patients often have thrombocytosis [5, 6]. The diagnosis is usually delayed due to non-specific symptoms [3, 5].

MPM has limited hematogenous and lymphogenous metastatic potential, therefore it more often remains confined to the abdominal cavity. Extra-abdominal spread usually occurs at an advanced stage, presenting with lymph node involvement, pleural effusions and transdiaphragmatic infiltration [3].

MPM is not staged with the standard TNM classification because of the rare extra-abdominal spread. A new classification was proposed in 2011 by Yan et al. It is based on the so-called *peritoneal carcinomatosis index (PCI)* [3, 7]. It involves dividing the abdominal cavity into 9 regions and 4 small intestinal projections. Each region is scored from 0 to 3 based on disease burden, with a total of 0-39. The cut-off value for PCI with a negative prognosis for complete cytoreduction varies depending on the age of the patient and the histological features of the malignant process, but PCI = 20 is assumed for MPM. The results of preoperative imaging and intraoperative data (sPCI) from diagnostic laparotomy or from the CRS-HIPEC approach are used. However, the final assessment can only be made by a pathologist (pPCI), and a dis-

като е установено несъответствие в посока на свръхдиагностика при sPCI. В допълнение, диагностичната лапаротомия може да даде оценка за нерезектабилна болест (sPCI показва високи стойности), с което да се предотврати нетерапевтичната последваща CRS-HIPEC [5].

Основните методи за диагностика на мезотелиомите включват образните и патологичните. Предпочитани образни изследвания са магнитен резонанс (MRI), компютърна томография (СТ) и позитронно емисионна томография (PET) за оценка на метаболитно активни лезии. Комбинацията от СТ и PET се прилага и за прегонеративно стадиране. Също така PET-СТ с fluorodeoxyglucose (FDG) може да позволи проследяване на отговора от терапията, базирайки се на отчитане на динамиката на абсорбция на FDG [5, 8].

От патологичните методи цитологичното изследване има ограничена диагностична стойност [3]. Предпочитан метод е хистологичният, с който се дава възможност за решаване на диференциалнодиагностични дилеми и определяне на някои морфологични прогностично и предиктивно значими фактори.

Златен стандарт за диагнозата **мезотелиом** е хистологичното установяване на инвазия от мезотелни клетки в субмезотелни тъкани (мускулатура, мастна тъкан, паренхим на органи). Това не винаги е възможно при изследване на малки биопсии, поради честата липса на тези тъкани. Поставянето на диагнозата се улеснява с прилагане на спомагателни патологични методи, вкл. имунохистохимичен (ИХХ) анализ [1].

Съгласно класификациите на Световната здравна организация хистологично мезотелиомите се разделят на няколко подтипа: епителоиден, саркоматоиден и бифазен. Епителоидният вариант е представен в 55% от случаите с МПМ [1]. Допълнително определяне на архитектурен модел (тубулопапиларен, солиден, трабекуларен, микропапиларен, микрокистичен, аденоматоиден), цитологични туморни особености (рабдоидни, гецигуидни, гребноклетъчни, светлоклетъчни, пръстен с камък, лимфохистиоцитоидни, плеоморфни клетки) и стромални характеристики

crepancy in the direction of overdiagnosis in sPCI was found. In addition, diagnostic laparotomy can assess for unresectable disease (sPCI shows high values), thereby preventing nontherapeutic subsequent CRS-HIPEC [5].

The main methods for diagnosing mesotheliomas include imaging and pathology. Preferred imaging techniques are magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography (CT), and positron emission tomography (PET) to evaluate metabolically active lesions. The combination of CT and PET is also used for preoperative staging. Also, PET-CT with fluorodeoxyglucose (FDG) can allow monitoring of response to therapy based on reading the dynamics of FDG uptake [5, 8].

Of all pathological methods, cytological examination has limited diagnostic value [3]. The preferred method is the histological one, which enables the resolution of differential diagnostic dilemmas and the determination of some morphological factors of prognostic and predictive significance.

The gold standard for diagnosing **mesothelioma** is the histological finding of invasion by mesothelial cells into submesothelial tissues (muscle, adipose tissue, organ parenchyma). This is not always possible when examining small biopsies, due to the frequent absence of these tissues. Making the diagnosis is facilitated by the application of auxiliary pathological methods, incl. immunohistochemistry (IHC) [1].

According to the classifications of the World Health Organization, histologically, mesotheliomas are divided into several subtypes: epithelioid, sarcomatoid and biphasic. The epithelioid variant is present in 55% of MPM cases [1]. Additional determination of architectural pattern (tubulopapillary, solid, trabecular, micropapillary, microcystic, adenomatoid), cytologic tumor features (rhabdoid, decidoid, small cell, clear cell, signet ring, lymphohistiocytoid, pleomorphic cell)

ки позволява прогностична стратификация на пациентите [1, 7].

В миналото опциите за терапевтично поведение при пациентите с перитонеален мезотелиом са били ограничени и клиничният изход е бил неблагоприятен, като средната обща преживяемост е била около 12 месеца след поставяне на диагнозата. С въвеждане на CRS комбинирана с HIPEC значително се подобри прогнозата при тези пациенти. Постига се средна обща преживяемост от 31 до 92 месеца при пациентите, подложени на този модерен терапевтичен избор [2, 8].

Необходим е мултидисциплинарен подход при определяне на лечението на пациенти с малигнен мезотелиом [8]. Терапията се базира на преценка за общото състояние на пациента, определена според Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), хистологичния тип на мезотелиома и възможността за получаване на пълна или почти пълна циторедукция по време на операция [3].

CRS и интраперитонеалната химиотерапия се приемат за консенсусен стандарт като първа линия за терапия на МПМ. Прилагат се и при поява на рецидиви. Перитонеалната химиотерапия може да се приложи като HIPEC, ранна постоперативна химиотерапия (EPIC) или късна нормотермична интраперитонеална химиотерапия (NIPEC), като за предпочитане е първата [3, 5]. Най-често използваните интраперитонеални химиотерапевтични агенти при HIPEC са cisplatin и mitomycin C [5].

Комбинираната терапия не е без компликации. Може да доведе до значителна заболяемост и смъртност, главно в институциите с малък опит. Миелосупресията е често системно усложнение. Локалните компликации включват: инфектиране и дехисценция на оперативната рана, инфекции на уринарен тракт, сепсис, формиране на фистулни ходове, чревна обструкция. Без лечение средната продължителност на живот е 5-12 месеца след поставяне на диагнозата, поради което въпреки възможните усложнения, циторедуктивната хирургия и интраперитонеалната химиотерапия са основен терапевтичен подход [3].

Постигането на пълната циторедукция е с по-малка вероятност при установяване на туморни нодули ≥ 5 cm по повърхността на тънкото черво

and stromal features allows prognostic stratification of patients [1, 7].

In the past, treatment options for patients with peritoneal mesothelioma were limited and the clinical outcome was poor, with a median overall survival of about 12 months after diagnosis. With the introduction of CRS combined with HIPEC, the prognosis for these patients has significantly improved. A median overall survival of 31-92 months is achieved in patients undergoing this modern therapeutic option [2, 8].

A multidisciplinary approach is needed in determining the treatment of patients with malignant mesothelioma [8]. Therapy is based on a judgment of the patient's general condition as determined by the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), the histological type of mesothelioma, and the ability to obtain complete or near-complete cytoreduction at the time of surgery [3].

CRS and intraperitoneal chemotherapy are accepted as the consensus standard as first-line therapy for MPM. They are also applied in the event of relapses. Peritoneal chemotherapy can be administered as HIPEC, early postoperative chemotherapy (EPIC), or late normothermic intraperitoneal chemotherapy (NIPEC), with the former being preferred [3, 5]. The most commonly used intraperitoneal chemotherapeutic agents in HIPEC are cisplatin and mitomycin C [5].

Combination therapy is not without complications. It can lead to significant morbidity and mortality, mainly in institutions with little experience. Myelosuppression is a common systemic complication. The local ones include: infection and dehiscence of the surgical wound, urinary tract infections, sepsis, fistula formation, intestinal obstruction. The average life expectancy without treatment is 5-12 months after diagnosis. Therefore, despite possible complications, cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy are the main therapeutic approach [3].

Achieving complete cytoreduction is less likely in the presence of tumor nodules ≥ 5 cm on the sur-

или директна ангажираност на мезентериума на џејунума или илеума [3]. При пациентите с високорискови хистологични карактеристики и при обширно разпространена и напреднала болест хирургичното лечение не е единствената възможност. При тях може да се приложи и системна неоаглювантна, периперативна или аглювантна химиотерапия (основно базирана на cisplatin, pemetrexed, като потенциал имат и комбинации от: цитостатици с anti-VEGFA; bevacizumab и nintedanib, добавени към химиотерапия) [3, 8].

Генетичните изследвания разкриват молекулярната патогенеза на болестта, която може да даде нови възможности за персонализирана таргетна терапия [5, 7, 8]. Герминативната BAP1 мутация, наблюдавана в 1-2% от мезотелиомите, се свързва с по-добра преживяемост [2, 5, 7], но може да има и предиктивна стойност за сензитивност на терапия с имунни checkpoint инхибитори, PARP1 инхибитори и temozolomide [2, 8].

EGFR алтерации се установяват често при пациенти с МПМ, като при тях се проучва ефектът от прилагане на тирозин-киназни инхибитори (TKI). Други нови подходи за лечение при пациентите с мезотелиом включват CTLA-4 базирана имунотерапия, виротерапия, адоптивен Т-клетъчен трансфер, туморни ваксини, фотодинамична терапия и др. [3, 5, 8].

МПМ има различен клиничен ход при отделните пациенти, с много бърза прогресия при някои и с постигане на дълъг период на ремисия при други [2].

Основните прогностични фактори включват: възраст, пол, хистологичен тип, туморен грейд, стойност на PCI, оценка на постигнатата циторедукция, преоперативната стойност на клинично-лабораторния показател CA-125, прилагания терапевтичен режим [3, 5].

Благоприятни фактори са: женски пол и млада възраст при поставяне на диагнозата [2]. С по-добра прогноза е епителоидният хистологичен вариант, с тубулопапиларен, трабекуларен и аденоматоиден модел, с лимфохистиоцитоидни характеристики и миксоиден строма [1, 2, 3, 5, 7, 9]. CA-125 може да се използва като сурогатен маркер за успешната циторедукция, с отчитане на стойностите му пред- и постоперативно [5].

face of the small intestine or direct involvement of the mesentery of the jejunum or ileum [3]. In patients with high-risk histological features and in widely disseminated and advanced disease, surgical treatment is not the only option. Systemic neoadjuvant, perioperative or adjuvant chemotherapy can also be applied (mainly based on cisplatin and pemetrexed; in addition, other potential combinations include: cytostatics with anti-VEGFA; bevacizumab and nintedanib added to chemotherapy) [3, 8].

Genetic analyses are revealing the molecular pathogenesis of the disease, which may provide new opportunities for personalized targeted therapy [5, 7, 8]. The germline BAP1 mutation, observed in 1-2% of mesotheliomas, is associated with better survival [2, 5, 7], but may also have predictive value for sensitivity to therapy with immune checkpoint inhibitors, PARP1 inhibitors, and temozolomide [2, 8].

EGFR alterations are frequently found in patients with MPM, in which the effect of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) is studied. Other new treatment options for mesothelioma patients include CTLA-4-based immunotherapy, virotherapy, adoptive T-cell transfer, tumor vaccines, photodynamic therapy and more [3, 5, 8].

MPM has a different clinical course in individual patients, with a very rapid progression in some and achieving a long period of remission in others [2].

The main prognostic factors include: age, gender, histological type, tumor grade, value of PCI, evaluation of achieved cytoreduction, preoperative value of the clinical laboratory indicator CA-125, applied therapeutic regimen [3, 5].

Favorable factors are: female gender and young age at diagnosis [2]. The epithelioid histological variant, with a tubulopapillary, trabecular and adenomatoid pattern, with lymphohistiocytoid features and myxoid stroma, has a better prognosis [1, 2, 3, 5, 7, 9]. CA-125 can be used as a surrogate marker for determining successful cytoreduction, with values reported pre- and postoperatively [5].

Към неблагоприятните показатели се включват: метастази в лимфни възли; тромбоцитоза; висок PCI; непълна циторедукция; солиден и микропапиларен модел на епителоидния субтип, с рабдоидни и плеоморфни цитологични характеристики [1]; саркоматоиден и бифазен хистотип [5, 7]; нисък стромален възпалителен отговор; ИХХ установените висока CD10 експресия и загуба на p16, високата пролиферативна туморна активност с висока стойност на Ki67 [7].

От морфологичните критерии степента на туморната диференциация (туморния грейд) е определяща за прогнозата, с най-голяма стойност и е най-добре проучена при епителоидния вариант на МПМ. Може да се прилага на малка биопсия или резектат [1, 2, 7]. Градирането е в две категории (ниска и висока степен), базирано на оценка на ядрени характеристики (атипия и митотичен индекс) и некрози. Според някои препоръки отчитането на некрозите има значение за рисковата стратификация на пациентите с плеврален мезотелиом и няма – при тези с перитонеален [2]. Саркоматоидните и бифазните мезотелиоми не се градират, тъй като саркоматоидната морфология е определяща за агресивно клинично протичане [1].

Предвид новите възможности за лечение на перитонеалния мезотелиом, своевременното и правилно диагностициране на тази агресивна болест е от решаващо значение за клиничния изход. Патологичната оценка на мезотелиома може да бъде предизвикателство, особено при изследване на малки биопсични материали и предвид потенциалните диференциалнодиагностичните проблеми.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме случай на 29-годишен мъж, постъпил за консултация в отделение „Обща и клинична патология“ с цел получаване на „второ“ мнение поради хистологичен резултат от друго лечебно заведение (ДЛЗ) за метастаза в шийен лимфен възел от малигнен мезотелиом.

Според анамнестичните данни пациентът е прекарал COVID-19 преди година, усложнена с тромбоза на v. brachialis, v. basilica, v. axillaris, v.

Unfavorable indicators include: metastases in lymph nodes; thrombocytosis; high PCI; incomplete cytoreduction; solid and micropapillary pattern of the epithelioid subtype, with rhabdoid and pleomorphic cytologic features [1]; sarcomatoid and biphasic subtype [5, 7]; low stromal inflammatory response; IHC findings such as high CD10 expression, loss of p16, high proliferative tumor activity with a high Ki67 value [7].

Of the morphological criteria, the degree of tumor differentiation (tumor grade) is a prognostic determinant, with the greatest value and best studied in the epithelioid variant of MPM. It can be applied to a small biopsy or a resection specimen [1, 2, 7]. Grading is done in two categories (low and high grade) based on assessment of nuclear features (atypia and mitotic index) and necrosis. According to some recommendations, reporting of necrosis is relevant for risk stratification of patients with pleural mesothelioma and not in those with peritoneal [2]. Sarcomatoid and biphasic mesotheliomas are not graded because sarcomatoid morphology is a determinant of an aggressive clinical course [1].

Given the new treatment options for peritoneal mesothelioma, timely and correct diagnosis of this aggressive disease is critical to clinical outcome. The pathologic evaluation of mesothelioma can be challenging, especially when examining small biopsy specimens and given the potential differential diagnostic problems.

CLINICAL CASE

We present a case of a 29-year-old man who came for a consultation in our department in order to obtain a “second” opinion about a histological result from another medical institution, based on which he was diagnosed with cervical lymph node metastasis from malignant mesothelioma.

According to the anamnestic data, the patient had a Covid 19 infection a year ago, complicated by thrombosis of v. brachialis, v. basilica, v. axillaris, v.

subclavia, v. jugularis вляво и частична на v. portae. Оттогава е с данни за асцит, който частично се резорбирал и с увеличени шийни лимфни възли, без динамика в статуса им. Въпреки комплициите в постковидния период и до момента пациентът е в добро общо състояние.

При консултацията представя резултати от контролен скенер (СТ) на гръден кош, според които има данни за шийна и торакална лимфаденомегалия, перикарден излив, без плеврални изливи, липсва туморна формация в плевра и перикард. В придружаващата друга медицинска документация са описани резултати от предишни СТ изследвания, вкл. на коремни органи, с установени увеличени абдоминални и мезентериални лимфни възли и асцит, без налични лезии в перитонеалната кухина.

Проведохме хистологично и имунохистохимично изследване на предоставената „външна“ биопсична проба. Морфологично се установи лимфен възел с нормален строеж, с разположени в медуларни синуси добре отграничени групи клетки, без митотична активност, смесени с хистиоцити и лимфоцити, без стромална реакция в съседство. Използваните IXX маркери показаха позитивност за PanCK, CK 7, D2-40, calretinin и WT1 в 90-100% от групите клетки. BAP1 също беше позитивен, EMA показва слаба цитоплазматична експресия, а CEA poly беше негативен. CD34 и D2-40 позитивираха съответно кръвоносни и лимфни съдове.

Хистологичният резултат от второто мнение е за бенигни мезотелни инклузии, възникнали на фона на съдова тромбоза, с развитие на асцит и перикардит след прекаран COVID-19. Препоръчавме проследяване с образни изследвания поради възможност за установяване на по-късен етап на туморна формация в серозните кухини.

Две седмици по-късно, след планирана консултация с онколог в ДЛЗ, пациентът е насочен за PET-СТ. При изследването се установяват голямо количество асцит и дисеминирани метаболитно активни лезии, ангажиращи оментум, париетален и висцерален перитонеум. В диференциалнодиагностично отношение се имат предвид мезотелиом и екстранодален лимфопролиферативен процес. Вторично са ангажирани абдоминални, ретроперитонеални, тазови,

subclavia, v. jugularis on the left and partial thrombosis of v.portae. Since then, he developed ascites, which partially resorbed, and enlarged cervical lymph nodes, without dynamics in their status. Despite the complications, in the post-covid period and until now, the patient is in good general condition.

During the consultation, he presents the results of a control scan (CT) of the chest which revealed thoracic lymphadenomegaly and pericardial effusion, but no pleural effusions and no tumor formation in the pleura or pericardium. The accompanying other medical documentation described results of previous CT examinations (including of abdominal organs), which established enlarged abdominal and mesenteric lymph nodes and ascites, but no lesions present in the peritoneal cavity.

We performed histological and IHC examination of the provided “external” biopsy sample. Morphologically, a lymph node with a normal structure was found, with well-defined groups of cells, located in the medullary sinuses, mixed with histiocytes and lymphocytes. There was no evidence of mitotic activity or a surrounding stromal reaction. The IHC markers showed positivity for PanCK, CK 7, D2-40, calretinin and WT1 in 90-100% of the cell groups. BAP1 was also positive, EMA showed weak cytoplasmic expression. CEA poly was negative. CD34 and D2-40 stained blood and lymphatic vessels, respectively.

In the final consultation pathology report we concluded that the changes, observed in the examined lymph node, are benign mesothelial inclusions, which occurred in the background of a past COVID-19 infection complications such as vascular thrombosis, ascites and pericarditis. We recommended follow-up with imaging tests, due to the risk of development of a tumor in the serous cavities later on.

Two weeks later, after a scheduled consultation with an oncologist at another medical facility, the patient was referred for PET-CT. Examination revealed a large amount of ascites and disseminated metabolically active lesions involving the omentum, parietal and visceral peritoneum. In the differential diagnosis, mesothelioma and extranodal lymphopro-

супрадиафрагмални, парастернални и супраклавикуларни лимфни възли, с най-ниска метаболитна активност в последната група.

След представяне на резултатите от последното образно изследване препоръчавме диагностична биопсия на оментум и париетален перитонеум, която се проведе в Клиника по хирургия на МБАЛ „Сърце и мозък“. От хистологичния резултат се доказва малигнен епителоиден мезотелиом, лимфохистиоцитоилен вариант, с ниска степен на малигненост.

Морфологично се установиха изразена лимфоидна хиперплазия (вкл. с формиране на лимфоидни фоликули с герминативни центрове) и флоридна мезотелна пролиферация, с преобладаване на солиден и по-слабо представен папиларен модел на растеж. Мезотелните клетки са с лек ядрен полиморфизъм, с видими нуклеоли и с ниска митотична активност (1 бр. митоза/10 зрителни полета, при голямо увеличение). Между мезотелните клетки се наблюдава лимфохистиоцитен инфилтрат, липсват некрози. В няколко зони се установи инвазия в наличната мастна тъкан (фиг. 1).

За потвърждаване на диагнозата използвахме ИХХ маркери. Експресията на СК AE1/AE3 и calretinin подчерта клетките, инфилтриращи мастна тъкан (фиг. 2А и 2Б). Назначихме и допълнителни маркери – D2-40 и WT1, с които да се потвърди мезотелната им природа. ЕМА показва мембранна експресия, предимно в близките на мастната тъкан клетки (фиг. 2В). Пролиферативната активност, установена с Ki 67, се отчете като ниска (Ki 67 = 10-15%). S100 се позитивира в мастна тъкан, LCA – в нормални лимфоцити, а CD68 – в хистиоцити. P53 показва експресия в 80-90% от туморните клетки, а BAP1 ядрена позитивност – при слаба и умерена интензивност.

След по-малко от месец от поставяне на диагнозата в ДЛЗ при пациентът е извършена лапароскопия, оментектомия, евакуация на асцитна течност, биопсия на перитонеум и парциална резекция на панкреас. От новите биопсични проби отново е наличен резултат МПМ. Извършена е HIPEC с cisplatin и doxorubicin, като е поставен дренаж за последващ EPIC.

liferative disorder were considered. Abdominal, retroperitoneal, pelvic, supradiaphragmatic, parasternal and supraclavicular lymph nodes were secondarily involved, with the lowest metabolic activity in the latter group.

After seeing those results, we recommended a diagnostic biopsy of the omentum and parietal peritoneum, which was performed in the Department of Surgery of Heart and Brain Center of Clinical Excellence, Pleven. The histological result revealed malignant epithelioid mesothelioma, lymphohistiocytoid subtype, with a low degree of malignancy.

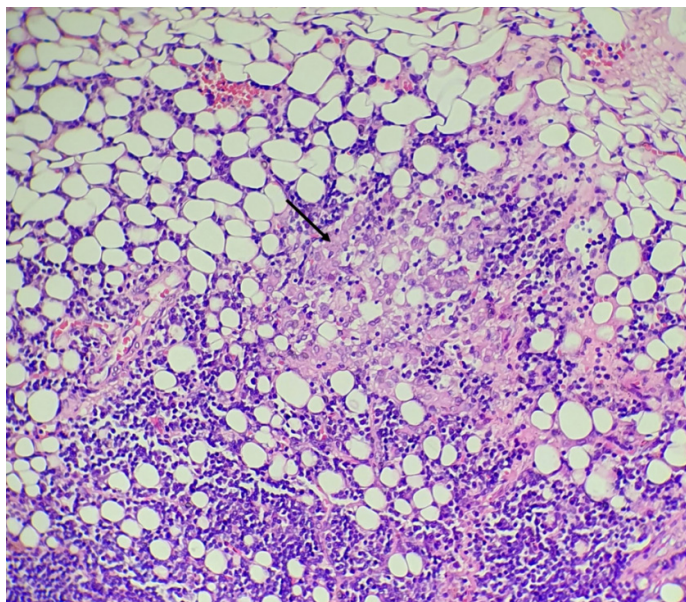
The discovered morphological features were as follows: pronounced lymphoid hyperplasia (including formation of lymphoid follicles with germinal centers) and florid mesothelial proliferation, with predominance of a solid and less represented papillary growth pattern. Mesothelial cells have mild nuclear polymorphism, visible nucleoli and low mitotic activity (1 mitosis/10 visual fields, at high magnification). A lymphohistiocytic infiltrate was observed between the mesothelial cells; no necrosis. In several areas, invasion into the underlying fat tissue was found (Figure 1).

We used IHC markers to confirm the diagnosis. Expression of CK AE1/AE3 and calretinin highlighted the tumor cells infiltrating adipose tissue (Figure 2, A-B). In addition, we also assigned D2-40 and WT1 to confirm their mesothelial nature. EMA showed membranous expression, predominantly in the adjacent adipose tissue cells (Figure 2, C). The proliferative activity determined by Ki67 was reported as low (Ki67 = 10-15%). S100 was positive in adipose tissue, LCA in normal lymphocytes and CD68 in histiocytes. P53 showed expression in 80-90% of tumor cells and BAP1 nuclear positivity, at weak and moderate intensity.

Less than one month after diagnosis, the patient underwent laparoscopy, omentectomy, ascitic fluid evacuation, peritoneal biopsy, and partial pancreatic resection in another hospital. From the new biopsy samples, an MPM result is again available. HIPEC with cisplatin and doxorubicin was performed, with a drain placed for subsequent EPIC.

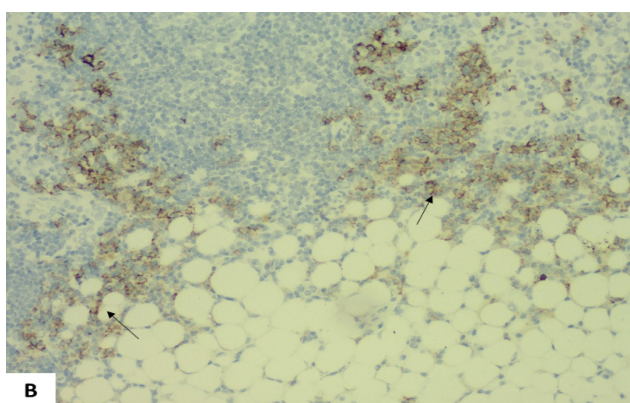
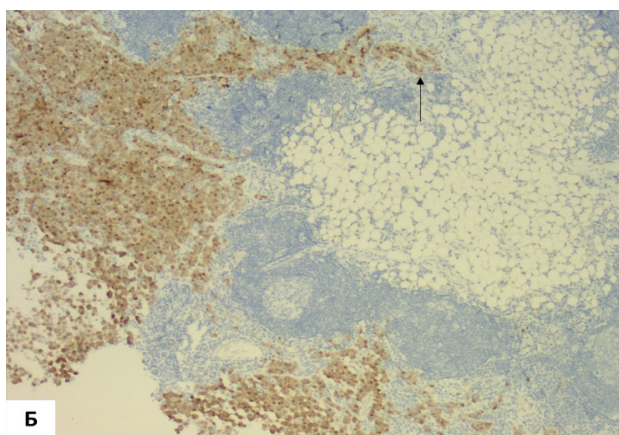
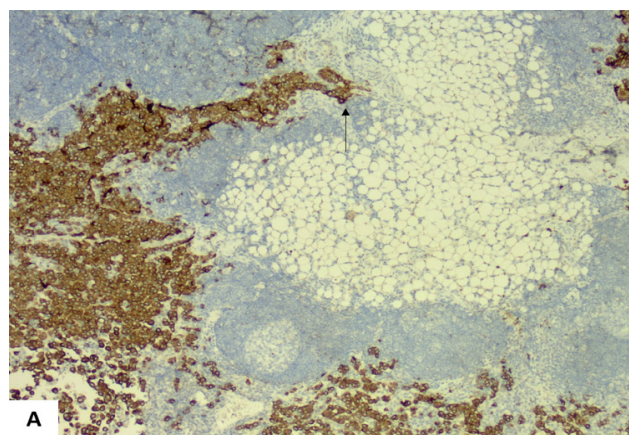
След по-малко от месец от локалната терапия е започнато приложение на системна химиотерапия с pemetrexed, cisplatin/carboplatin. До момента са проведени общо 3 курса, като все още няма данни от контролно рестагиращо об-разно изследване.

After less than a month of local therapy, systemic chemotherapy with pemetrexed, cisplatin/carboplatin was started. To date, a total of 3 courses have been conducted, and there are still no data from a control restaging imaging.



Фиг. 1. Микроскопска оценка на мезотелиом при рутинно оцветяване с хематоксилин-еозин; инвазивни мезотелни клетки – посочени със стрелка, ув. x200

Fig. 1. Microscopic evaluation of mesothelioma, on routine hematoxylin-eosin staining; invasive mesothelial cells – indicated by an arrow, magnification x200



Фиг. 2. Микроскопска оценка на ИХХ оцветените мезотелни клетки при МПМ, като инвазивните са посочени със стрелка (А – СКАЕ1/АЕ3; Б – calretinin; В – ЕМА), ув. x40

Fig. 2. Microscopic evaluation of IHC-stained mesothelial cells in MPM, invasive cells are indicated by an arrow (A – CKAE1/AE3; B – calretinin; C – EMA), magnification x40

ОБСЪЖДАНЕ

Корелацията с клиничните данни и резултатите от образните изследвания трябва да се има в предвид при поставяне на патологичната диагноза. При перитонеалните мезотелиоми често възникват диференциалнодиагностичен проблеми. Нужно е разграничаване главно от първичен перитонеален серозен карцином, метастатично разпространение на малигнени процеси от яйчници, фалопиеви тръби, стомах, панкреас, гребело черво, бъбреци, но и от тумори на екстраперитонеални органи като гърда, бял дроб и т.н. [1].

Прилагането на хистохимичен и ИХХ метод може да помогне при разрешаване на диференциалнодиагностичните проблеми. Хистохимично оцветяване с periodic acid – Schiff, често позитивира при аденокарциномите, а при мезотелиомите е рядко. Мезотелните клетки може да съдържат Alcian blue позитивни вакуоли [7]. Препоръчителни ИХХ маркери, позитивни при нормални мезотелни клетки и в туморни клетки на мезотелиом, са: WT-1, D2-40 (podoplanin), calretinin, CK5/6. По-рядко използвани са: mesothelin, HBME-1, thrombomodulin. Подобно на карциномите и мезотелиомът експресира CK AE1/AE3, PanCK, CAM 5.2 и OSCAR [1, 3, 7]. Повечето от посочените маркери бяха назначени и допринесоха за хистологичните ни резултати.

Основният диференциалнодиагностичен проблем при изследване на биопсията от оментум и париетален перитонеум в нашия клиничен случай беше разграничаването на малигнена от бенигнена мезотелна лезия – малигнен мезотелиом от реактивна мезотелна пролиферация и мезотелиом in situ.

Реактивна мезотелна пролиферация

Епителоидният вариант на мезотелиом, както е и разглежданият случай, най-често наподобява ненеопластична мезотелна пролиферация/хиперплазия [7]. Етиологията на последната включва инфекциозна генеза, може да възникне реактивно на съдов инцидент, вкл. тромбоза, в резултат на травма и също постоперативно. Приема се за необлигатна прекаncerоза [11]. Тя може да бъде хиперцелуларна, с висока митотична активност и клетъчна атипия, с некрози,

DISCUSSION

Correlation with clinical data and imaging tests should be considered when making the pathological diagnosis. Differential diagnostic problems often arise with peritoneal mesotheliomas. It is necessary to differentiate mainly from primary peritoneal serous carcinoma and metastatic spread of malignant neoplasm from ovaries, fallopian tubes, stomach, pancreas, colon, kidneys. Metastatic spread of tumors of extraperitoneal organs such as breast, lung, etc. also should be considered [1].

Application of histochemical and IHC methods can help resolve differential diagnostic problems. Histochemical staining with periodic acid – Schiff is often positive in adenocarcinomas, but rarely in mesotheliomas. Mesothelial cells may contain Alcian blue positive vacuoles [7]. Recommended IHC markers positive in normal mesothelial cells and in mesothelioma tumor cells are: WT-1, D2-40 (podoplanin), calretinin, CK5/6. Less frequently used are: mesothelin, HBME-1, thrombomodulin. Similar to carcinomas, mesothelioma also expresses: CK AE1/AE3, PanCK, CAM 5.2 and OSCAR [1, 3, 7]. Most of the mentioned markers were assigned and contributed to our histological results.

The main differential diagnostic problem when examining the biopsy from omentum and parietal peritoneum in our clinical case was distinguishing malignant from benign mesothelial lesion – malignant mesothelioma from reactive mesothelial proliferation and mesothelioma in situ.

Reactive mesothelial proliferation

The epithelioid subtype of mesothelioma, as in our case, most often resembles non-neoplastic mesothelial proliferation/hyperplasia [7]. The etiology of the latter includes an infectious genesis, it can occur reactively to a vascular accident, incl. thrombosis, as a result of trauma and also postoperatively. It is considered an optional precancer [11]. It can be hypercellular, with high mitotic activity and cell atypia, necrosis, formation of papil-

формирани на папиларни групи, с псевдоинвазии във фиброзна тъкан, което наподобява злокачествена природа на процеса. Идентифициране на категорична инвазия в субмезотелни структури (фибромасна тъкан, паренхимна тъкан, мускулни влакна и др.) е диагностичен критерий в полза на малигнен мезотелиом срещу бенигна пролиферация. Тя понякога е фина, само в няколко слоя под мезотелния слой, без демопластична реакция. Инвазията може да се подчертае и потвърди с ИХХ изследване за СК AE1/AE3 и calretinin [7, 9, 12], които ние също използвахме. При отчитане на експресията трябва да се има предвид възможността за позитивиране на някои от мезотелните маркери в субмезотелни фибробласти, което може да се интерпретира като фалшивопозитивна инвазия [7]. Истинската инвазия по-често е обширна, с мултифокален модел, налична в мастна тъкан, както е и при нашето биопсично изследване от перитонеум и оментум. Тези критерии я разграничават и от т.нар. *бенигна мезотелна секвестрация в субмезотелната съединителна тъкан при възпаление* [13].

Някои от ИХХ маркерите, като p53, СЕА, desmin, EMA, помагат за разграничаване на бенигни от малигни мезотелни пролиферации [7]. Desmin е предложен като индикатор за бенигни мезотелни клетки, а p53 позитивността и мембранната експресия на EMA показват малигна природа [12, 14, 15]. Пролиферативният маркер Ki67 също може да помогне за разграничаване на клетките, като стойностите около 5 и 25% са показателни за доброкачествените и съответно злокачествените лезии [15]. В биопсията от оментум ние също назначихме EMA, p53 и Ki67, като се установи позитивност за EMA главно в клетките, разположени близо до зоните с мастна тъкан. P53 показва експресия в 80-90% от туморните клетки, а Ki67 = 10-15% пролиферативна активност.

BRCA-associated peptide-1 (BAP-1) също може да помогне за разграничаване на малигна от бенигна мезотелна пролиферация. Ягрена загуба на маркера се приема като 100% специфична за малигненост [1] и най-често се установява при епителоидния вариант, но е по-слабо

lae, with pseudoinvasions in fibrous tissue, which resembles a malignant nature of the process. Identification of definite invasion of submesothelial structures (fibro-fatty tissue, parenchymal tissue, muscle fibers, etc.) is a diagnostic criterion in favor of malignant mesothelioma versus benign proliferation. It is sometimes subtle, only a few layers below the mesothelial layer, without a desmoplastic reaction. Invasion can be highlighted and confirmed with the IHC test for CK AE1/AE3 and calretinin [7, 9, 12], which we also used. When reporting expression, the possibility of positivity of some of the mesothelial markers in submesothelial fibroblasts, which could be interpreted as false positive invasion, should be taken into account. [7]. True invasion is more often extensive, with a multifocal pattern, present in adipose tissue, as in our biopsy specimen from peritoneum and omentum. These criteria distinguish it from the so-called *benign mesothelial sequestration in submesothelial connective tissue in inflammation* [13].

Some of the IHC markers, such as p53, desmin and EMA, help distinguish benign from malignant mesothelial proliferations [7]. Desmin has been suggested as an indicator of benign mesothelial cells, whereas p53 positivity and membrane expression of EMA indicate a malignant nature [12, 14, 15]. The proliferative marker Ki67 can also help differentiate cells. Values around 5% and 25% are indicative of benign and malignant lesions, respectively [15]. Based on this data in the omentum biopsy, we also employed EMA, p53, and Ki67. EMA positivity was found mainly in the cells located near the adipose tissue areas. p53 showed expression in 80-90% of tumor cells, and Ki67 = 10-15% proliferative activity.

BRCA-associated peptide-1 (BAP-1) may help distinguish malignant from benign mesothelial proliferation. Nuclear loss of the marker is considered 100% specific for malignancy [1] and is most often found in the epithelioid subtype, but is less indicative

показателна при перитонеалните мезотелиоми, в сравнение с плевралните [2, 10]. BAP1 нарушенията са редки при саркоматоидните и дезмопластичните варианти [7]. При отчитане на негативен резултат трябва да се наблюдава пълна липса на ядрена експресия, при наличие на позитивна вътрешна контрола [2]. В нашия случай BAP1 показва запазена ядрена позитивност, при слаба и умерена интензивност.

В някои трудни за хистологично диагностициране случаи може да се приложат и молекулярно-генетични изследвания. Най-честата генетична алтерация при мезотелиомите е хомозиготна делеция на CDKN2A, която може да се установи с флуоресцентна *in situ* хибридизация (FISH). Methylthiodenosin phosphorylase (MTAP) е позициониран близо до CDKN2A и често показват коделеция. Като сурогатен метод с ИХХ може да се установи цитоплазмена загуба на MTAP, която е 100% специфична за малигненост. CDKN2A кодира протеин p16, но ИХХ резултатът не е 100% предиктивен за хомозиготната делеция [1, 7]. Препоръчва се използването и на двата маркера – BAP1 и MTAP, за повишаване на предикцията за малигненост при пролиферативните мезотелни клетки. Други спомагателни маркери са p53, NF2, използвани в панел с BAP1 и MTAP. Според някои автори генетичните алтерации и липсата на експресия за MTAP и BAP1 не е 100% специфична за мезотелиомите, като може да се наблюдават и при други неоплазми, напр. меланом и бъбречно-клетъчен карцином [1, 2]. Препоръчва се първо да се докаже, че лезията е мезотелна, а последващата интерпретация да е базирана на комбинирано използване на маркерите [9].

Описани са случаи, при които освен хиперплазия на мезотелните клетки, едновременно с нея се наблюдава и хистиоцитна пролиферация. За потвърждаване на хистиоцитната генеза се препоръчва използване на маркера CD68, който беше позитивен в разгледания случай. В диференциалнодиагностично отношение на тази смесена бенигнена пролиферация е лимфохистиоцитоидният вариант на епителоиден МПМ. Разграничаването на двата процеса се базира отново на категоричната мезотелна инвазия в субмезотелните тъкани, каквато ние установихме.

in peritoneal mesotheliomas than in pleural mesotheliomas [2, 10]. BAP1 abnormalities are rare in the sarcomatoid and desmoplastic subtypes [7]. When reporting a negative result, a complete absence of nuclear expression should be observed in the presence of a positive internal control [2]. In our case, BAP1 showed preserved nuclear positivity, at weak and moderate intensity.

In difficult cases in addition to the histological methods, molecular genetic studies can also be applied. The most common genetic alteration in mesotheliomas is homozygous deletion of CDKN2A, which can be detected by fluorescence *in situ* hybridization (FISH). Methylthiodenosin phosphorylase (MTAP) is positioned close to CDKN2A and often shows a codeletion. As a surrogate method, cytoplasmic loss of MTAP can be detected with IHC, which is 100% specific for malignancy. CDKN2A encodes p16 protein, but the IHC result is not 100% predictive of the homozygous deletion [1, 7]. The use of both BAP1 and MTAP markers is recommended to increase the prediction of malignancy in proliferative mesothelial cells. Other ancillary markers are p53, NF2 used in a panel with BAP1 and MTAP. According to some authors, the genetic alterations and lack of expression for MTAP and BAP1 is not 100% specific for mesotheliomas, as they can also be observed in other neoplasms, i.e. melanoma and renal cell carcinoma [1, 2]. It is recommended that the lesion be first proven to be mesothelial and that subsequent interpretation be based on a combined use of the markers [9].

Cases have been described in which, in addition to hyperplasia of the mesothelial cells, histiocytic proliferation was observed simultaneously. To confirm the histiocytic genesis, it is recommended to use the marker CD68, which was also positive in our case. In the differential diagnosis of this mixed benign proliferation is the lymphohistiocytoid variant of epithelioid MPM. The distinction between the two is again based on the definite mesothelial invasion of submesothelial tissues, which we also confirmed.

Друг проблем при диагностицирането на мезотелиом може да възникне от наличието на т.нар. фалшива мастна тъкан, резултат от процес на организация с формиране на артефициални пространства, подобни на липоцити. ИХХ може да помогне за идентифициране на истинските мастни клетки, напр. с използване на S100 protein, laminin, collagen IV, които са позитивни в истинската мастна тъкан и негативни във фалшивата [7], като в нашия случай назначихме S100.

Въпреки че има противоречиви данни за диагнозата **мезотелиом in situ**, тя е приета в класификациите на СЗО, но създава трудности за последващото поведение от онколози и хирурзи и е включена в групата на диференциалните хистологични диагнози за малигнен мезотелиом [1, 7]. Описва се като пролиферация на малигненни клетки в монослой или с формиране на малки папили, без инвазия в субепителните тъкани, като рядко показва некрози и често се асоциира с възпаление. Загубата на BAP1 и MTAP при ИХХ изследване, както и установяването на хомозиготна делеция на CDK2A от FISH при неинвазивни мезотелни клетки показват, че наистина може да се установи малигнена мезотелна пролиферация преди прогресията в инвазия [1, 9].

Лимфохистиоцитогният вариант на епителоидния МПМ трябва да се разграничи също и от ненеопластичен **възпалителен** и неопластичен **лимфопролиферативен процес** [7]. Казусът отново може да се реши чрез провеждане на ИХХ изследване. LCA (CD45), Ki 67, CD3 и CD20 са основните използвани маркери за ориентируваща диагноза на В- и Т-клетъчните лимфопролиферативни неоплазми. Предвид диференциалнодиагностичния резултат от PET-CT за екстранодален лимфопролиферативен процес, назначихме LCA, който позитивира нормални лимфоцити, а Ki67 показва ниска пролиферативна активност на възпалителните клетки, с което се отхвърли възможността за посочената диагностична възможност.

Не на последно място, един от основните диференциалнодиагностични проблеми при нашият клиничен случай беше разграничаването на метастаза от малигнен мезотелиом от т.нар. бенигнени инклузии.

Another problem in diagnosing mesothelioma can arise from the presence of the so-called false adipose tissue – the result of organization process with the formation of artificial lipocyte-like spaces. IHC can help identify true fat cells, e.g. using S100 protein, laminin, collagen IV, which are positive in real adipose tissue and negative in fake [7]. In our case we used S100.

Although there are conflicting data on the diagnosis of **mesothelioma in situ**, it is accepted in the World Health Organization classifications, but it creates a problem for the subsequent behavior of oncologists and surgeons and is included in the group of differential histological diagnoses for mesothelioma [1, 7]. Mesothelioma in situ is described as a proliferation of malignant cells, in a monolayer or with the formation of small papillae, without invasion of subepithelial tissues, rarely showing necrosis and often associated with inflammation. The loss of BAP1 and MTAP by IHC, as well as the finding of homozygous deletion of CDK2A by FISH in non-invasive mesothelial cells, indicate that malignant mesothelial proliferation can indeed be established before progression to invasion [1, 9].

The lymphohistiocytoid subtype of epithelioid MPM must also be **distinguished** from non-neoplastic inflammatory and neoplastic **lymphoproliferative disorders** [7]. Again, the case can be resolved by conducting an IHC study. LCA (CD45), Ki67, CD3 and CD20 are the main markers used for tentative diagnosis of B- and T-cell lymphoproliferative neoplasms. Given the PET-CT observation of extranodal lymphoproliferative disorder, we assigned LCA and Ki67 to reject this possibility. LCA marked normal lymphocytes and Ki67 showed low proliferative activity of inflammatory cells, thereby ruling out the possibility of the indicated diagnostic possibility.

Last but not least, one of the main differential diagnostic problems in our clinical case was distinguishing a metastasis from malignant mesothelioma and the so-called benign inclusions.

Бенигнени мезотелни инклузии в лимфни възли

Както беше споменато, разпространението на МПМ по лимфогенен път е рядко. Мезотелните клетки в лимфните възли освен метастатично разпространени от първичен малигнен процес могат да бъдат и доброкачествени (бенигнени) инклузии. В тази категория се включват епителни, невомеланоцитни и гецигуални клетъчни структури [14]. Най-чести са ендометриален или слюнчен тип жлези, тиреоидни структури [17]. Мезотелните инклузии са подвид на епителните. За първи път са описани през 1990 г. от Brooks и сътр. [17, 18]. Те възникват рядко, но поставят диференциалнодиагностична дилема за метастатично разпространени карциномни, меланомни и мезотелиомни клетки или реактивна бенигнена синусна хистиоцитоза. Най-често се откриват в медиастинални, абдоминални или ретроперитонеални лимфни възли и се асоциират с изливи в серозните кухини (плеврална, перикардна и перитонеална) [14, 17]. ИХХ изследване допринася за определяне на хистогенезата им [14, 17, 18].

Бенигнените инклузии обикновено се диагностицират в топографски региони, близки на лезията или органа от който произлизат. По-рядко могат да се установят и в нерегионални отдалечени лимфни възли [14]. Понякога се асоциират с тромбоза на кръвоносни съдове, сърдечно-съдови заболявания [17]. Могат да се срещнат при пациенти с туморни процеси от немезотелен произход, напр. яйчникови, придружени от асцит, което е една от техните прояви [18].

Мезотелните инклузии в шийни лимфни възли възникват рядко и често се асоциират с хиперплазия и възпаление на серозните повърхности [14, 17]. Понякога може да има системна лимфаденопатия, с ангажиране на няколко региона [17], което в диференциалнодиагностичен план насочва дори към злокачествен лимфопролиферативен процес. Докладвани са при случаи в различна възрастова група, вкл. при деца [17].

Механизмът на възникване на бенигнените мезотелни инклузии в лимфни възли е транспортиране на мезотелните клетки по лимфен път. Нормално те не циркулират в съдовата система. Достигат субмезотелните лимфни съдове

Benign mesothelial inclusions in lymph nodes

As mentioned above, the spread of MPM via the lymphogenous route is rare. Mesothelial cells in lymph nodes, except metastatic spread from a primary malignant process, can also be benign inclusions. Epithelial, non-melanocytic and decidual cell structures are included in this category [14]. Most common are endometrial or salivary gland type, thyroid structures [17]. Mesothelial inclusions are a subtype of epithelial. They were first described in 1990 by Brooks et al [17, 18]. Mesothelial inclusions occur rarely but pose a differential diagnostic dilemma for metastatic carcinoma, melanoma and mesothelioma cells or reactive benign sinus histiocytosis. They are most often found in mediastinal, abdominal or retroperitoneal lymph nodes and are associated with effusions in the serous cavities (pleural, pericardial and peritoneal) [14, 17]. IHC method contributes to determining their histogenesis. [14, 17, 18].

Benign inclusions are usually diagnosed in topographic regions close to the lesion or organ they originate from. Less frequently, they can also be found in non-regional distant lymph nodes [14]. Sometimes benign inclusions are associated with thrombosis of blood vessels and cardiovascular diseases [17]. They may be encountered in patients with tumors of non-mesothelial origin, e.g. ovarian, accompanied by ascites, which is one of their manifestations [18].

Mesothelial inclusions in cervical lymph nodes occur rarely and are often associated with hyperplasia and inflammation of the serosal surfaces [14, 17]. Sometimes there can be a systemic lymphadenopathy, with involvement of several regions [17], which in terms of differential diagnosis points even more to a malignant lymphoproliferative disorder. Such inclusions have been reported in patients from different age groups, incl. in children [17].

The mechanism of occurrence of benign mesothelial inclusions in lymph nodes is the transport of mesothelial cells along the lymphatic route. Normally those cells do not circulate in the vascular system.

поради увреждане на бариерата под нормалните мезотелни клетки, покриващи серозните кухини [14, 17, 18]. Това най-често се свързва с перитонеално възпаление, реактивни изливи и последваща мезотелна реакция. Навлизането им субмезотелно се улеснява от тензионен градиент, създаден от асцитна течност [18]. На новото място те не пролиферират и остават в съдовия лумен без да инфилтрират околната тъкан, което е един от критериите за разграничаването им от метастатичните малигнени клетки [14].

Основният диференциалнодиагностичен проблем е морфологичната прилика с нормални доброкачествени клетки, при които без ИХХ изследване не може категорично да се определи хистогенезата. Позитивността за CK AE1/AE3 и негативността за CD 68 потвърждават епителния произход на клетките, а не хистиоцитния или меланоцитния [19]. Позитивността за calretinin, D2-40, WT1 и CK5/6 показва мезотелната природа, което се установи и в нашия случай. Разграничаването на малигнени от бенигнени клетки е по-голямото предизвикателство. Морфологичните характеристики на бенигнените инклузии, диференциращи ги от метастатични злокачествени клетки, включват липсата на: клетъчен атипизъм, митотична активност, кохезивност, екстрасинусно разпространение. За да се изключи тъканната инфилтрация, може да се използват ИХХ маркерите CD34 и D2-40, съответно позитивизиращи кръвоносни и лимфни съдове, извън които мезотелните клетки не преминават, което се наблюдава и при нашия случай. Позитивният Ki 67 показва пролиферация в лимфоцити и хистиоцитни клетки, а не в епителните клетки. EMA е със силна мембранна експресия предимно при малигнените мезотелиоми и само в 3-4% от случаите с реактивна мезотелна хиперплазия [14, 17, 18], като се очаква липсата на позитивност в бенигнените мезотелни инклузии, подобно на наблюдаваното от нас.

В случаите на недиагностициран туморен процес в серозните кухини и при установяване на мезотелните инклузии в лимфни възли се препоръчва клинично и образнодиагностично периодично проследяване както на плевралната, така и на перитонеалната кухина (според различните проучвания за различно дълъг времеви интер-

They reach the submesothelial lymphatic vessels due to damage of the barrier beneath the normal mesothelial cells lining the serosal cavities [14, 17, 18]. This is most often associated with peritoneal inflammation, reactive effusions and subsequent mesothelial reaction. Their entry submesotelically is facilitated by a tension gradient created by ascitic fluid [18]. At the new site, they do not proliferate and remain in the vascular lumen without infiltrating the surrounding tissue, which is one of the criteria for distinguishing them from metastatic malignant cells [14].

The main differential diagnostic problem is the morphological similarity with normal benign cells. Without IHC examination, their histogenesis cannot be definitively determined. Positivity for CK AE1/AE3 and negativity for CD 68 confirms the epithelial origin of the cells and excludes histiocytic or melanocytic origin [19]. Positivity for calretinin, D2-40, WT1 and CK5/6 indicate a mesothelial nature, which was also found in our case. Distinguishing malignant from benign cells is the greater challenge. Morphological features of benign inclusions, differentiating them from metastatic malignant cells, include the absence of: cellular atypia, mitotic activity, cohesiveness and extrasinusoidal spread. To rule out tissue infiltration, the IHC markers CD34 and D2-40 can be used, respectively positiving blood and lymphatic vessels, beyond which mesothelial cells do not pass, as observed in our case. Positive Ki 67 indicates proliferation in lymphocytes and histiocytic cells, not in epithelial cells. EMA has a strong membranous expression mainly in malignant mesotheliomas and only in 3-4% of cases with reactive mesothelial hyperplasia [14, 17, 18]. Therefore, the lack of positivity is expected in benign mesothelial inclusions, similar observed by us in the first biopsy of a cervical lymph node in our case.

In cases of an undiagnosed tumor in the serous cavities and when mesothelial inclusions are found in lymph nodes, clinical and imaging-diagnostic follow-up of both the pleural and peritoneal cavities is recommended (different studies suggest varying time intervals). If no primary tumor

вал). Ако през периода не се установи първична формация, се потвърждава бенигната природа на клетките в инклузиите от лимфни възли [17].

В нашия клиничен случай от първата биопсия на шийен лимфен възел, с която пациентът се представи, приехме диагнозата бенигни мезотелни инклузии. Базирахме се на морфологичните характеристики на клетките, ИХХ резултатите от назначените маркери, клинично-анамнестичните данни и на липсата на установена от образни изследвания първична туморна формация в серозните кухини [14]. Малигнените мезотелиоми най-често се представят с първична лезия, с нодули по серозните покривки [18], поради което водеща при диагнозата беше липсата на първична лезия. Въпреки по-късно установената при PET-CT находка в перитонеалната кухина и нерегионалната лимфаденомегалия с най-ниска метаболитна активност в супраклавикуларни лимфни възли, все още допускаме вероятността, че в шийните нодули се касае за бенигни мезотелни инклузии, а не за метастаза от малигнен мезотелиом. Възможно е прекараната COVID-19 инфекция да е провокирала диагностицираната тромбоза, вкл. на v. portae, с последващо развитие на асцит, който да е предизвикал немалигнена мезотелна хиперплазия, а тензионно обусловена деструкция на субмезотелната бариера е позволила мезотелните клетки да циркулират по лимфен път. Освен това е установено, че пациентите с мезотелиом без проведена терапия имат бързо прогресиращ неблагоприятен клиничния ход на болестта, който не се наблюдава при нашия пациент. Допуска се, че реактивната мезотелна хиперплазия като една необлигатна преканцероза е претърпяла неопластична трансформация на по-късен етап. В доказателство на това може да се приеме, че според данните от първото СТ изследване, когато по анамнестични данни шийната лимфаденомегалия е била налична, не е имало установени лезии в перитонеалната кухина, но е бил наличен асцит.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При поставяне на диагнозата МПМ патолозите са изправени пред значителни диференци-

formation is detected in the period, the benign nature of the cells in the lymph node inclusions is confirmed [17].

In our clinical case, after examining the first cervical lymph node biopsy with which the patient presented, we accepted the diagnosis of benign mesothelial inclusions. We based our decision on the morphological characteristics of the cells, the IHC results of the assigned markers, the clinical and anamnestic data and the absence of primary tumor formation in the serosal cavities, established by imaging tests [14]. Malignant mesotheliomas most often present with a primary lesion, with nodules on the serous surfaces [18], which is why the absence of these was leading to the diagnosis. Despite the later PET-CT finding in the peritoneal cavity and the non-regional lymphadenomegaly (with the lowest metabolic activity in supraclavicular lymph nodes), we still accept the possibility that the cervical nodules are affected by benign mesothelial inclusions and not by metastasis from malignant mesothelioma. It is possible that the previous COVID-19 infection provoked the diagnosed thrombosis, incl. of the v. portae, with subsequent development of ascites, which may have induced nonmalignant mesothelial hyperplasia and tension-induced destruction of the submesothelial barrier, allowing the mesothelial cells to circulate by lymphatics. In addition, mesothelioma patients without ongoing therapy have been found to have a rapidly progressive adverse clinical course of the disease, which was not initially observed in our patient. It is hypothesized that reactive mesothelial hyperplasia, as an optional precancer, has undergone neoplastic transformation at a later stage. As proof of this, it can be assumed that according to the data of the first CT test, when cervical lymphadenomegaly was present, according to anamnestic data, there were no established lesions in the peritoneal cavity, but ascites was evident.

CONCLUSION

Pathologists are faced with significant differential diagnostic dilemmas when making the di-

алнодиагностични дилеми, като те трябва да се съобразят с клиничните и образните данни, в допълнение на морфологичните характеристики. Наличието на хистологично установена субмезотелна инвазия е основният и най-сигурен критерий при разграничаване на малигнен мезотелиом от други мезотелни пролиферации. В патологичния доклад освен крайната диагноза е необходимо представяне и на прогностично значими фактори, вкл. хистологичен субтип и грейд. В своята съвременна практика от съществено значение е възможността за назначаване на спомагателни за диагнозата ИХХ маркери, но и на такива, които са потенциално таргетни и предиктивни за отговора от конкретна терапията.

Клинична значимост на свръхдиагностицирането с грешно поставена малигнена диагноза може да доведе до излишна агресивна терапия, с възможни последващи компликации. От друга страна, субдиагностицирането ще лиши пациента от правилно стагиране, забавя се или се ограничава адекватната терапия на това агресивно и бързо прогресиращо онкологично заболяване.

Необходим е мултидисциплинарен екип, включващ представители на хирургия, образна диагностика, патология, генетика и медицинска онкология, за да се приложи най-подходящия и персонализиран клиничен подход към пациенти с МПМ.

agnosis of MPM, as they must consider clinical and imaging tests in addition to morphologic features. The presence of histologically established submesothelial invasion is the main and most reliable criterion in distinguishing malignant mesothelioma from other mesothelial proliferations. In the pathological report, in addition to the final diagnosis, it is necessary to present prognostically significant factors, incl. histological subtype and grade. In the modern practice, it is essential not only to be able to appoint auxiliary IHC markers for the diagnosis, but also those that are potentially targetable and predictive of the response from a specific therapy.

Clinical significance of overdiagnosis with misdiagnosis of malignancy can lead to unnecessary aggressive therapy, with possible subsequent complications. On the other hand, underdiagnosis will deprive the patient of correct staging, delay or limit adequate therapy of this aggressive and rapidly progressing oncological disease.

A multidisciplinary team including representatives from surgery, imaging, pathology, genetics and medical oncology is required to apply the most appropriate and personalized clinical approach to the MPM patients.

БИБЛИОГРАФИЯ/REFERENCES

1. Farkas et al. Updates on the pathologic diagnosis and classification of mesothelioma. *J Cancer Metastasis Treat*, 2022;8:37 <https://dx.doi.org/10.20517/2394-4722.2022.89>.
2. Chapel DB et al. Malignant peritoneal mesothelioma: prognostic significance of clinical and pathologic parameters and validation of a nuclear-grading system in a multi-institutional series of 225 cases. *Mod Pathol*. 2021 Feb;34(2):380-395. doi: 10.1038/s41379-020-00688-4.
3. Kim J et al. Malignant peritoneal mesothelioma: a review. *Ann Transl Med*. 2017 Jun;5(11):236. doi: 10.21037/atm.2017.03.96.
4. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>
5. Newland JJ. An update in malignant peritoneal mesothelioma diagnosis and treatment – a narrative review. *AME Surg J* 2023;3:36 | <https://dx.doi.org/10.2103>
6. <https://mesothelioma.net/mesothelial-hyperplasia-and-proliferation/>
7. Husain AN et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med*. 2018 Jan;142(1):89-108. doi: 10.5858/arpa.2017-0124-RA. Epub 2017 Jul 7. PMID: 28686500.
8. Sahu RK et al. Malignant mesothelioma tumours: molecular pathogenesis, diagnosis, and therapies accompanying clinical studies. *Front Oncol*. 2023 Jul 4;13:1204722. doi: 10.3389/fonc.2023.1204722.

9. Schulte JJ et al. Update on the pathologic diagnosis of malignant mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res.* 2020 Jun;9(3):917-923. doi: 10.21037/tlcr-19-620.
10. Andrici J et al. Loss of BAP1 expression is very rare in peritoneal and gynecologic serous adenocarcinomas and can be useful in the differential diagnosis with abdominal mesothelioma. *Hum Pathol.* 2016 May;51:9-15. doi: 10.1016/j.humpath.2015.12.012.
11. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/23973-peritoneal-mesothelioma>
12. Kanso M et al. Exuberant mesothelial proliferation mimicking malignant mesothelioma in a patient with prolonged VP shunt: A case report. *Case Reports in Internal Medicine.* 2017, 4(1). doi: 10.5430/crim.v4n1p4. ISSN 2332-7243, e-ISSN 2332-7251.
13. Henderson et al. Reactive mesothelial hyperplasia vs mesothelioma including mesothelioma in situ. *Am J Clin Pathol* 1998; 110:397-404.
14. Goyal M et al. Mesothelial cell inclusions mimicking adenocarcinoma in cervical lymph nodes in association with chylous effusion. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2010 Apr;31(2):62-4. doi: 10.4103/0971-5851.71658.
15. <https://obgynkey.com/the-peritoneum/>
16. A. Churg et al. Malignant mesothelioma in situ: morphologic features and clinical Outcome. *Modern Pathology* (2020) 33:297-302 <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0347-0>.
17. Peng L et al. Diffuse hyperplastic mesothelial cells in multiple lymph nodes: case report with review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013 Apr 15;6(5):926-31.
18. Kim HS et al. Mesothelial cell inclusions in pelvic and para-aortic lymph nodes: a clinicopathologic analysis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015 May 1;8(5):5318-26.
19. Grech J et al. Nodular Histiocytic/Mesothelial Hyperplasia Mimicking Mesenteric Metastasis. *Cureus.* 2022 May 13;14(5):e24971. doi: 10.7759/cureus.24971.

✉ Адрес за кореспонденция:
Д-р Полина Дамянова, гм
e-mail: p.dimitrova.pn@heartandbrain.bg

✉ Correspondence address:
Polina Damyanova, MD, PhD
e-mail: p.dimitrova.pn@heartandbrain.bg

РАК НА МАТОЧНАТА ШИЙКА, УСЛОЖНЕН С ИНВАЗИЯ В ПИКОЧНИЯ МЕХУР – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

**Т. Стателов, А. Димитров, А. Киров, В. Попов, С. Христофоров, И. Димов, И. Валентинов,
Е. Фаридин, М. Яков, Е. Миленков, Б. Бехич**

Клиника по урология, МБАЛ „Сърце и мозък“ – Бургас

Резюме. Ракът на маточната шийка с инвазия на пикочния мехур (CCBI), класифициран като стадий IVA според Международната федерация по гинекология и акушерство (FIGO), представлява приблизително 2% от раковите заболявания на маточната шийка. Представяме клиничен случай на рак на маточната шийка, усложнен с инвазия в пикочния мехур. За предоперативна подготовка са използвани ехография и КТ на коремни органи. Постоперативно при пациента се наложи оперативно поставяне на нефростома вляво и извеждане на колостома вляво, илячно. Освен това развитието на везиковагинални фистули (VVF) е често, като ретроспективни данни показват, че везиковагинална фистула се среща в до 50% от случаите на етап IVA, без установени предсказващи фактори.

Ключови думи: рак на маточната шийка/усложнение, инвазия на пикочен мехур, оперативни процедури

CERVICAL CANCER COMPLICATED WITH BLADDER INVASION – CASE REPORT

**T. Statelov, A. Dimitrov, A. Kirov, V. Popov, St. Hristoforov, I. Dimov, I. Valentinov, E. Faridin, M. Yakov,
E. Milenkov, B. Behich**

Urology Department, General hospital for active treatment „Heart and Brain“ – Burgas

Abstract. Cervical cancer with bladder invasion (CCBI), classified as stage IVA according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), accounts for approximately 2% of cervical cancers. We present a clinical case of cervical cancer complicated by bladder invasion. Ultrasound and CT of abdominal organs were used for preoperative preparation. Postoperatively, for the patient it was necessary to have a left nephrostomy and a left iliac colostomy surgically placed. Furthermore, the development of vesicovaginal fistulae (VVF) is common, with retrospective data showing that vesicovaginal fistula occurs in up to 50% of stage IVA cases, with no established predictive factors.

Key words: cervical cancer/complication, bladder invasion, surgical procedures

ВЪВЕДЕНИЕ

Ракът на маточната шийка е едно от най-честите злокачествени заболявания при жените по света и за съжаление се диагностицира в напреднал стадий на заболяването. Има повече от 130 известни вида Human Papillomavirus (HPV), като 20 вида HPV са идентифицирани като свързани с рака. Процентите на експозиция на HPV са известни само при жените, тъй като мъжете не се изследват извън изследователските протоколи. HPV типове 16 и 18 са най-честите типове

INTRODUCTION

Cervical cancer is one of the most common malignancies in women worldwide and is unfortunately diagnosed at an advanced stage of the disease. There are more than 130 known Human Papillomavirus (HPV) types, with 20 HPV types identified as being associated with cancer. HPV exposure rates are only known for women because men are not screened outside of research protocols. HPV types 16 and 18 are the most common HPV types iden-

HPV, идентифицирани при инвазивен рак на маточната шийка. Популационните проучвания за разпространението на HPV показват, че най-голямото разпространение на високорисковия HPV се среща при възрастни под 25 години, а смъртните случаи от рак на маточната шийка достигат пика си при жени на средна възраст между 40 и 50 години. HPV се предава чрез контакт кожа до кожа, включително по време на полов акт, контакт ръка с гениталии и орален секс. Рисковите фактори за HPV и рак на шийката на матката включват млада възраст при започване на сексуален живот, многобройни сексуални партньори, висок паритет, тютюнопушене, херпес симплекс, HIV, коинфекция с други генитални инфекции и употреба на орални контрацептиви [13, 14].

Винаги, когато е налице локална инвазия, може да е необходима неoadjuвантна терапия, за да се ограничи степенята на локална инвазия. Въпреки това в някои случаи локалната инвазия продължава дори след завършване на неoadjuвантната радиохимиотерапия. При тези пациенти може да са необходими по-обширни резекции, за да се постигне радикална резекция [1, 4, 6, 7]. Представяме един случай на рак на маточната шийка, усложнен с инвазия в пикочен мехур.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Жена на 68-годишна възраст е приета по повод на безболкова макроскопска хематурия. Пет месеца преди това ѝ е поставен JJ стент въдясно по повод хидронефроза. Пациентката е след хистеректомия, изведен анус претер, с диагностициран карцином на маточната шийка – 2020 г., по повод на който е провеждала лъчелечение 2020-2022 г. След постъпване в Отделението, пациентката получава епизод на профузно кървене от гениталната област до хеморагичен шок.

Хеморагичният шок се отнася до неадекватна перфузия на тъканите, дължаща се на дисбаланс между нуждата от кислород на тъканите и способността на тялото да ги доставя. Въпреки че най-често се мисли за травма, има многобройни причини за хеморагичен шок, които обхващат много системи. Кървенето може да бъде външно

или вътрешно. Популационните проучвания за HPV показват, че най-голямата честота на HPV се среща при възрастни под 25 години, а смъртните случаи от рак на маточната шийка достигат пика си при жени на средна възраст между 40 и 50 години. HPV се предава чрез контакт кожа до кожа, включително по време на полов акт, контакт ръка с гениталии и орален секс. Рисковите фактори за HPV и рак на шийката на матката включват млада възраст при започване на сексуален живот, многобройни сексуални партньори, висок паритет, тютюнопушене, херпес симплекс, HIV, коинфекция с други генитални инфекции, и употреба на орални контрацептиви [13, 14].

Когато е налице локална инвазия, може да е необходима неoadjuвантна терапия, за да се ограничи степенята на локална инвазия. Въпреки това в някои случаи локалната инвазия продължава дори след завършване на неoadjuвантната радиохимиотерапия. При тези пациенти може да са необходими по-обширни резекции, за да се постигне радикална резекция [1, 4, 6, 7]. We present a case of cervical cancer complicated by bladder invasion.

CLINICAL CASE

A 68-year-old woman was admitted for painless macroscopic hematuria. Five months before, she had a right JJ stent placed because of hydronephrosis. The patient had a hysterectomy, brought out anus praeter, and was diagnosed with carcinoma of the cervix – 2020, for which she underwent radiation therapy 2020-2022. After admission to the department, the patient developed an episode of profuse bleeding from the genital area to hemorrhagic shock.

Hemorrhagic shock refers to inadequate tissue perfusion due to an imbalance between the tissue's need for oxygen and the body's ability to supply it. Although trauma is most commonly thought of, there are numerous causes of hemorrhagic shock that span many systems. Bleeding can be external or internal. Locating and controlling the source of bleeding is of utmost importance in the treatment of hem-

или вътрешно. Локализирането и контролирането на източника на кървене е от изключително значение за лечението на хеморагичен шок. Описани са гинекологични, съдови, ятрогенни и дори урологични източници [8, 9, 10, 11].

Хематурия без други симптоми (тиха хематурия) трябва да се разглежда като симптом на тумор на пикочния мехур или бъбрека до доказване на противното. Обикновено е непостоянен симптом; кървенето може да не се повтори с месеци.

По-рядко срещани причини за тиха хематурия са конкременти по пикочно-отделителната система, бъбречна поликистоза, доброкачествена хиперплазия на простатата, единична бъбречна киста и хидронефроза. Често се среща безболезнено кървене с остър гломерулонефрит [12].

Като част от диагностичните процедури е назначено нативно и постконтрастно скениране на коремните органи, където по дясна стена на мехура се открива мекотъкнна формация, а в малкия таз вдясно, горзално от мехура, се открива сравнително добре организиран хематом с приблизителни размери около 3 cm (фиг. 1).

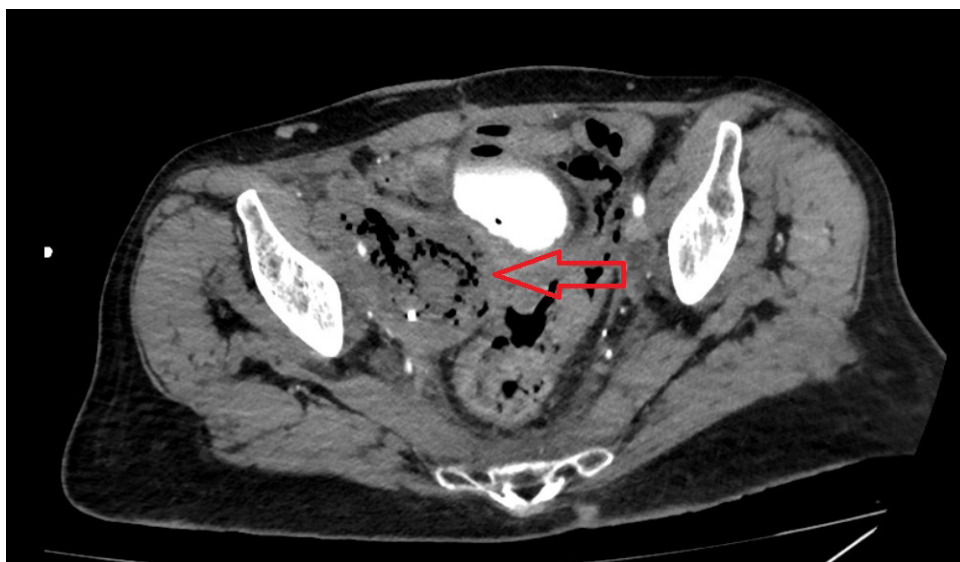
Овлавяването на състоянието се извърши чрез оперативни интервенции на 4 етапа. След проведена предоперативна подготовка се предприе уретроцистоскопия. Установи се, че по дясната стена, над остиума има инфилтрираща туморна формация с наличие на перфорация с активно

orrhagic shock. Gynecologic, vascular, iatrogenic, and even urologic sources have been described. [8, 9, 10, 11].

Hematuria without other symptoms (silent hematuria) must be regarded as a symptom of tumor of the bladder or kidney until proved otherwise. It is usually intermittent; bleeding may not recur for months. Less common causes of silent hematuria are calculus, polycystic kidneys, benign prostatic hyperplasia, solitary renal cyst and hydronephrosis. Painless bleeding is common with acute glomerulonephritis [12].

As part of the diagnostic procedures, native and post-contrast scanning of abdominal organs was assigned, where a soft tissue formation was found on the right wall of the bladder, and a relatively well-organized hematoma of approximately 3 cm in size was found in the small pelvis, right dorsal to the bladder (Fig. 1).

The management of the condition was carried out by operational interventions in 4 stages. After preoperative preparation, urethrocystoscopy was undertaken. On the right wall, above the ostium, an infiltrating tumour formation with a perforation and active bleeding was found. After careful haemostasis and placement of vaginal tamponade (Fig. 2), in urgent conditions, due to the massive bleeding from the vagina and



Фиг. 1. КТ данни за организиран хематом (червена стрелка) / Fig. 1 CT findings of organized hematoma (red arrow)

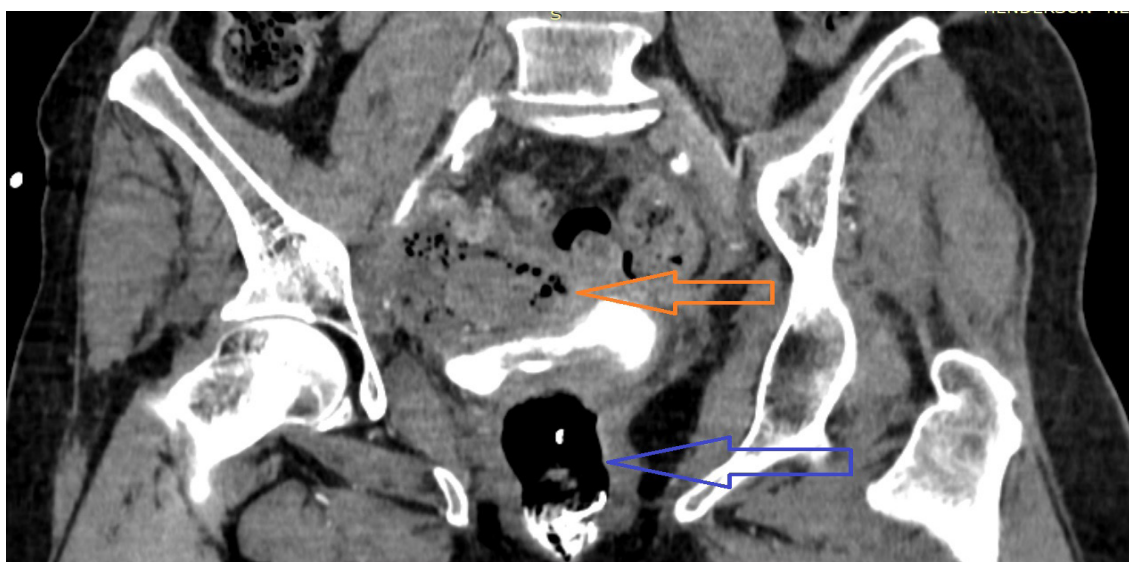
кървене. След щателна хемостаза и поставяне на влагалищна тампонада (фиг. 2), в условия на неотложна спешност, поради масивното кървене от влагалището и пикочния мехур, се взе решение да се извърши долно средина лапаротомия.

Интервенцията бе осъществена съвместно с екип на обща хирургия (g-р Крушарски и g-р Русинова). Установи се инфилтрация на туморен процес, обхващащ пикочен мехур, влагалищен чукан, тънчочревни и дебелочревни бримки. Дебридман на последните от предходни интервенции. Евакуира се хематомът параилиачно вдясно, като се забеляза активно кървене от артерия илиака интерна декстра, инфилтрирана от туморния процес. Артерията се сутурира. Поради напълно инфилтриране на туморния процес на дясна тазова стена, десният уретер се отпрепарира и се изведе кожна уретеростома. Левият уретер се отпрепарира и лигира. Дефектът на пикочния мехур се затвори с продължителен шев.

На трети етап се постави нефростома от ляво. На четвърти етап екип на коремна хирургия поради фекулентен перитонит на база на ерозия в средна трета на карцинома, след дебридман, изведе колостома вляво, илиачно. Постоперативният период протече спокойно, а пациентката бе изписана с подобрение.

bladder, a decision was made to perform a lower median laparotomy.

The intervention was carried out together with a team of General Surgeons (Dr. Krusharski and Dr. Rusinova). An infiltration of the tumor process involving the bladder, vagina, small intestinal and large intestinal loops was found. Debridement of the latter, from previous interventions. The right parailiac hematoma was evacuated and active bleeding from the internal iliac artery, infiltrated by the tumor process, was noted. The artery was sutured. Due to complete infiltration of the tumor process on the right pelvic wall, the right ureter was dissected and a skin ureterostomy was performed. The left ureter was dissected and ligated. The bladder defect was closed with a continuous suture. At the third stage, a left nephrostomy was placed. At the fourth stage, a team of abdominal surgery, due to fecundative peritonitis based on erosion in the middle third of the carcinoma, after debridement, performed a colostomy in the left iliac. The postoperative period was uneventful, and the patient was discharged with improvement.



Фиг. 2. КТ данни за хематом (оранжева стрелка) и влагалищна тампонада (синя стрелка)

Fig. 2 CT evidence of hematoma (orange arrow) and vaginal tamponade (blue arrow).

Обсъждане

Първичната профилактика на рак на маточната шийка включва HPV ваксинация за предотвратяване на рак на маточната шийка. Приблизителната ефективност на HPV ваксинацията е 90% [15]. Четривалентната ваксина, която предотвратява рак на маточната шийка и генитални брадавици, причинени от нискорискови видове HPV, е широко достъпна в Съединените щати. Препоръчителната и одобрена възраст за ваксинация е от 9 до 45 години както за жени, така и за мъже. Ваксинацията може значително да повлияе на смъртността от рак на шийката на матката при жени в райони с ниски ресурси и тези в високорискови расови и етнически групи.

Мултидисциплинарен екип може да осигури обществено здравно образование и мултидисциплинарни грижи за подобряване на осведомеността за рак на шийката на матката, превенцията, скрининга и управлението [16, 17, 18]. Клиницистите от първичната медицинска помощ, извършващи скрининг за рак на шийката на матката, колпоскопии и процедури LEEP, трябва да имат постоянен диалог с гинеколозите относно констатациите на подозрителни цервикални лезии, управление и лечение. Подходящите протоколи и насоки в системите на здравеопазване могат да подобрят резултатите чрез оптимизиране на лечението и проследяването.

Заклучение

Процедури от такъв тип могат да се извършват като част от ултрарадикалните хирургични процедури за локално напреднал рак на маточната шийка, за да се постигнат отрицателни резекционни граници и добър контрол на заболяването, с приемливи нива на следоперативни усложнения. Що се отнася до най-подходящата техника, са предложени различни процедури в зависимост от степента на инфилтрираната област. Необходимо са нови стратегии за лечение на везиковагинални фистули след лъче- и химиотерапия.

Discussion

Primary prevention of cervical cancer includes HPV vaccination to prevent cervical cancer. The estimated effectiveness of HPV vaccination is 90% [15]. A quadrivalent vaccine that prevents cervical cancer and genital warts caused by low-risk types of HPV is widely available in the United States. The recommended and approved age for vaccination is 9 to 45 years for both women and men. Vaccination can significantly affect cervical cancer mortality among women in low-resource areas and those in high-risk racial and ethnic groups.

A multidisciplinary team can provide public health education and multidisciplinary care to improve cervical cancer awareness, prevention, screening, and management [16, 17, 18]. Primary care clinicians performing cervical cancer screening, colposcopies, and LEEP procedures should have an ongoing dialogue with gynecologists regarding suspicious cervical lesion findings, management, and treatment. Appropriate protocols and guidelines in healthcare systems can improve outcomes by optimizing treatment and follow-up.

Conclusion

Procedures of this type can be performed as part of ultraradical surgical procedures for locally advanced cervical cancer to achieve negative resection margins and good disease control, with acceptable rates of postoperative complications. As for the most appropriate technique, different procedures have been proposed depending on the extent of the infiltrated area. New strategies are needed for the treatment of vesicovaginal fistulas after radio – and chemotherapy.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Marth C, Landoni F, Mahner S et al. ESMO Guidelines Committee. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv72-iv83. doi: 10.1093/annonc/mdx220.
2. Moore KN, Gold MA, McMeekin DS, Zorn KK. Vesicovaginal fistula formation in patients with Stage IVA cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2007 Sep;106(3):498-501. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.04.030.
3. Biewenga P, Mutsaerts MA, Stalpers LJ et al. Can we predict vesicovaginal or rectovaginal fistula formation in patients with stage IVA cervical cancer? *Int J Gynecol Cancer.* 2010 Apr;20(3):471-5. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181d224c8.
4. National Comprehensive Cancer Network. Cervical Cancer [cited 2017 Aug 26]
5. Kosary CL. Cancer of the cervix uteri. – In: Ries LAG, Young JL, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, Horner M-J (editors). SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: U.S. SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics. National Cancer Institute, SEER Program, NIH Pub. No. 07-6215, Bethesda, MD, 2007.
6. Tanderup K, Lindegaard JC, Kirisits C et al. Image Guided Adaptive Brachytherapy in cervix cancer: A new paradigm changing clinical practice and outcome. *Radiother Oncol.* 2016 Sep;120(3):365-369. doi: 10.1016/j.radonc.2016.08.007.
7. Sun R, Mazon R, Chargari C, Barillot I. CTV to PTV in cervical cancer: From static margins to adaptive radiotherapy. *Cancer Radiother.* 2016 Oct;20(6-7):622-8. doi: 10.1016/j.canrad.2016.07.088.
8. Kornblith LZ, Moore HB, Cohen MJ. Trauma-induced coagulopathy: The past, present, and future. *J Thromb Haemost.* 2019 Jun;17(6):852-862.
9. Karasu E, Nilsson B, Köhl J, Lambris JD, Huber-Lang M. Targeting Complement Pathways in Polytrauma – and Sepsis-Induced Multiple-Organ Dysfunction. *Front Immunol.* 2019;10:543.
10. Deng M, Scott MJ, Fan J, Billiar TR. Location is the key to function: HMGB1 in sepsis and trauma-induced inflammation. *J Leukoc Biol.* 2019 Jul;106(1):161-169.
11. Eastridge BJ, Holcomb JB, Shackelford S. Outcomes of traumatic hemorrhagic shock and the epidemiology of preventable death from injury. *Transfusion.* 2019 Apr;59(S2):1423-1428.
12. McAninch JW, Lue TF. Smith and Tanagho's General Urology, 19th edit., McGraw Hill, 2020.
13. Manini I, Montomoli E. Epidemiology and prevention of Human Papillomavirus. *Ann Ig.* 2018 Jul-Aug;30(4 Supl. 1):28-32.
14. Ghosh I, Mandal R, Kundu P, Biswas J. Association of Genital Infections Other Than Human Papillomavirus with Pre-Invasive and Invasive Cervical Neoplasia. *J Clin Diagn Res.* 2016 Feb;10(2):XE01-XE06.
15. Spinner C, Ding L, Bernstein DI et al. Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness and Herd Protection in Young Women. *Pediatrics.* 2019 Feb;143(2):e20181902. doi: 10.1542/peds.2018-1902.
16. Bayu H, Berhe Y, Mulat A, Alemu A. Cervical Cancer Screening Service Uptake and Associated Factors among Age Eligible Women in Mekelle Zone, Northern Ethiopia, 2015: A Community Based Study Using Health Belief Model. *PLoS One.* 2016;11(3):e0149908.
17. Kung TH, Gordon JR, Abdullahi A et al. "My husband says this: If you are alive, you can be someone...": Facilitators and barriers to cervical cancer screening among women living with HIV in India. *Cancer Causes Control.* 2019 Apr;30(4):365-374.
18. McPherson GS, Fairbairn-Dunlop P, Payne D. Overcoming Barriers to Cervical Screening Among Pacific Women: A Narrative Review. *Health Equity.* 2019;3(1):22-29.

✉ Адрес за кореспонденция:
г-р Александър Димитров
e-mail: a.dimitrov.bs@heartandbrain.bg

✉ Correspondence address:
Dr. Alexander Dimitrov
e-mail: a.dimitrov.bs@heartandbrain.bg

ИМУНОТЕРАПИЯ-ИНДУЦИРАН ПНЕВМОНИТ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

А. Цаков, И. Крачунов

Отделение по пневмология и фтизиатрия, МБАЛ "Сърце и Мозък" – Плевен

Резюме. Белогробният карцином остава водеща причина за смъртност, свързана с онкологично заболяване. Имуноterapia с чекпойнт инхибитори, като ниволумаб и пембролизумаб, е ефикасна опция за лечение на недребноклетъчен белогробен карцином, която води до удължаване на преживяемостта без прогресия на болестта, в сравнение с конвенционалната химиотерапия. Иновативният тип медикаменти обаче дефинира различен тип странични реакции – имуномедицирани нежелани събития (irAEs), които могат да засегнат почти всеки един орган и система. Имуномедицираният пневмонит е сравнително нечесто, но сериозно и потенциално животозастрашаващо състояние. Засяга 2-4% от пациентите на монотерапия и до 6,6% от пациентите на комбинирана имуноterapia. Липсва утвърден подход в лечението на имуномедицираните нежелани събития. Представяме клиничен случай на 54-годишен мъж с верифициран недребноклетъчен карцином на белия гроб, преминал един курс комбинирана имуноterapia с ниволумаб и ипилимумаб, индуцираща grade 3 по скалата на CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Effects) пневмонит, хепатит и кожна токсичност, налагащи спешна хоспитализация. Проведена е пулсова терапия с кортикостероиди, с последващо намаление на дозата в продължение на 5 седмици. Случаят е в подкрепа на ефективността на пулсовата терапия с кортикостероиди при лечението на тежък имуномедициран пневмонит (G3), рефрактерен на стандартните високи дози КС, комбиниран с чернодробна и кожна токсичност.

Ключови думи: белогробен карцином, имуноterapia, чекпойнт инхибитори, пневмонит, имуномедицирани нежелани събития

IMMUNOTHERAPY-INDUCED PNEUMONITIS – CASE REPORT

A. Tsakov, I. Krachunov

Department of Pulmonology and Phthisiatry, MHAT "Heart and Brain" – Pleven

Abstract. Lung carcinoma remains the leading cause of cancer mortality. Immunotherapy with checkpoint inhibitors, such as nivolumab and pembrolizumab, is an effective option for the treatment of non-small cell lung cancer, resulting in prolonged progression-free survival compared with conventional chemotherapy. These innovative types of medication, however, define a different type of side effects – immune related adverse events (irAEs) that can affect almost any organ and system. Immune-mediated pneumonitis is not uncommon, but it is a serious and potentially life-threatening condition. It affects 2-4% of patients on monotherapy and up to 6.6% of patients on combined immunotherapy. A well-established approach to the treatment of immune related adverse events is lacking. We present a clinical case of a 54-year-old man with verified non-small cell lung carcinoma who underwent one course of combined immunotherapy with nivolumab and ipilimumab, inducing CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Effects) grade 3 pneumonitis, hepatitis and skin toxicity requiring emergency hospitalization. Corticosteroid pulse therapy was administered, followed by dose tapering for 5 weeks. The case supports the effectiveness of pulse corticosteroid therapy in the treatment of severe immune-mediated pneumonitis (G3) refractory to standard high-dose corticosteroid combined with liver and skin toxicity.

Key words: lung carcinoma, immunotherapy, checkpoint inhibitors, pneumonitis, immune related adverse events

Увод

Имуноterapiaта с чекпойнт инхибитори има изразена ефикасност при лечение на негребноклетъчен белодробен карцином (НДБК). Представят възможност за удължаване на преживяемостта без прогресия на болестта, както и за цялостната преживяемост на пациентите в сравнение с конвенционалната химиотерапия [1]. Чекпойнт блокадата чрез PD-1 инхибитори се асоциира с разнообразни странични ефекти, познати като имуномедиурани нежелани събития (irAEs), които могат да засегнат почти всеки един орган и система. Пневмонитът е сравнително нечесто срещано, сериозно и потенциално животозастрашаващо състояние. Засяга 2-4% от пациентите на монотерапия и до 6,6% от пациентите на комбинирана имуноterapia [2].

Механизмите на възникване на имуномедиурания пневмонит остават ненапълно изяснени. Смята се, че възниква имунна дисрегулация в резултат на лечение с чекпойнт инхибитори. Michael и сътр. посочват няколко възможни механизма на irAE, включително повишена Т-клетъчна активност срещу кръстосани антигени, експресирани от тумора и от здравите клетки, повишени нива на автоантитела (напр. ревмафактор), повишени нива на възпалителни цитокини (IL-6) и засилено медиурано от комплементна възпаление. Тези предположения биха могли да обяснят възможните механизми на миокардит, колит, тиреоидит и възпаление на хипофизата, причинени от имуноterapia с чекпойнт инхибитори, но дали тези механизми са отговорни за възникването на пневмонит остава неизвестно [3, 4].

Клиничен случай

Представяме случая на мъж на 54 г. с хистологично верифициран негребноклетъчен карцином на белия дроб, T2aN2M1 – IV клиничен стадий, PD-L1 позитивен, провел един курс комбинирана имуноterapia с ниволумаб и ипилимумаб. 14 дни след терапията болният търси медицинска помощ по повод оплаквания от астеноадинамия, задух, суха и мъчителна кашлица, фебрилитет до 39° C и генерализиран обрив по цялото тяло. Рискови фактори – бивш пушач. Към момента на хоспитализация не

INTRODUCTION

Immunotherapy with checkpoint inhibitors has a pronounced efficacy in the treatment of non-small cell lung carcinoma (NSCLC). They offer the opportunity to prolong progression-free survival as well as overall patient survival compared to conventional chemotherapy [1]. Checkpoint blockade by PD-1 inhibitors is associated with a variety of side effects known as immune-related adverse events (irAEs), which can affect almost every organ and system. Pneumonitis is a relatively uncommon, serious, and potentially life-threatening condition. It affects 2-4% of patients on monotherapy and up to 6.6% of patients on combined immunotherapy [2].

The mechanisms of immune-mediated pneumonitis remain incompletely understood. Immune dysregulation is thought to occur as a result of treatment with checkpoint inhibitors. Michael et al, indicated several possible mechanisms of irAE, including increased T-cell activity against cross-antigens expressed by tumor and healthy cells, increased levels of autoantibodies (eg, rheumatoid factor), increased levels of inflammatory cytokines (IL-6), and enhanced mediated from complement inflammation. These assumptions could explain the possible mechanisms of myocarditis, colitis, thyroiditis, and pituitary inflammation caused by immunotherapy with checkpoint inhibitors, but whether these mechanisms are responsible for the occurrence of pneumonitis remains unknown [3, 4].

CASE REPORT

We present the case of a 54-year-old man, with histologically verified non-small cell lung carcinoma, T2aN2M1 – IV clinical stage, PD-L1 positive, conducted one course of combined immunotherapy with nivolumab and ipilimumab. 14 days after therapy, sought medical attention for complaints of asthenodynamia, shortness of breath, dry and

са известни придружаващи заболявания. Презледът установи, че пациентът е в увредено общо състояние, с изразена диспнея в покой, дихателна честота – 25/min, контактен, адекватен, афебрилен. Кожата и видимите лигавици са с генерализиран, еритемен, сърбящ обрив по цялото тяло, с обилна десквамация и на места с ерозии (фиг. 1). Устата и устната кухина са с наличие на множество неболезнени афти. От страна на дихателната система се наблюдава везикуларно дишане с фини крепитации двустранно, предимно в основите, кислородна сатурация 93%, измерена с пулсов оксиметър. От страна на сърдечно-съдовата система са налице ритмична сърдечна дейност, ясни сърдечни тонове, без шумова находка, сърдечна честота – 66 уд./min.

От параклиничните изследвания има с констелация за хепатитна реакция, активно възпаление и дихателна недостатъчност. Изследваната пълна кръвна картина е без отклонения. Данните са представени на табл. 1.

Проведена бе рентгенография на гръден кош и бял дроб – рентгенови данни за двустранен възпалителен процес в белите дробове, представени на фиг. 2.

Убедителните клинични данни за имуномедирана токсична реакция наложиха провеждането

painful cough, fever up to 39° C, and a generalized rash all over the body. Risk factors – former smoker. No established co-morbidities at present. The examination revealed that the patient is in an impaired general condition, with pronounced dyspnea at rest, respiratory rate – 25/min. Preserved mental status, afebrile. Skin and visible mucous membranes – a generalized, erythematous, pruritic rash all over the body with abundant desquamation and places with erosions, presented in Fig. 1. From the blood work with a constellation of hepatitis reaction, active inflammation and respiratory failure. The examined complete blood count was without deviations. The data are presented in Table 1.

An X-ray of the chest and lungs was performed with findings of bilateral inflammatory process in the lungs. Presented in Fig. 2

Convincing clinical evidence of an immune-mediated toxic reaction necessitated performing a CT scan of the chest with contrast material with the following conclusion: emphysematous altered parenchyma, “ground glass” type zones of different density are



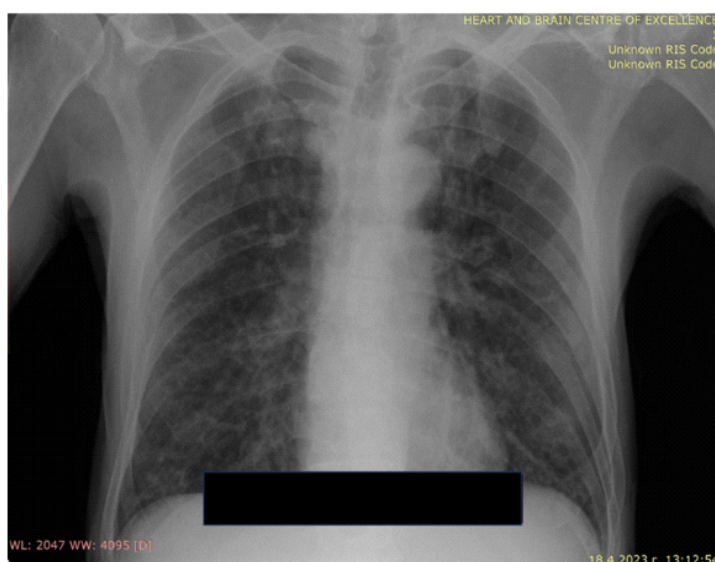
Фиг. 1. Кожни промени при приема – генерализиран, еритемен, сърбящ обрив по цялото тяло с обилна десквамация и места с ерозии

Fig. 1. Skin changes upon admission – generalized, erythematous, itchy rash all over the body with abundant desquamation and places with erosions

Таблица 1. Стойности на лабораторните показатели с отклонения при приема

Table 1. Values of laboratory indicators with deviations at admission

Показател Laboratory findings	Стойност Measured value	Референтни граници Reference range
pH	7.39	7.36-7.44
PCO ₂ mmHg	33.4	35-48
PO ₂ mmHg	53.6	65-100
O ₂ Sat %	87.9	95-98
ALAT U/l	383.1	0-45
ASAT U/l	99.6	0-40
GGT U/l	932.0	5-50
LDH U/l	254	135-225
CRP U/l	61.27	0-5



Фиг. 2. Рентгенография на гръден кош и бял дроб при прием – двустранни петнисти засенчвания в средни и долни белодробни полета с ниска към средна плътност

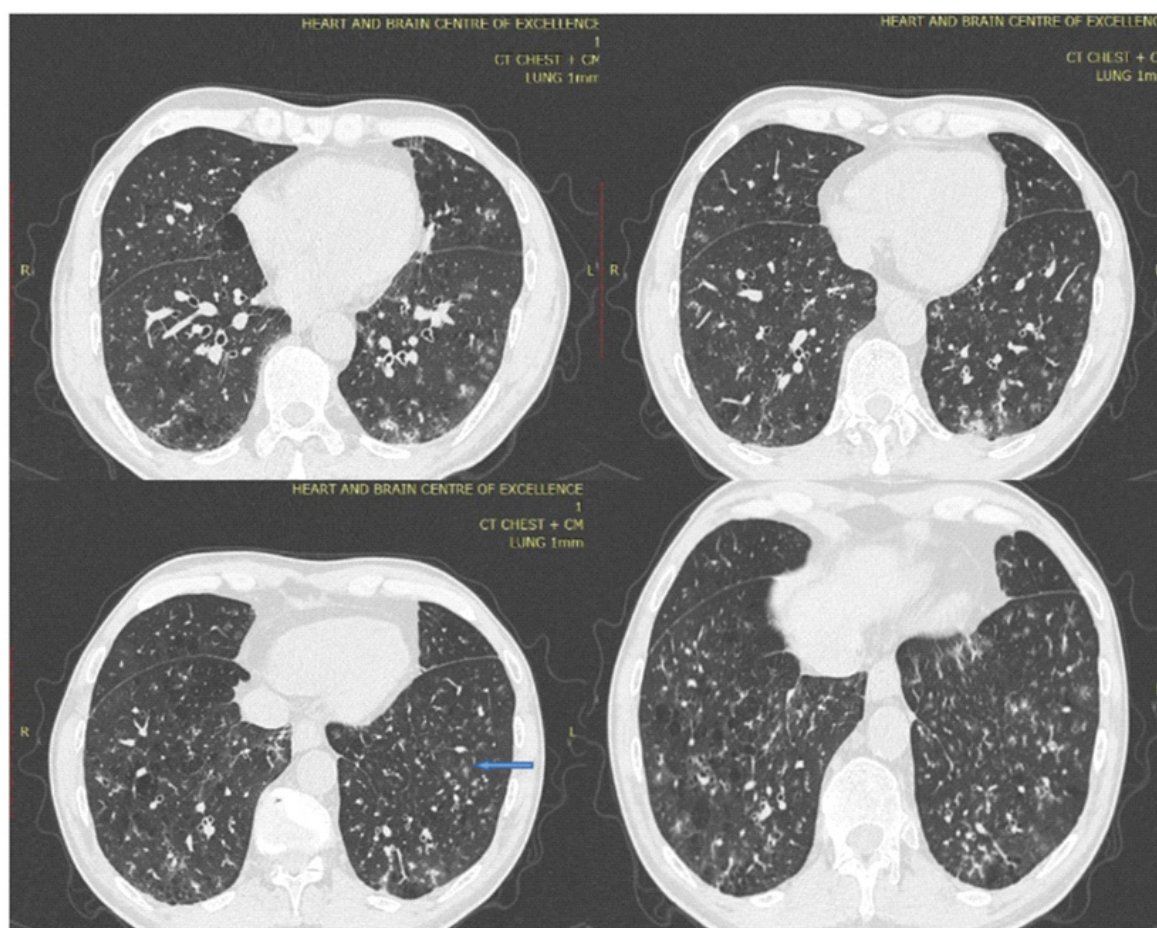
Fig. 2. Chest and lung X-ray on admission – bilateral patchy opacities in middle and lower lung fields with low to medium density

на КТ на гръден кош с к.м. със следното заключение: на фона на емфизематозно променен паренхим двустранно се скенират зони тип „матово стъкло“ с различна плътност, разположени предимно перибронховаскуларно и в средни и долни полета, както и разнокалибрени центрилобуларни нодули – **остър хиперсензитивен пневмонит**. Част от скановеите са представени на фиг. 3.

В диференциалнодиагностичен план обсъдиме възможността за пневмония, поради което направихме допълнителни микробиологични изследвания – бърз антигенен тест за COVID-19, грип А и грип В, както и храчка за микробиология, които бяха отрицателни. Преглед клиничната картина – остро начало на симптомите 14 дни след приложена комбинирана имунотерапия, лабораторните показатели – повишени възпалителни маркери и

scanned bilaterally, located mainly peribronchovascularly and in the middle and lower fields, as well as centrilobular nodules of different caliber – acute hypersensitivity pneumonitis. Part of the scans are presented in Fig. 3.

In terms of differential diagnosis, we discussed the possibility of pneumonia, which is why we did additional microbiological tests – rapid antigen test for COVID-19, Influenza A and Influenza B, as well as sputum for microbiology which all came back negative. Given the clinical presentation – acute onset of symptoms 14 days after combined immunotherapy, the laboratory parameters – increased inflammatory markers and liver enzymes, and imaging showing a picture of acute hypersensitivity pneumonitis, we con-



Фиг. 3. Част от скановите при прием – зони тип „матово стъкло“ с различна плътност, разположени предимно перибронховаскуларно и в средни и долни полета, както и разнокалибрени центрилобуларни нодули. Синя стрелка – центрилобуларен нодул

Fig. 3. Part of the scans at admission – “ground glass” type zones of varying density, located mainly peribronchovascularly and in the middle and lower fields, as well as centrilobular nodules. Blue arrow – centrilobular nodule

чернодробни ензими, и образната диагностика, показваща картина на остър хиперсензитивен пневмонит, приехме, че се касае за irAE – пневмонит, хепатит и кожна токсичност.

Започна се лечение с метилпреднизолон в дози 2 mg/kg, но поради неповлияване на симптоматиката и липсата на подобрение в общото състояние на пациента се взе решение за пулсова терапия с метилпреднизолон 500 mg i.v., веднъж дневно за 2 дни, с последваща редукция на дозата. Добави се антибиотик – цефтриаксон 2 x 2 g i.v., хепатопротектори – адеметионин 2 x 500 mg и Силимарин 3 x 90 mg, водно-солеви разтвори 1,5 l/дневно, гастропротектор – пантопразол, и кислородотерапия – 2-3 l/min. Така проведеното лечение доведе до положителен ефект

cluded that it was irAE – pneumonitis, hepatitis, and skin toxicity.

Treatment with Methylprednisolone in doses of 2 mg/kg was started, but due to the lack of effect on the symptoms and lack of improvement in the patient’s general condition after two days, a decision was made for pulse therapy with Methylprednisolone 500 mg i.v., once a day for 2 days, with a subsequent dose reduction. An antibiotic was added – Ceftriaxone 2 x 2 g i.v., hepatoprotectors – Ademetionine 2 x 500 mg and Silymarin 3 x 90 mg, intravenous solutions 1.5 l/day, gastroprotector – Pantoprazole, and oxygen therapy 2-3 l/min. The treatment carried out in this way led to a positive effect – improvement in the general

– подобрение в общото състояние, без нужда от кислородотерапия, подобрение в лабораторните показатели (табл. 2), обратно развитие на възпалителните промени (фиг. 4) и начално обратно развитие на обривните единици.

Пациентът е дехоспитализиран с амбулаторна терапия: метилпреднизолон по схема за 28 дни, хепато- и гастропротектор.

Един месец по-късно, на контролен преглед се представя без остатъчна симптоматика, пълна редукция на обривните единици (фиг. 5) и с данни от КТ изследването на гръден кош – без възпалителни промени (фиг. 6 а, б, с). Проведе се функционално изследване на дишането – об-

condition, without the need for oxygen therapy, initial reverse development of the rash units, improvement in laboratory indicators Table 2, and reverse development of inflammatory changes Fig. 4.

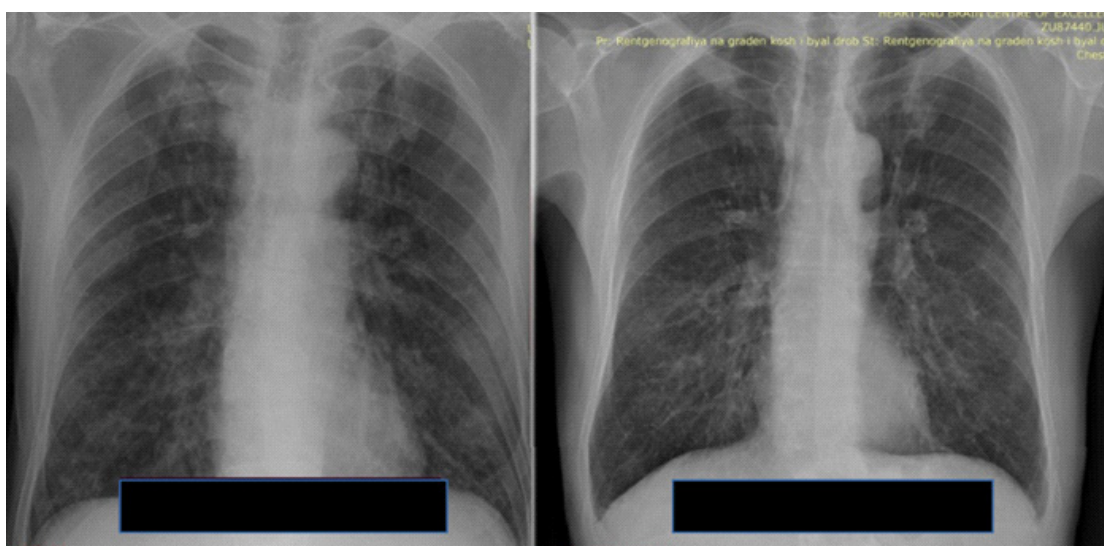
The patient was discharged with outpatient therapy: methylprednisolone for 28 days, hepatoprotector and gastroprotector.

One month later, at a follow-up examination, he was presented with no residual symptoms, complete reduction of the rash units (Figure 5) and from the CT examination of the chest – no inflammatory changes (Figure 6 a, b, c). A pulmonary function test was performed with a marked obstructive defect and a

Таблица 2. Сравнение на лабораторните показатели при приема и при изписването

Table 2. Comparison of laboratory parameters at admission and discharge

Лаб. показател	Стойност при прием	Стойност при изписване	Референтни граници
Lab. indicator	Value admission	Value discharge	Reference range
pH	7.39	7.40	7.36-7.44
PCO ₂ mmHg	33.4	32.1	35-48
PO ₂ mmHg	53.6	75	65-100
SatO ₂ %	87.9	95	95-98
ALAT U/l	383.1	136.8	0-45
ASAT U/l	99.6	35.0	0-40
GGT U/l	932	574	5-50
LDH U/l	254	180	135-225
CRP	61.27	8.76	0-5



Фиг. 4. Сравнение на рентгенографските находки при прием (ляво) и изписване(дясно)

Fig. 4. Comparison of radiographic findings at admission (left) and discharge (right)

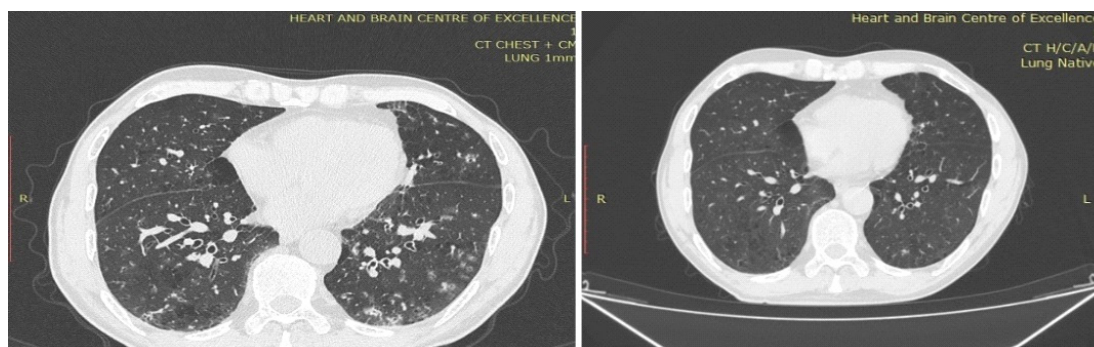
структивен дефект с положителен БДТ ФЕО1 – 2,79 l/80% ФВК – 4,86 l/110% ФЕО1/ФВК – 0,57 БДТ – ФЕО1 3,14 l (+350 mL, 12,5%). Започната е инхалаторна терапия ICS/LABA.

positive bronchodilatory test – FEV1 – 2,79 L/80% FVC – 4,86 L/110% FEV1/FVC – 0,57 Post-BD FEV1 3,14L. (+350 mL, 12,5%). An ICS/LABA treatment was started.



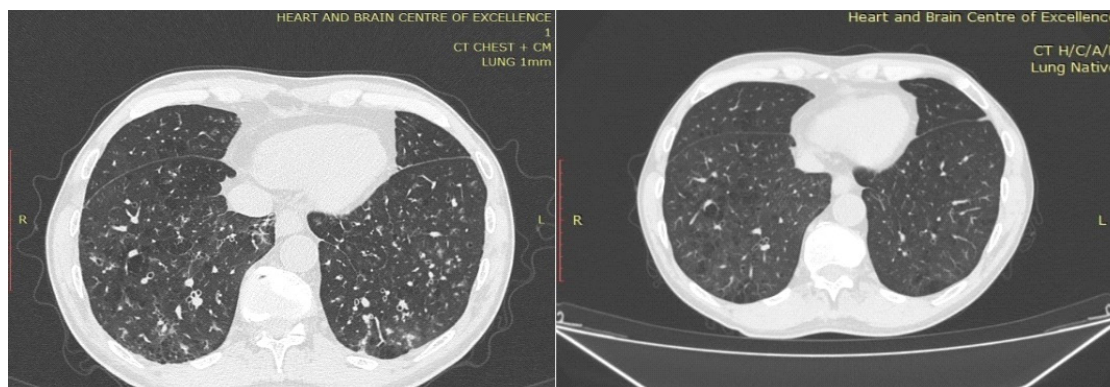
Фиг. 5. Сравнение на обривните единици при прием (ляво) и 1 месец след дехоспитализация (дясно)

Fig. 5. Comparison of rash units at admission (left) and 1 month after discharge (right)



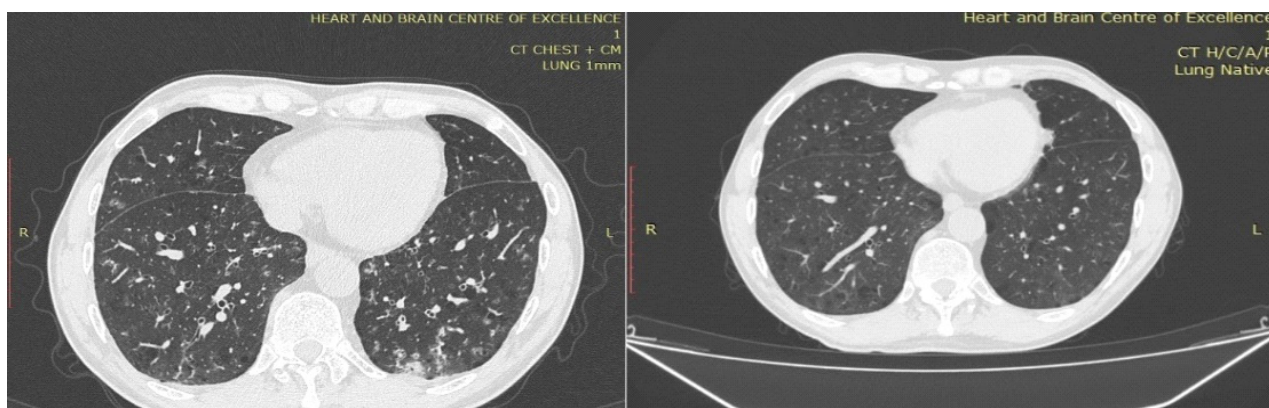
Фиг. 6а. Сравнение на част от скановите при прием (ляво) и 1 месец след дехоспитализация (дясно)

Fig. 6a. Comparison of part of the scans at admission (left) and 1 month after discharge (right)



Фиг. 6б. Сравнение на част от скановите при прием (ляво) и 1 месец след дехоспитализация (дясно)

Fig. 6b. Comparison of part of the scans at admission (left) and 1 month after discharge (right)



Фиг. 6с. Сравнение на част от скановите при прием (ляво) и 1 месец след дехоспитализация (дясно)

Fig. 6c. Comparison of part of the scans at admission (left) and 1 month after discharge (right)

ОБСЪЖДАНЕ

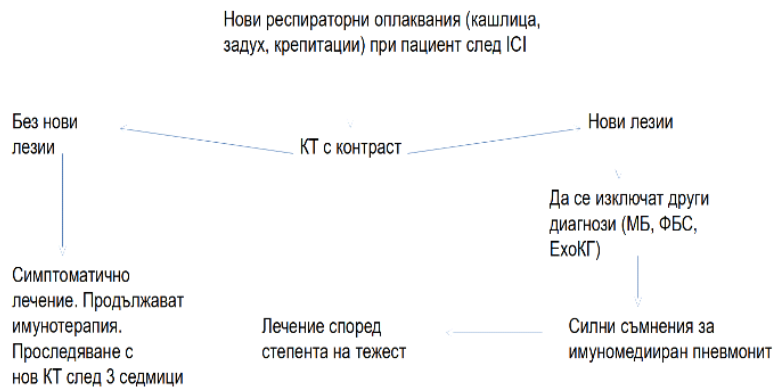
Симптомите на имуномедиран пневмонит са неспецифични. Обикновено се наблюдават суха кашлица, фебрилитет, прогресиращ задух и фини инспираторни крепитации при аускултация. Важен момент в поставянето на диагнозата е времето от започване на терапията до първите симптоми – в повечето случаи това е около 2 месеца [5]. Основните диференциални диагнози са прогресия на тумора, белодробни инфекции и в случаите на диспнея – белодробна емболия. Поради това извършването на компютърна томография (СТ) с контрастен агент е ключова стъпка в диагностично-лечебния процес.

Промените от компютърната томография включват основно „матово стъкло“ и зони на консолидация. В изследване от Nishino и сътр. [6] образните изследвания откриват модел на организираща пневмония в 65,5%, модел на неспецифична интерстициална пневмония в 15% и модел на хиперсензитивен пневмонит в 10%, докато при други като Naidoo и сътр. [7] най-честите модели са неспецифични промени тип „матово стъкло“ в 37%, организираща пневмония в 19% и хиперсензитивен пневмонит в 22%.

DISCUSSION

Symptoms of immune-mediated pneumonitis are nonspecific. A dry cough, fever, progressive dyspnea, and fine inspiratory crepitations on auscultation are usually observed. An important point in making the diagnosis is the time from starting the therapy to the first symptoms – in most cases it is about 2 months.[5] The main differential diagnoses are tumor progression, pulmonary infections and, in cases of dyspnea, pulmonary embolism. Therefore, performing computed tomography (CT) with a contrast agent is a key step in the diagnostic process Figure 7.

Computed tomography changes include mainly “ground glass” and areas of consolidation. In a study by Nishino et al. [6], imaging studies found an organizing pneumonia pattern in 65.5%, a nonspecific interstitial pneumonia pattern in 15%, and a hypersensitivity pneumonitis pattern in 10%, while others such as Naidoo et al. [7], the most common patterns were nonspecific ground-glass changes in 37%, organizing pneumonia in 19%, and hypersensitivity pneumonitis in 22%.



Фиг. 7. Схема на диагностичния процес при съмнения за имуномедиран пневмонит[5] ICI – Immune check-point inhibitors, МБ – microbiological studies, ФБС – фибробронхоскопия, ЕхоКГ – ехокардиография

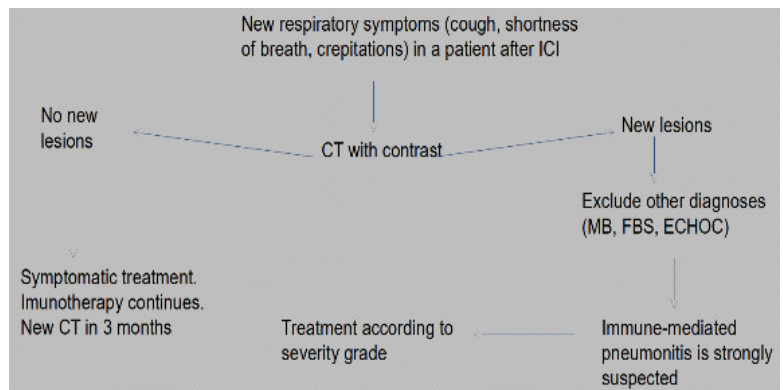


Fig. 7 Diagram of the diagnostic process for suspected immune-mediated pneumonitis [5]. ICI – Immune checkpoint inhibitors MB – microbiological studies, FBS – fibrobronchoscopy ECHOC – echocardiography

Рискови фактори за развитие на имуномедиран пневмонит

Преди започването на имунотерапия е важно да се установят потенциалните рискови фактори за възникване на имуномедиран пневмонит, представени на табл. 3.

Risk factors for the development of immune-mediated pneumonitis:

Before starting immunotherapy, it is important to determine the potential risk factors for the occurrence of immune-mediated pneumonitis presented in Table 3.

Таблица 3. Потенциални рискови фактори за развитие на имуномедиран пневмонит [3, 5]

Table 3. Potential risk factors for the development of immune-mediated pneumonitis [3, 5]

Рисков фактор / Risk factor	Детайли / Details
1. Предходно белодробно заболяване	ХОББ, астма, интерстициална белодробна болест, плеврален излив
1. Previous lung disease	COPD, Asthma, Interstitial lung disease, Pleural effusion
2. Комбинирана терапия	Допълнителна имунотерапия, таргетна терапия или химиотерапия. Асоциират се с по-голям риск от високостепенен пневмонит
2. Combined immunotherapy	Additional immunotherapy, target therapy or chemotherapy. They are associated with a higher risk of high-grade pneumonitis
3. Тютюнопушене	Бивши и настоящи пушачи
3. Smoking status	Ex or current smokers
4. Възраст	Над 70-годишна възраст
4. Age	Over 70 years of age
5. Вид имунотерапевтик	PD-1 инхибиторите като пембролизумаб и ниволамаб се асоциират с по-голям риск от пневмонит
5. Type of immunotherapy	PD-1 inhibitors like pembrolizumab and nivolumab are associated with a higher risk of pneumonitis
6. Хистологичен вид на карцинома	Пациентите със сквамозен НДБК са с по-голям риск от развитие на пневмонит, но имат по-малка смъртност
6. Histological type of carcinoma	Patients with squamous NSCLC are at a higher risk of pneumonitis but experience less mortality.
7. Придружаващи аутоимунни заболявания	Асоциират се с по-голяма честота на irAE, както и тласък на аутоимунната болест
7. Autoimmune co-morbidity	Associated with a higher risk of irAE, as well as autoimmune disease exacerbation

Терапевтичен подход при имуномедиран пневмонит

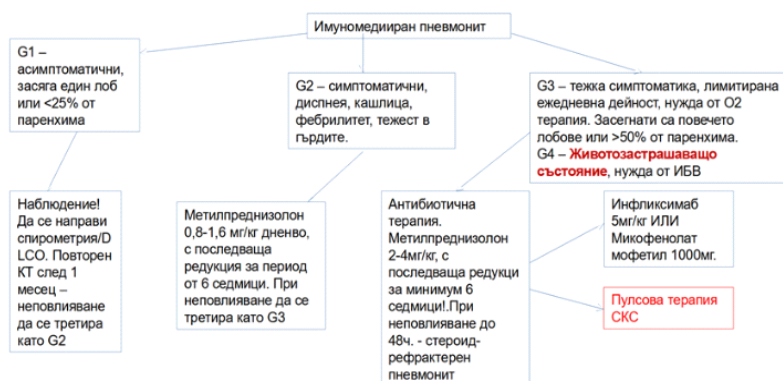
Към момента няма точни препоръки за поведение и лечение на имуномедиран пневмонит. ASCO разработи насоки за клиничната практика въз основа на експертен консенсус. Степента на пневмонит се базира на класификацията от CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Степен 1 е асимптомна, при степен 2 се наблюдават симптоми до ограничаващи ежедневната дейност и е показано лечение, степен 3 е с тежки симптоми, ограничаващи самообслужването, с прояви на дихателна недостатъчност, и степен 4 – животозастрашаващ респираторен дистрес и показана спешна намеса [8] (фиг. 8).

Степен 1 (G1) – това са асимптомни пациенти, от КТ на зръден кош се засяга по-малко от 25% от паренхима или 1 лоб. При тези пациенти е уместно активно наблюдение. Като метод за проследяване, контрол и преоценка на поведение може да се използва спирометрия и дифузионен капацитет (DICO). При неповлияване и изключване на алтернативни диагнози трябва да се третира като степен 2 (G2).

Therapeutic approach in immune-mediated pneumonitis

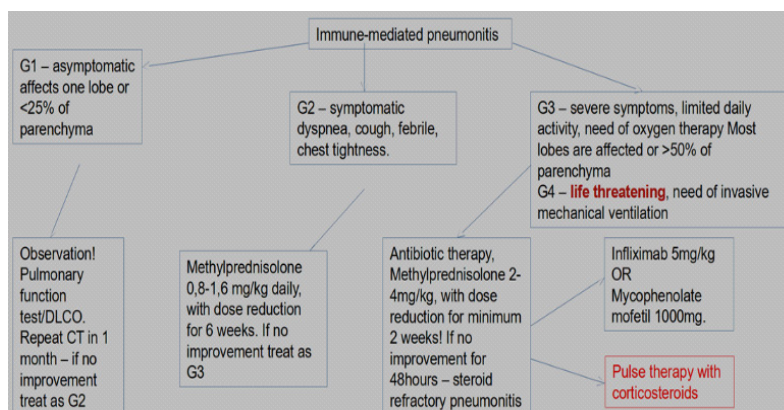
At the moment, there are no exact recommendations for treatment of immune-mediated pneumonitis. ASCO has developed clinical practice guidelines based on expert consensus. The grade of pneumonitis is based on the CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) classification. Grade 1 is asymptomatic, grade 2 – symptoms up to limiting daily activities are observed and treatment is indicated, grade 3 – severe symptoms limiting self-care with manifestations of respiratory failure, and grade 4 – life-threatening respiratory distress and emergency intervention is indicated [8] (Fig. 8).

Grade 1 (G1) – these are asymptomatic patients, less than 25% of the parenchyma or 1 lobe is affected on chest CT. Active observation is appropriate in these patients. Spirometry and diffusing capacity (DICO) can be used as a method of monitoring, controlling and reassessment of treatment plan. Failure to respond and alternative diagnoses are excluded it should be treated as grade 2 (G2).



Фиг. 8. Стагиране и поведение при имуномедиран пневмонит [5, 8]

Fig. 8. Staging and therapy in immune-mediated pneumonitis [5, 8]



Степен 2 (G2) – пациентите имат активна симптоматика – диспнея, суха кашлица, фебрилитет, тежест в гръдния кош. Те подлежат на активно лечение със системни кортикостероиди в дози 0,8-1,6 mg/kg дневно, с постепенна редукция на дозата за период от поне 6 седмици. При неповлияване от лечението, трябва да се лекува като степен 3(G3).

Степен 3 (G3) – изразена симптоматика, диспнея, кашлица, фебрилитет, тежест в гръдния кош, клинични и лабораторни данни за дихателна недостатъчност. От КТ на гръден кош са засегнати повечето лобове или над 50% от белодробния паренхим. При тези пациенти е уместно стартиране на интензивна терапия със системни кортикостероиди в дози 2-4 mg/kg, с последваща редукция на дозата за минимум 6 седмици, тъй като има голяма вероятност от релапс на пневмонита [5, 9]. Може да се обсъди профилактична антибиотична терапия. Ако пациентът не се повлияе положително в първите 48 часа от терапията, тогава се приема, че се касае за стероид-рефрактерен имуномедиран пневмонит. Тук е моментът, в който липсват достатъчно проучвания за това какво решение да се вземе – пулсова терапия със СКС или имunosупресивна терапия с микофенолат мопетил, или биологична терапия с инфликсимаб. Последните две биха били свързани с висок риск от нежелани странични ефекти, както и с усложнения, свързани с инфекции, както показват сериите от клинични случаи на J. Naidoo и сътр. [10], където трима от петте пациенти, лекувани с anti-TNF, умират от сепсис. Добавянето на имunosупресорен медикамент трябва да бъде обсъдено на мултидисциплинарно ниво.

Степен 4 (G4) – животозастрашаваща дихателна недостатъчност, нужда от ИБВ. Поведението е като при G3.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представеният случай е в подкрепа на ефективността на пулсовата терапия с кортикостероиди при лечението на тежък имуномедиран пневмонит (G3), рефрактерен на стандартните високи дози КС, комбиниран с чернодробна и кожна токсичност.

Grade 2 (G2) – patients have active symptoms – dyspnea, dry cough, fever, chest tightness. They are subject to active treatment with systemic corticosteroids in doses of 0.8-1.6 mg/kg daily, with a gradual dose reduction over a period of at least 6 weeks. If unresponsive to treatment, should be treated as grade 3(G3).

Grade 3 (G3) – pronounced symptoms, dyspnea, cough, fever, chest tightness, clinical and laboratory data of respiratory failure. Most lobes or more than 50% of the lung parenchyma are affected on chest CT. In these patients, it is appropriate to start intensive therapy with systemic corticosteroids in doses of 2-4 mg/kg, with subsequent dose reduction for a minimum of 6 weeks, as there is a high probability of pneumonitis relapse [5, 9]. Prophylactic antibiotic therapy may be discussed. If the patient does not respond positively within the first 48 hours of therapy, then it is assumed to be steroid-refractory immune-mediated pneumonitis. This is the point where there is a lack of sufficient research on what decision to make pulse therapy with systemic corticosteroids or immunosuppressive therapy with mycophenolate mofetil or biologic therapy with infliximab. The latter two would be associated with a high risk of adverse side effects as well as complications related to infections, as shown by the clinical case series of J. Naidoo et al. [10], where three out of five patients treated with anti-TNF died of sepsis. The addition of an immunosuppressive medication should be discussed at a multidisciplinary level.

Grade 4 (G4) – life-threatening respiratory failure, need for invasive mechanical ventilation. The treatment plan is according to G3.

CONCLUSION

The presented case supports the effectiveness of pulse corticosteroid therapy in the treatment of severe immune-mediated pneumonitis (G3), refractory to standard high-dose corticosteroids, combined with liver and skin toxicity.

БИБЛИОГРАФИЯ/REFERENCES

1. Liu X, Xing H, Zhang H et al. Immunotherapy versus standard chemotherapy for treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: a systematic review. *Immunotherapy*. 2021;13(12):989-1000. doi: 10.2217/imt-2020-0284.
2. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H et al. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients with Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2(12):1607-1616. doi:10.1001/jamaoncol.2016.2453
3. Zhai X, Zhang J, Tian Y et al. The mechanism and risk factors for immune checkpoint inhibitor pneumonitis in non-small cell lung cancer patients. *Cancer Biol Med*. 2020;17(3):599-611. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0102.
4. Shicongv Z, Yang F, Bo Z et al. Pneumonitis Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: From Clinical Data to Translational Investigation. *Frontiers in Oncology*, 2020;10, doi: 10.3389/fonc.2020.01785.
5. elanay M, Prévot G, Collot S et al. Management of pulmonary toxicity associated with immune checkpoint inhibitors. *Eur Resp Rev*, 2019,28(154):190012, doi:10.1183/16000617.0012-2019.
6. Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM et al. PD-1 inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients: radiographic patterns and clinical course. *Clin Cancer Res*2016;22:6051-6060.
7. Naidoo J, Wang X, Woo KM et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death 1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol*2017;35:709-717.
8. Brahmer R, Lacchetti C, Schneider BJ et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*2018;36:1714-1768.
9. De Jong C, Peters BJM, Schramel F. Recurrent episodes of nivolumab-induced pneumonitis after nivolumab discontinuation and the time course of carcinoembryonic antigen levels: a case of a 58-year-old woman with non-small cell lung cancer. *Chemotherapy*, 2018;63:272-277.
10. Naidoo J, Schindler K, Querfeld C et al. Autoimmune bullous skin disorders with immune checkpoint inhibitors targeting PD-1 and PD-L1. *Cancer Immunol Res*, 2016;4:383-389.

✉ Адрес за кореспонденция:
г-р Александър Цаков,
e-mail: aleksander.tsakov@gmail.com

✉ Correspondence address:
Alexander Tsakov, MD
e-mail: aleksander.tsakov@gmail.com

ИСХЕМИЧЕН МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ И ПОСЛЕДВАЩА ФЛЕБОТРОМБОЗА ПРИ ПАЦИЕНТКА С ИЗВЕСТНА ТРОМБОФИЛИЯ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

С. Веселинов^{1,2}, И. Димитров^{1,2}

¹Клиника по нервни болести, МБАЛ „Сърце и Мозък“ – Бургас

²Катедра по неврология, психиатрия и психология, Медицински факултет, Университет „Проф. д-р Асен Златаров“ – Бургас

Резюме. Представен е клиничен случай на съчетание от исхемичен мозъчен инсулт с проведена интравенозна тромболитика и последваща флеботромбоза при млада пациентка с установени рискови фактори – междупредсърден дефект, вродена тромбофилия, ACE I/D полиморфизъм, както и преждевременно раждане месец преди хоспитализацията. Обсъдени са проведената компютърна томография на главен мозък с мозъчна перфузия, лабораторни изследвания, доплерова сонография, ехокардиография. Описаното има за цел да подчертае важноста на познаването на по-редките етиологични фактори с потенциална роля във възникването на остри нарушения на мозъчното кръвообращение, както и възможностите за първична и вторична профилактика.

Ключови думи: тромбофилия, мозъчен инсулт, флеботромбоза

ISCHEMIC STROKE AND SUBSEQUENT PHLEBOTHROMBOSIS IN A PATIENT WITH A HISTORY OF THROMBOPHILIA CLINICAL CASE

S. Veselinov^{1,2}, I. Dimitrov^{1,2}

¹Neurology clinic, “Heart and Brain” Hospital – Burgas

²Department of Neurology, Psychiatry and Psychology, Faculty of Medicine, Prof. Dr. Asen Zlatarov University – Burgas

Abstract. We present a clinical case with combined ischemic stroke with performed intravenous thrombolysis and subsequent phlebothrombosis in a young patient with identified risk factors – interatrial septal defect, congenital thrombophilia, ACE I/D polymorphism, and preterm delivery a month before hospitalization. Computed tomography of the brain with cerebral perfusion, laboratory studies, Doppler sonography, and echocardiography are discussed. The purpose of what is reported is to emphasize the importance of knowing the less common etiologic factors with a potential role in the occurrence of acute cerebral circulatory disorders, as well as the possibilities for primary and secondary prevention.

Key words: thrombophilia, stroke, phlebothrombosis

ВЪВЕДЕНИЕ

Инсултът при младите хора е свързан със значителна заболяемост и честотата му през последните години нараства усилено. Това отчасти се дължи на разпространението на традиционните рискови фактори, включително артериална хипертония, хиперхолестеролемия, затлъстяване, захарен диабет, тютюнопушене и сърдечни заболявания, както и на други, включващи бременност и състояния след раждане, в т.ч. хиперкоагулационни, употреба на орални контрацептиви

INTRODUCTION

Stroke in young people is associated with significant morbidity and its incidence has been rising strongly in recent years. Partly this is due to the prevalence of traditional risk factors including hypertension, hypercholesterolaemia, obesity, diabetes mellitus, smoking and heart disease, as well as other factors including pregnancy and postnatal conditions, hypercoagulable states, oral contraceptive and substance use [1]. Approximately one quarter of ischemic strokes are cryptogenic [2]. Patients with

и наркотични вещества [1]. Приблизително една четвърт от исхемичните инсулти са криптогенни [2]. Пациентите с такъв инсулт често се подлагат на обширни диагностични изследвания за установяване на причината. Сред тях е това за тромбофилия, което обикновено включва изследване за наследственост. Въпреки гореописаното, обикновено тромбофилията се свързва с венозния тромбоемболизъм, а връзката ѝ с артериалната тромбоза, по-специално с инсулта, все още не е толкова ясно установена [3]. Дори при лица с положителен резултат за тромбофилия и артериална тромбоза, първата може да не е основният етиологичен фактор. Независимо че това нарушение и неговият принос за риска от инсулт са рядкост, откриването му често помага при вземането на решения за лечение, дългосрочна прогноза, скрининг на „рискови“ членове на семейството и възможна първична профилактика [4].

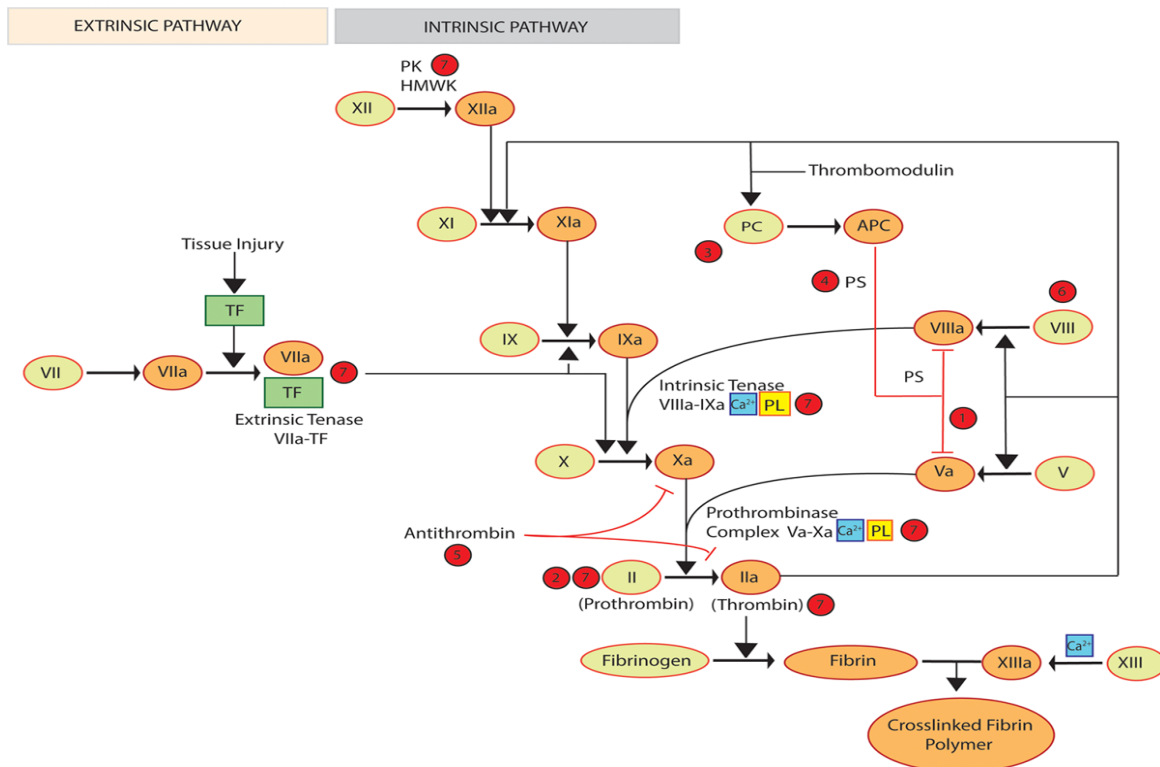
Наследствените тромбофилии включват наследствени коагулационни дефекти на протеин С, протеин S и антитромбин, генетични мутации като тези на фактор V Leiden (FVL) и на протромбин G20210A (PTG), повишени нива на фактор VIII (фиг. 1). Въпреки че придобитият дефицит на естествените антикоагуланти може да повиши риска от тромбоза, определянето на тези маркери не се препоръчва по време на остър тромботичен инцидент (като остър исхемичен инсулт) или по време на антикоагулантно лечение [5].

Протеините С и S са витамин К-зависими зимогени, които служат за контрол на коагулацията. Недостигът на някой от тях води до повишен риск от тромбоза. Антитромбинът инактивира активирания тромбин и други активирани фактори в каскадата на кръвосъсирването, следователно недостигът на антитромбин води до тромбоза. Концентрацията на тези протеини се влияе от различни заболявания, както и от употреба на антикоагуланти [7]. Дефектния FVL е резултат от единична точкова мутация в гена, кодиращ протеина на фактор V в каскадата на коагулацията, която в крайна сметка води до намалена способност за инактивиране от активирания протеин С (резистентност към активирания протеин С). Мутацията G20210A на протромбина от своя страна

such stroke often undergo extensive diagnostic investigations to establish the cause. Among these is one for thrombophilia, which usually includes testing for heredity. Despite the above, thrombophilia is usually associated with venous thromboembolism, and its relationship with arterial thrombosis, particularly stroke, is not yet so clearly established [3]. Even in individuals who test positive for thrombophilia and arterial thrombosis, the former may not be the major etiological factor. Although this disorder and its contribution to stroke risk is rare, its detection often helps in treatment decisions, long-term prognosis, screening of “at risk” family members, and possible primary prevention [4].

Inherited thrombophilias include inherited coagulation defects of protein C, protein S, and antithrombin, genetic mutations such as those of factor V Leiden (FVL) and prothrombin G20210A (PTG), and elevated levels of factor VIII (Fig. 1). Although acquired deficiency of natural anticoagulants may increase the risk of thrombosis, determination of these markers is not recommended during an acute thrombotic event (such as acute ischemic stroke) or during anticoagulant treatment [5].

Proteins C and S are vitamin K-dependent zymogens that serve to control coagulation. Deficiency of either of these leads to an increased risk of thrombosis. Antithrombin inactivates activated thrombin and other activated factors in the coagulation cascade, hence antithrombin deficiency leads to thrombosis. The concentration of these proteins is affected by various diseases as well as the use of anticoagulants [7]. Defective FVL results from a single point mutation in the gene encoding the factor V protein in the coagulation cascade, which ultimately leads to a reduced ability to be inactivated by activated protein C (resistance to activated protein C). The G20210A mutation of prothrombin, in turn, results in an adenine to guanine substitution at position 20210 of the untranslated region of the prothrombin gene. This mutation is considered to



Използвани съкращения: / Abbreviations used: APC – активиран PC; activated PC; HMWK – високотмолекулен кининоген; high molecular weight kininogen; PC – протеин C; protein C; PK – прекаликреин; prekallikrein; PL – фосфолипид; phospholipid; PS – протеин S; protein S; TF – тъканен фактор; tissue factor

Фиг. 1. Схематично представяне на коагулационната каскада (по Salehi Omran S. et al., 2021 [6]). Коагулационните фактори са показани с цифри. Жълтият и оранжевият кръг са съответно неактивните и активните форми. Червените линии показват инхибиращите пътища. Цифрите в червените кръгове показват областите, засегнати от често срещаните тромбозии: 1) мутация на FVL, блокираща разцепването на FVa от активирания протеин C, 2) мутация на PTG, 3) дефицит на протеин C, 4) дефицит на протеин S, 5) дефицит на антитромбин, 6) повишени нива на фактор VIII и 7) антифосфолипидни антитела, насочени срещу фосфолипиди и фосфолипид-свързващи протеини

Fig. 1. Schematic representation of the coagulation cascade (after Salehi Omran S. et al., 2021 [6]). Coagulation factors are shown by numbers. The yellow and orange circles represent the inactive and active forms, respectively. The red lines indicate the inhibitory pathways. Numbers in red circles indicate areas affected by common thrombophilias: 1) FVL mutation blocking cleavage of FVa by activated protein C, 2) PTG mutation, 3) protein C deficiency, 4) protein S deficiency, 5) antithrombin deficiency, 6) elevated factor VIII levels, and 7) antiphospholipid antibodies directed against phospholipids and phospholipid-binding proteins

води до замяна на аденин с гуанин в позиция 20210 на нетранслирания регион на гена на протромбина. Тази мутация се счита за мутация с увеличена функция. Хетерозиготността за FVL и G20210A са най-честите унаследени тромбозии при пациенти от европейската раса, асоциирани с белодробен тромбоемболизъм. Макар и рядко хомозиготността за FVL и G20210A води до значително по-висок риск, отколкото хетерозиготността [8]. Смята се също, че кръвните групи, различни от нулевата, особено група AB, стимулират коагулацията чрез по-високи нива

be a gain-of-function mutation. Heterozygosity for FVL and G20210A are the most common inherited thrombophilias in patients of European race associated with pulmonary thromboembolism. Although rare, homozygosity for FVL and G20210A results in a significantly higher risk than heterozygosity [8]. It is also believed that blood groups other than type zero, especially type AB, promote coagulation through higher levels of factor VIII and von Willebrand factor [9]. Factor VIII (FVIII) is a procoagulant

на фактор VIII и фактор на von Willebrand [9]. Фактор VIII (FVIII) представлява прокагулантен протеин, свързан с фактора на von Willebrand в плазмата, който се разцепва протеолитично, за да се получи активиран фактор VIII. След това активираният фактор VIII служи като кофактор за активиране на фактор X в каскадата на коагулацията. Генетични вариации в нивата на FVIII, повишени нива на фактора на von Willebrand и кръвни групи, различни от нулева, могат да доведат до протромботично състояние [10]. Ролята на FVIII в протромботичните синдроми, като инфаркт на миокарда, дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и остър исхемичен инсулт, първоначално е открита от изследователи, които установяват, че липсата на FVIII при хемофилни синдроми е свързана с намален риск от коронарни инциденти [11]. Други проучвания през последните години показват и много силна връзка между повишено ниво на хомоцистеин като независим рисков фактор за исхемичен инсулт, тромботични и сърдечно-съдови заболявания, особено при по-млади пациенти. Ензимът метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFR) играе ключова роля в регулирането на нивата на хомоцистеин. Missense мутацията C677T в този ген води до 50-60% намаление на ензимната активност при пациенти с хомозиготен вариант, което го принася за хиперхомоцистеинемия (Castro et al., 2004). Освен това намаляването на ензимната активност на MTHFR би довело до недостиг на фолат, което също е независим рисков фактор за исхемичен инсулт [12]. Голям метаанализ на проучвания, свързани с полиморфизма на ACE I/D и риска от исхемичен инсулт, е проведен през 2012 г. [13] Системата ренин-ангиотензин (RAS) е хормонален сигнален механизъм, който участва в развитието на атеросклероза и регулирането на артериалното налягане. Ангиотензин-конвертиращият ензим (ACE), ключов ензим в RAS, играе важна роля в съдовото ремоделиране и атеросклерозата. Човешкият ACE ген е разположен в хромозома 17q23, където е установен полиморфизъм на инсерция/делеция (I/D, dbSNP rs4646994) в интрон 16. Този полиморфизъм се основава на наличието ("инсерция", I) или отсъствието ("делеция", D) на 287-bp ДНК фраг-

protein related to von Willebrand factor in plasma that is cleaved proteolytically to produce activated factor VIII. Activated factor VIII then serves as a cofactor to activate factor X in the coagulation cascade. Genetic variations in FVIII levels, elevated von Willebrand factor levels, and non-zero blood types can lead to a prothrombotic state [10]. The role of FVIII in prothrombotic syndromes such as myocardial infarction, deep vein thrombosis (DVT), and acute ischemic stroke was initially discovered by investigators who found that lack of FVIII in haemophilic syndromes was associated with a reduced risk of coronary events [11]. Other studies in recent years have also demonstrated a very strong association between elevated homocysteine levels as an independent risk factor for ischemic stroke, thrombotic and cardiovascular disease, especially in young patients. The enzyme methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) plays a key role in the regulation of homocysteine levels. The C677T missense mutation in this gene results in a 50-60% reduction in enzyme activity in patients with the homozygous variant, which contributes to hyperhomocysteinemia (Castro et al., 2004). Furthermore, a reduction in MTHFR enzymatic activity would lead to folate deficiency, which is also an independent risk factor for ischemic stroke [12]. A large meta-analysis of studies related to ACE I/D polymorphism and ischemic stroke risk was conducted in 2012 [13] The renin-angiotensin system (RAS) is a hormonal signaling mechanism involved in the development of atherosclerosis and the regulation of blood pressure. Angiotensin-converting enzyme (ACE), a key enzyme in the RAS, plays an important role in vascular remodeling and atherosclerosis. The human ACE gene is located on chromosome 17q23, where an insertion/deletion polymorphism (I/D, dbSNP rs4646994) has been identified in intron 16. This polymorphism is based on the presence ('insertion', I) or absence ('deletion', D) of a 287-bp DNA fragment. The D allele of this poly-

мент. Алелът D на този полиморфизъм е свързан с повишено серумно ниво на ACE, изследван като потенциален фактор за предразположение към исхемичен инсулт, а също така и за развитие на прееклампсия [14]. За разлика от наследствените тромбофилии, антифосфолипидният синдром (придобит рисков фактор), от друга страна, повишава риска от артериална тромбоза. Тази връзка е най-силна сред младите хора. Проспективни проучвания съобщават за асоциации между антифосфолипидните антитела и началните тромботични събития, включително исхемичен инсулт [15]. Всичко гореописано показва многофакторната етиология на исхемичния инсулт, както и значителния принос на генетичните причини в генезата на исхемичния инсулт.

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Касае се за 33-годишна пациентка, хоспитализирана в Неврологична клиника поради оплаквания от остро настъпила слабост и изтръпване на левите крайници. Тя е с данни за известна тромбофилия – хетерозиготен носител за фактор V Leiden, MHTFR – хомозиготен носител, ACE I/D – хомозиготен носител. Изследвана е за антифосфолипидни антитела – в нормални граници. Има анамнеза за четири спонтанни аборта в миналото, както и проведено принудително цезарово сечение около един месец преди постъпване в лечебното заведение. След раждането е изписана с терапия с антикоагулант (нискомолекулен хепарин за подкожно приложение) за 2 седмици.

При хоспитализацията е в тежко общо състояние. От неврологичния статус се установява тежка левостранна хемипареза, централна лезия на n. facialis вяло, дизартричен говор. Оплакванията са започнали при кратък сън, според близките около 6 часа преди постъпването. Липсват данни за други придружаващи заболявания и за приемана терапия, освен гореописаната след раждането. С оглед на анамнезата и клиничната находка е извършена компютърна томография на главен мозък по спешност – с данни за остър ИМИ в басейна на дясна средна мозъчна артерия (ДСМА) (фиг. 2). Представени-

morphism has been associated with an increased serum ACE level, which has been studied as a potential predisposing factor for ischemic stroke and also for the development of preeclampsia [14]. In contrast to inherited thrombophilias, antiphospholipid syndrome (an acquired risk factor) on the other hand increases the risk of arterial thrombosis. This association is strongest among young people. Prospective studies have reported associations between antiphospholipid antibodies and initial thrombotic events, including ischemic stroke [15]. All of the above indicates the multifactorial etiology of ischemic stroke, as well as the significant contribution of genetic causes in the genesis of ischemic stroke.

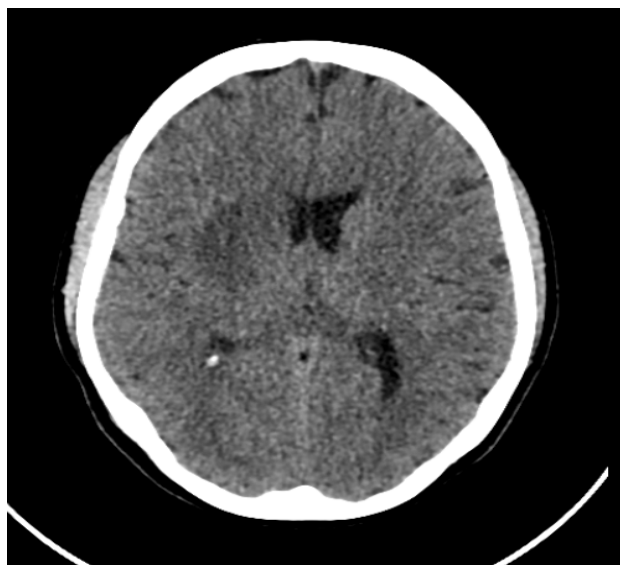
DESCRIPTION OF CLINICAL CASE

33-year-old female patient hospitalized in the Neurology Clinic due to complaints of acute onset of weakness and numbness of the left limbs. She had a history of known thrombophilia – heterozygous carrier for factor V Leiden, MHTFR – homozygous carrier, ACE I/D – homozygous carrier. She has been tested for antiphospholipid antibodies – in normal range. She has a history of four miscarriages in the past and had an emergency caesarean section about one month prior to her admission. After delivery, she was discharged with anticoagulant therapy (low molecular weight heparin for subcutaneous administration) for 2 weeks.

On hospitalization, she was in poor general condition. Neurological examination revealed severe left sided hemiparesis, central left sided facial nerve palsy, dysarthria. Complaints started during a brief sleep, according to relatives about two hours before admission. There was no evidence of any other comorbidities or therapy taken, except the one described above after birth. Considering the history and clinical findings, an emergency CT scan of the brain was performed – with evidence of acute brain stroke in the right middle cerebral artery (RMCA) (Fig. 2). The presented imaging

те образни изследвания са извършени в Отделението по образна диагностика на МБАЛ „Сърце и Мозък“ – Бургас.

Предвид неубедителния час от началото на симптомите е проведена и КТ мозъчна перфузия, която демонстрира хипоперфузия на целия съдов басейн на ДСМА, като зоната в риск (пенумбра) е приблизително 90% от засегнатия участък, а зоната на некроза (ядро) около 10% (фиг. 3).

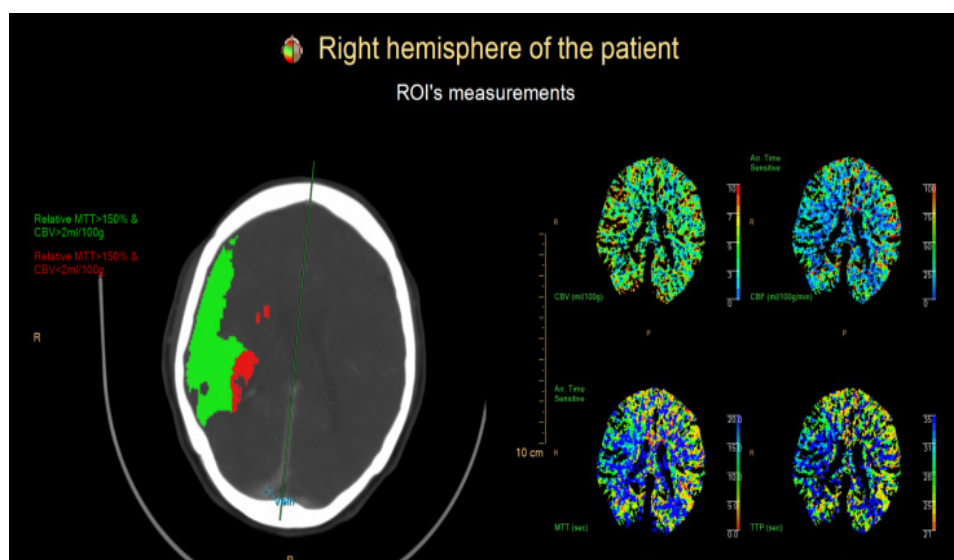


studies were performed in the Department of Diagnostic Imaging of Heart and Brain Hospital – Burgas.

Given the inconclusive timing of the onset of symptoms, CT cerebral perfusion was also performed and demonstrated hypoperfusion of the entire vascular basin of the right middle cerebral artery, with the area at risk (penumbra) being approximately 90% of the affected area and the area of necrosis (core) approximately 10% (Fig. 3).

Фиг. 2. КТ на главен мозък, аксиална равнина – данни за добре демаркирана хиподенсна зона в десните базални ганглии с аксиални размери 17.5/38 mm; лека компресия на предния рог на десния латерален вентрикул

Fig. 2. CT of the brain, axial plane – well-defined hypodense area in the right basal ganglia with axial dimensions of 17.5/38 mm. Mild compression of the anterior horn of the right lateral ventricle



Фиг. 3. КТ мозъчна перфузия. Данни за хипоперфузия на цялата територия на ДСМА. Зоната в риск (пенумбра – визуализирана в зелено) с MTT > 150% и CBV > 2 ml/s е приблизително 90% от засегнатия участък, а зоната на некроза (ядро – визуализирана в червено) с MTT > 150% и CBV < 2 ml/s е около 10%

Fig. 3. CT brain perfusion. Evidence of hypoperfusion throughout the entire territory of the right middle cerebral artery. The area at risk (penumbra – visualized in green) with MTT > 150% and CBV > 2 ml/s is approximately 90% of the affected area, and the area of necrosis (core – visualized in red) with MTT > 150% and CBV < 2 ml/s is approximately 10%

Проведените лабораторни изследвания не демонстрират отклонения. С оглед на находката е започната интравенозна тромболиза, като няколко часа след провеждането ѝ се установява почти пълно обратно развитие на двигателния дефицит – до левостранна латентна хемипареза. Терапията е продължена с невропротектор, дехидратиращи средства, гастропротектор. Проведена е контролна компютърна томография на главен мозък на двадесет и четвъртия час от извършената тромболиза – с данни за лекостепенна хеморагична трансформация (фиг. 4).

Към терапията са добавени нискомолекулен хепарин и антибиотик – 48 часа от началото на хоспитализацията. Един ден по-късно болната съобщава за силен оток и подуване в областта на десния долен крайник. След консултация със съдов хирург е установена илио-феморо-попliteална флеботромбоза вгясно. Започната е терапия с вазопротектор и венотоник, поставени са компресионни чорапи и е увеличена дозата на подкожния нискомолекулен хепарин. На болната е извършена и ехокардиография с bubble test с агитиран желофузин и е установено наличие на дясно-ляв шънт на нивото на междупредсърдната преграда – изказано е съмнение за предсърден септален дефект (ASD)/отворен форамен овале (PFO). След пролежаване и в Отделението по съдова хирургия в рамките на 1 месец след ге-

The performed laboratory tests did not demonstrate any abnormalities. Considering the findings, intravenous thrombolysis was initiated and a couple of hours after the thrombolysis, almost a complete reversal of the motor deficit was shown. Therapy was continued with neuroprotective, dehydrating agents, gastroprotective drugs. A follow-up CT scan of the brain was performed at the twenty-fourth hour after thrombolysis – with evidence of mild hemorrhagic transformation (Fig. 4).

Low molecular weight heparin and antibiotic were added to the therapy – 48 hours from the onset of hospitalization. One day later, the patient complained of severe edema and swelling in the right lower extremity. After consulting with a vascular surgeon, right ilio-femoral-popliteal phlebothrombosis was diagnosed. Vasoprotective and venotonic therapy was initiated, compression stockings were placed, and the dose of subcutaneous low molecular weight heparin was increased. The patient also underwent bubble test echocardiography with agitated jellofusin and revealed a right-to-left shunt at the level of the interatrial septum – an atrial septal defect (ASD)/patent foramen ovale (PFO) was suspected. After admission and stay in the vascular surgery unit, two follow-up



Фиг. 4. КТ на главен мозък – аксиална равнина. Овална хиперденсна зона, разположена вгясно, медиално темпорално, с аксиални размери 12.5/9 mm – интрапаренхимна хеморагия

Fig. 4. CT of the brain – axial plane. Oval hyperdense area located in right medial temporal lobe, with axial dimensions 12.5/9 mm – intraparenchymal hemorrhage

хоспитализацията са извършени два контролни прегледа с установено значително подобрение на общото състояние на пациентката, пълно обратно развитие на двигателния дефицит. Болната е консултирана с хематолог, препоръчано е лечение с антикоагулант до края на живота. Насочена е за хирургично лечение на междупрегсърдния дефект.

ОБСЪЖДАНЕ

Демонстриран е клиничен случай на 33-годишна пациентка с исхемичен мозъчен инсулт, флеботромбоза и установена наследствена тромбофилия. Въпреки множеството проучвания по темата, ролята на това заболяване за венозния тромбоемболизъм (VTE) е добре известна, но тази за артериалната тромбоза все още е противоречива. Докато VTE се причинява от комбинацията от стаза на кръвния поток, хиперкоагулация и увреждане на съдовата стена (триада на Вирхов), артериалната тромбоза се дължи главно на аномалии на съдовата стена, в частност на атеросклероза.

Скорошни проучвания хвърлят светлина върху разпространението и клиничното значение на маркерите за тромбофилия при пациенти с инсулт. Проучване на Hankey et al. [16] отчита, че един от всеки седем пациенти има положителен тест за тромбофилично нарушение след първия остър исхемичен инсулт. В друго проучване, включващо 1900 пациенти, приети по повод на остър исхемичен инсулт, 10% са тествани за тромбофилия, от които 72% са имали поне един абнормен резултат и само при 2% от тестваните пациенти настъпва промяна в лечението след положителен тест за тромбофилично нарушение [17]. В ретроспективно проучване, включващо пациенти с мозъчен инсулт на възраст < 60 години, 14% са положителни за тромбофилия от общо 57%, които са тествани. От тях 8% са положителни за антифосфолипиден синдром, 4% са хомозиготни или хетерозиготни за FVL, а 3% са с дефицит на протеин C, S или антитромбин [18]. Въпреки че отделни проучвания не установяват значима връзка между наследствените тромбофилии и исхемичния мозъчен инсулт, ме-

examinations were performed within 1 month after dehospitalization and the patient's general condition was found to be significantly improved, with complete reversal of motor deficit. The patient was consulted with a hematologist, and anticoagulant treatment was recommended for the rest of her life. She was referred for surgical treatment of the interatrial defect.

DISCUSSION

A case report of a 33-year-old female patient with ischemic stroke, phlebothrombosis and established hereditary thrombophilia is presented. Despite many studies on the subject, the role of this disease in venous thromboembolism (VTE) is well known, but that for arterial thrombosis is still controversial. While VTE is caused by the combination of blood flow stasis, hypercoagulability and vessel wall damage (Virchow's triad), arterial thrombosis is mainly due to vessel wall abnormalities, in particular atherosclerosis.

Recent studies have shed light on the prevalence and clinical significance of markers of thrombophilia in stroke patients. A study by Hankey et al [16] reported that one in seven patients tested positive for thrombophilic disorder after a first acute ischemic stroke. In another study involving 1900 patients admitted for acute ischemic stroke, 10% were tested for thrombophilia, of which 72% had at least one abnormal result and only 2% of patients tested had a change in treatment after a positive test for thrombophilic disorder [17]. In a retrospective study including stroke patients aged < 60 years, 14% tested positive for thrombophilia out of 57% who were tested. Of these, 8% were positive for antiphospholipid syndrome, 4% were homozygous or heterozygous for FVL, and 3% were protein C, S, or antithrombin deficient [18]. Although individual studies found no significant association between inherited thrombophili-

та-анализите, обединяващи тези данни, показват, че подобна връзка може да съществува. Има обаче известни ограничения в проучванията, предвид разнообразните популации на пациенти и хетерогенните дефиниции за дефицити на коагулационните фактори [19]. Друго често срещано ограничение е липсата на данни за наличието на междупредсърден дефект, какъвто има представената от нас пациентка. Въпреки че наследствените тромбофилии традиционно не се признават за рискови фактори за артериална тромбоза, съществуват няколко потенциални механизма, чрез които те биха могли да допринесат за артериален исхемичен инсулт. Първо, исхемичният инсулт може да възникне в условията на дълбока венозна тромбоза и последваща парадоксална емболия през PFO. Второ, небалансираното активиране на тромбина при индивиди с наследствена тромбофилия може да допринесе за образуването и прогресирането на атеросклеротични лезии чрез различни механизми, включително активиране на тромбоцитите, дисрегулация на ендотелните и съдовите гладкомускулни клетки и набирание на моноцити и макрофаги [20, 21].

Що се отнася до лечението, първичната антикоагулантна профилактика се препоръчва само при избрани случаи, докато повечето пациенти не се нуждаят от друго лечение освен минимизиране на модифицируемите рискови фактори. За лечение на първи тромботичен инцидент, вторична профилактика или рецидив, се препоръчва антикоагулация. Въпреки че повечето епизоди на първи тромботичен инцидент, особено когато са установени преходни рискови фактори, изискват краткосрочна антикоагулация (3-6 месеца), има случаи, в които може да се приложи дългосрочна (> 6 месеца) или дори безсрочна антикоагулация. При пациенти с венозен тромбоемболизъм съвременното одобрено лечение са директните орални антикоагуланти (ДОАК), с по-добра ефикасност и безопасност, както и с по-добро качество на живот за пациентите в сравнение с традиционната терапия с антагонисти на витамин К. Ограничението на ДОАК обаче е при лечението на пациенти с високорисков антифосфолипиден синдром, при които скорошно проучване не е по-

as and ischemic stroke, meta-analyses combining these data suggest that such an association may exist. However, there are some limitations in the studies given the diverse patient populations and heterogeneous definitions of coagulation factor deficiencies [19]. Another common limitation is the lack of data on the presence of an interatrial defect, as in the patient we presented. Although inherited thrombophilias are not traditionally recognized as risk factors for arterial thrombosis, there are several potential mechanisms by which they could contribute to arterial ischemic stroke. First, ischemic stroke may occur in the setting of deep venous thrombosis and subsequent paradoxical embolism through a PFO. Second, imbalanced thrombin activation in individuals with hereditary thrombophilia may contribute to the formation and progression of atherosclerotic lesions through various mechanisms, including platelet activation, dysregulation of endothelial and vascular smooth muscle cells, and recruitment of monocytes and macrophages [20, 21].

In regards to treatment, primary anticoagulant prophylaxis is recommended only in selected cases, whereas most patients do not require any treatment other than minimization of modifiable risk factors. For the treatment of a first thrombotic event, secondary prophylaxis or relapse, anticoagulation is recommended. Although most episodes of a first thrombotic event, especially when transient risk factors are identified, require short-term anticoagulation (3-6 months), there are cases in which long-term (> 6 months) or even indefinite anticoagulation can be administered. In patients with venous thromboembolism, the current approved treatment is direct oral anticoagulants (DOACs), with better efficacy and safety, as well as better quality of life for patients compared to traditional therapy with vitamin K antagonists. However, the limitation of DOACs is in the treatment of patients with high-risk antiphospholipid syndrome, in whom

казало тяхната ефикасност, дори е установен по-висок риск в сравнение с лечението с витамин К-антагонисти. Въпреки че ДОАК намират все повече индикации, необходими са допълнителни изследвания, за да се разбере по-добре кое е най-подходящото лечение за всеки пациент и за всяко състояние, какви са необходимата доза, продължителност на лечението и проследяването [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все още превалява схващането, че изследването за наследствени маркери за тромбофилия не се препоръчва при рутинна оценка на мозъчния инсулт, тъй като доказателствата за връзката им с него са минимални. При млади пациенти, при които не се наблюдават традиционните рискови фактори и няма ясна причина за заболяването, изследването за антифосфолипидни антитела може да е подходящо, особено ако има опасения за антифосфолипиден синдром.

През последното десетилетие разбирането за различните механизми на възникване на тромбоемболизъм се подобри значително. Диагностичните тестове станаха по-прости, по-евтини, по-бързи, по-надеждни и широко достъпни. Ниската честота на разпространение и диагностичен капацитет за различни тромбофилни нарушения не подкрепят категорично рутинния скрининг на общото население. От друга страна обаче, внимателният подбор на високорискови пациенти, както в горепосочения случай, времето на провеждане на тестовете и техният вид често допринасят за вземането на подходящи терапевтични решения [23]. Бъдещите изследвания в тази област биха подобрили разбирането ни за различните тромбофилни нарушения и биха подпомогнали разработването на оптимални терапевтични и превантивни стратегии за по-младите пациенти с исхемичен инсулт [24]. В представения случай се наблюдава съчетание от засягане на различни съдови системи при една и съща пациентка в рамките на няколко дни при проведена интравенозна тромболиза и рискови фактори – междупредсърден дефект, установена тромбофилия, ACE I/D полиморфизъм, както

a recent study has not shown their efficacy, and even found a higher risk compared with treatment with vitamin K antagonists. Although DOACs are finding increasing indications, further research is needed to better understand what the most appropriate treatment for each patient and each condition is, what is the required dose, duration of treatment and follow-up [22].

CONCLUSION

The prevailing perception is still that testing for inherited markers of thrombophilia is not recommended in the routine evaluation of stroke as the evidence for their association with stroke is minimal. In young patients in whom the traditional risk factors are not present and there is no clear cause of the disease, testing for antiphospholipid antibodies may be appropriate, particularly if there is any concern for antiphospholipid syndrome.

Over the past decade, understanding of the various mechanisms of thromboembolism has improved considerably. Diagnostic tests have become simpler, cheaper, faster, more reliable and widely available. The low prevalence and diagnostic capacity for various thrombophilic disorders do not strongly support routine screening of the general population. On the other hand, careful selection of high-risk patients, as in the case above, the timing of testing and the type of testing often contributes to the appropriate treatment decisions [23]. Future research in this area would improve our understanding of different thrombophilic disorders and help to develop optimal therapeutic and preventive strategies for younger patients with ischemic stroke [24]. In the case presented here, we observed a combination of different vascular involvement in the same patient within a few days after intravenous thrombolysis and risk factors – interatrial septal defect, established thrombophilia, ACE I/D polymorphism, and history of forced

и анамнеза за принудително преждевременно раждане преди хоспитализацията. Ето защо, познаването на по-редките етиологични фактори, играещи потенциална роля за възникването на остро нарушение на мозъчното кръвообращение, е изключително важно в клиничната практика.

preterm delivery before hospitalization. Therefore, knowledge of the less common etiologic factors playing a potential role in the occurrence of an acute cerebrovascular event is extremely important in clinical practice.

БИБЛИОГРАФИЯ/REFERENCES

1. Bukhari S, Yaghi S, Bashir Z. Stroke in Young Adults. *J Clin Med*. 2023 Jul 29;12(15):4999. doi: 10.3390/jcm12154999. PMID: 37568401; PMCID: PMC10420127.
2. Yang D, Elkind MSV. Current perspectives on the clinical management of cryptogenic stroke. *Expert Rev Neurother*. 2023 Mar;23(3):213-226. doi: 10.1080/14737175.2023.2192403. Epub 2023 Mar 19. PMID: 36934333; PMCID: PMC10166643.
3. Jasaraj RB, Proskuriakova E, Gaire S, Chaudhary A, Khosla P. Thrombophilia Testing in Stroke: A Case Report and Review of Evidence. *Cureus*. 2023 Dec 11;15(12):e50348. doi: 10.7759/cureus.50348. PMID: 38205466; PMCID: PMC10777339.
4. Hankey GJ, Eikelboom JW, van Bockxmeer FM et al. Inherited thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtypes, *Stroke*, 2001,32(8),1793-1799.
5. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, Lim W, Douketis JD. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41:154-164. doi: 10.1007/s11239
6. Kalaria C, Kittner S. The therapeutic value of laboratory testing for hypercoagulable states in secondary stroke prevention. *Neurol Clin*. 2015; 33:501-513. doi: 10.1016/j.ncl.2015.01.003
7. Salehi Omran S, Hartman A, Zakai NA, Navi BB. Thrombophilia Testing After Ischemic Stroke: Why, When, and What? *Stroke*. 2021 May;52(5):1874-1884. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032360. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33874743.
8. Kalaria C, Kittner S. The therapeutic value of laboratory testing for hypercoagulable states in secondary stroke prevention. *Neurol Clin*. 2015; 33:501-513. doi: 10.1016/j.ncl.2015.01.003
9. Simone B, De Stefano V, Leoncini E et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. *Eur J Epidemiol*. 2013; 28:621-647. doi: 10.1007/s10654-013-9825-8
10. Zakai NA, Judd SE, Alexander K et al. ABO blood type and stroke risk: the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke Study. *J Thromb Haemost*. 2014; 12:564-570. doi: 10.1111/jth.12507
11. Kamphuisen PW, Eikenboom JC, Bertina RM. Elevated factor VIII levels and the risk of thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21:731-738. doi: 10.1161/01.atv.21.5.731
12. Rosendaal FR, Briet E, Stibbe J, et al. Haemophilia protects against ischaemic heart disease: A study of risk factors. *Br J Haematol*. 1990;75(4):525-530.
13. Alluri RV, Mohan V, Komandur S et al. MTHFR C677T gene mutation as a risk factor for arterial stroke: a hospital based study. *Eur J Neurol*. 2005 Jan;12(1):40-4. doi: 10.1111/j.1468-1331.2004.00938.x. PMID: 15613145
14. Zhang Z, Xu G, Liu D et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism contributes to ischemic stroke risk: a meta-analysis of 50 case-control studies. *PLoS One*. 2012;7(10):e46495. doi: 10.1371/journal.pone.0046495. Epub 2012 Oct 1. PMID: 23049705; PMCID: PMC3462189
15. Sharma P, Carter ND, Barley J, Brown MM. Molecular approach to assessing the genetic risk of cerebral infarction: deletion polymorphism in the gene encoding angiotensin 1-converting enzyme. *J Hum Hypertens* 1994,8: 645-648.
16. Setareh Salehi Omran, Adam Hartman, Neil A. Zakai and Babak B. Navi. Originally published 20 Apr 2021, <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032360> *Stroke*. 2021;52:1874-1884

17. Hankey GJ, Eikelboom JW, van Bockxmeer FM et al. Inherited thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtypes. *Stroke*. 2001;32:1793-1799.
18. May J, Lin C, Martin K, Taylor LJ, Gangaraju R. Thrombophilia testing in hospitalized patients with acute ischemic stroke: an opportunity for hematology input. *Blood*. 2019;134 Suppl 1:2105.
19. Scully M, Simister R, Chandratheva A. Stroke Vasc Neurol. Utility of current thrombophilia screening in young patients with stroke and TIA. *Alakbarzade V, Taylor A*, 2018;3:231-236.
20. Morris JG, Singh S, Fisher M. Testing for inherited thrombophilias in arterial stroke: can it cause more harm than good? *Stroke*. 2010; 41:2985-2990.
21. Borissoff JI, Spronk HM, Heeneman S, ten Cate H. Is thrombin a key player in the "coagulation-atherogenesis" maze? *Cardiovasc Res*. 2009; 82:392-403. [CrossrefMedlineGoogle Scholar](#)
22. Martorell L, Martinez-Gonzalez J, Rodriguez C et al. Thrombin and protease-activated receptors (PARs) in atherothrombosis. *Thromb Haemost*. 2008; 99:305-315.
23. Bararu Bojan I, Dobreanu S, Viola Badulescu O et al. Anticoagulation in Thrombophilia [Internet]. Anticoagulation – Current Perspectives. IntechOpen; 2022. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.103038>
24. Payne JR, Coull B. Antithrombotic therapy for stroke in young adults. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2005;20(2):127–132
25. Ng KW, Loh PK, Sharma VK. Role of investigating thrombophilic disorders in young stroke. *Stroke Res Treat*. 2011 Feb 8;2011:670138. doi: 10.4061/2011/670138. PMID: 21331344; PMCID: PMC3038796.

✉ Адрес за кореспонденция:
Д-р Стелиян Юлианов Веселинов
МБАЛ „Сърце и мозък“
ул. „Професор Яким Якимов“ 3,
Северна промишлена зона
8001 Бургас
тел.: 056 703 003
телефон: +359 895019799
e-mail: steliqn.veselinov@abv.bg

✉ Correspondence address:
Steliyan Yuliyarov Veselinov, MD
MHAT "Heart and Brain"
Str. „Professor Yakim Yakimov“ 3,
North Industrial Zone
8001 Burgas
tel: +359 56 703 003
Tel.: +359 895019799
e-mail: steliqn.veselinov@abv.bg

ИНСТРУКЦИИ КЪМ АВТОРИТЕ

Приемат се за публикуване: оригинални статии, обзори, клинични случаи, реферати, рецензии, кратки научни съобщения (писма до редактора и др). Първите три жанра са обект на рецензиране (със стандартизирани формуляри), а останалите подлежат на експертна преценка от страна на регколегията.

Кореспондиращият автор посочва свои данни за контакт (електронен адрес, по желание – пощенски адрес и телефон) и декларира, че материалът не е публикуван досега, освен като резюме на съобщение, изнесено на научна проява, и не е предложен за публикация другаде. Авторите носят отговорност за съдържанието на публикациите. Представените материали и описанията в тях изследвания следва да съответстват на утвърдените етични стандарти относно провеждането на клинични и/или експериментални проучвания с хора (декларацията от Хелзинки) и опитни животни. Не трябва да се споменават пациенти с техните имена, инициали или да се предоставя снимков материал, на който те могат да бъдат разпознати. Съблюдава се стриктното спазване на авторското право – текстове с над 10% дословно повторение на чужда публикация се връщат за преработка.

Обем (приблизителен) на предлаганите публикации:

Вид публикация	Брой гуми в основния текст	Брой гуми в резюмето	Брой референции
Оригинална статия	2500-5000	200-300	30
Обзор	3000-6000	100-200	50
Клиничен случай	1000-3000	100-200	20
Кратко научно съобщение, реферат, рецензия	500-1000	–	10

Приемат се файлове на програма MS Word. Няма специфични изисквания за размер и вид на шрифта, разстояние между редовете, полета и друго оформление.

Всяка статия започва със заглавие (без съкращения), имена на авторите (без посочване на академични и други титли), тяхната месторабота, обозначена с цифров индекс, резюме в посочения обем, ключови гуми. Статията се подава и преведена на английски език, като английският превод е след българския текст в един общ файл. В резюмето на всяка оригинална статия се посочват: цел и обект на изследването, основни данни за методиката, резултати и изводи. Резюметата към другите видове статии включват кратка информация без обособена структура. Ключовите гуми за всеки вид публикация са между 3 и 8 на брой, като могат да бъдат единични гуми или кратки словосъчетания, общоприети в конкретната област на познание.

Цитиранията на библиографските източници в текста се обозначават с цифри в квадратни скоби по реда на появата им. Библиографията се подрежда по реда на поява на източниците в текста. Изписването на всеки източник е на нов ред с арабска номерация. Данните се оформят по следния начин (Ванкувър стил):

– *Статии*: Автор(и). Заглавие на статията. Заглавие на списанието (съкратено по Index Medicus), година, том (volume), номер на книжката (брой) в скоби, страници (от-до). *Пример: Yakub YN, Freedman RB, Pabico RC. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus. Nephron, 2019, 27(1):197-201.*

– *Публикации от сборник*: Автор(и). Заглавие. В: (за латиница In:) Заглавие на сборника. Поредност на изданието, редактори. Местопроиздаване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). *Пример: Wilkinson AH. Evaluation of the transplant recipient. In: Handbook of Kidney Transplantation. 6th ed. G. M. Danovitch (Ed.). Boston, Little, Brown and Co., 2019, 109-122.*

– *Книги*: Автор(и). Заглавие. Местопроиздаване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). *Пример: Шейтанов Й. Системни васкулити. С., Мед. и физк., 2019, 8-11.*

Ако авторите са до трима, се изписват фамилията, последвани от инициалите им (без точки). Когато авторите са повече от трима, след името на третия се пише „и др.“ (за латиница – „et al.“). Настоячииво се препоръчва цитирането (познаването) и на български източници.

Материалите се изпращат през сайта: <https://cardiojournal.eu/index.php/journal>

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The following genre types are accepted for publishing: original articles, re-views, clinical case reports, reference papers, book reviews, short communication papers (letters to the editor, etc.). The first three genres are subject to peer review (with standardized forms), and the rest are submitted to expert evaluation on behalf of the editorship.

Corresponding author shows contact data (e-mail, optionally – postal address and telephone) and declares that the material has not been published previously, except in the form of an abstract for a scientific event, and has not been submitted to other journal. Authors assume the responsibility for the contents of their publications. Presented papers and the studies described in them should comply with the established ethical standards on performance of the clinical and/or experimental studies on human subjects (the Helsinki Declaration) and experimental animals. Patients must not be referred by names and initials, and images on which they can be identified must not be presented. Authors must warrant that they submit for publication their own studies and in case different author's data and/or text are used, these are specified by citations. Strict adherence to copyright issues is maintained – texts including more than 10% of literal replication of different publication are returned for reprocessing.

Volume (approximately) of submitted papers:

Type of publication	Word count in the main text	Word count in the abstract	Number of references
Original article	2500-5000	200-300	30
Review	3000-6000	100-200	50
Clinical case report	1000-3000	100-200	20
Short communication, reference paper, review	500-1000	–	10

MS Word files are acceptable. No specific requirements on the font size and type, spacing, margins and other formatting are defined.

An article starts with the title (without abbreviations), the names of authors (without academic or other titles), their workplaces designated by numeric indices, abstract, key words. Title of a scientific paper, irrespective of its genre determination, should attract the attention, be understandable, short, and exact – it represents the study object. A subtitle can be prepared for extended informativeness. The article also must be submitted translated into English, as the English translation is after the Bulgarian text (in a common file). Abstract contains the specific features of the study in a concise manner – aim/subject matter, methods used, main results and findings. It is distributed also through secondary informational titles (data bases), i.e. it should include the main elements of the scientific contribution. It should not contain either citation or illustrative material, or abbreviations, which can be precluded. Key words are used for topical categorization of a paper in data bases (and other secondary titles) and related search in inquiries. The objective of the author is to propose the most significant concepts of his work in a synthetic manner. Key words to any kind of publication range between 3 and 8; they can be single words or short word-groups, which are commonly accepted in the specific area of knowledge.

The list of literature references at the end of the work has to embrace only the publications virtually used and required to delineate the basis, on which the study is designed. Avoid presenting abundant references at the account of their up-to-dateness. Minimize self-citation. Citing (familiarity with) Bulgarian sources is strongly recommended, too.

Citation of bibliographic references within the text is designated by numbers in square brackets following the order of appearance. Bibliography is arranged following the order of appearance of the sources within the text. Each source is written in a new line, with an Arabic number. Sources are structured in the following manner:

– *Articles*: Author(s). The article title. Journal title (abbreviated under the Index Medicus), year, volume, number (issue) in round brackets, papers (from-to). *Example: Yakub YN, Freedman RB, Pabico RC. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus. Nephron, 2019, 27(1):197-201.*

– *Papers from an edited book*: Author(s). Title. In: The edited book title. Edition number, editors. Place of publication (city), publishing house, year of publication, pages (from-to). *Example: Wilkinson AH. Evaluation of the transplant recipient. In: Handbook of Kidney Transplantation. 6th ed. G. M. Danovitch (Ed.). Boston, Little, Brown and Co., 2019, 109-122.*

– *Books*. Author(s). Title. Place of publication (city), publishing house, year of publication, pages (from-to). *Example: Sheytanov Y. Systemic Vasculitis. Sofia, Medicina i Fizkultura, 2019, 8-11.*

In cases of not more than three authors, their surnames followed by their initials (without periods) are written. In cases of more than three authors, "et al." is written after the name of the third author. For translated books, also the original book language and the translator are written.

The materials have to be sent by site: <https://cardiojournal.eu/index.php/journal>