

КАРДИОЛОГИЯ & КАРДИОХИРУРГИЯ

Том 7, Број 4, 2024

- Еволюция и съвременен подход на лечение на системен лупус еритематозес. Първи пациент в България на терапия с Anifrolumab – клиничен случай
- Рехабилитация при пациент след хирургично лечение с невакуларизиран фибуларен графт на голям дефект в средната трета на клавикулата – клиничен случай
- Клиничен случай на хронична хипокалциемия и синдром на Фар с тежка мултиорганна увреда
- Аблация на AV възела при пациент с тотална сърдечна недостатъчност IV функционален клас по NYHA, тахифреквентно предсърдно мъждане и имплантирана система за ресинхронизираща терапия с нисък процент на ефективна бивентрикулна стимулация
- Медиастиноскопия при първичен гребноклетъчен карцином в средостението

CARDIOLOGY & CARDIAC SURGERY

Volume 7, Number 4, 2024

- Evolution and contemporary treatment approach of systemic lupus erythematosus. First patient in bulgaria on anifrolumab therapy – a clinical case
- Rehabilitation of a patient after surgical treatment with a non-vascularized fibular graft of a large defect in the middle third of the clavicle: case report
- A clinical case of chronic hypocalcemia and Fahr syndrome with severe multi-organ damage
- Ablation of the AV node in a patient with severe heart failure in NYHA functional class IV, atrial fibrillation with rapid ventricular response, and implanted cardiac resynchronization therapy device with a low percentage of effective biventricular pacing
- Mediastinoscopic resection of primary small cell carcinoma of the mediastinum



КАРДИОЛОГИЯ & КАРДИОХИРУРГИЯ

Том 7, Број 4 • 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 Карашмалъков (България)

CARDIOLOGY & CARDIAC SURGERY

Volume 7, Number 4 • 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)

Български
Кардиологичен
Институт



Bulgarian
Cardiac
Institute

www.cardiacinstitute.bg

СЪДЪРЖАНИЕ

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

- М. Николов, Н. Николов, С. Ангелов.* Еволюция и съвременен подход на лечение на системен лупус еритематозес. Първи пациент в България на терапия с Anifrolumab – клиничен случай3
- С. Русева, Г. Ангелова, И. Тодоров.* Рехабилитация при пациент след хирургично лечение с неvascularизиран фибуларен графт на голям дефект в средната трета на клавикулата – клиничен случай7
- С. Ганева, Ст. Божинов, Р. Атанасова, Д. Първанова, Н. Китова.* Клиничен случай на хронична хипокалциемия и синдром на Фар с тежка мултиорганна увреда 14
- Е. Анастасов, М. Протич, М. Миразчийски, Л. Мирчева, С. Димов, Д. Симонов.* Аблация на AV възела при пациент с тотална сърдечна недостатъчност IV функционален клас по NYHA, тахифреквентно предсърдно мъжгене и имплантирана система за ресинхронизираща терапия с нисък процент на ефективна бивентрикулна стимулация23
- И. А. Иванов, Д. Митев, Н. Драгнев.* Медиастиноскопия при първичен гръбноклетъчен карцином в средостението29

CONTENTS

CASE REPORTS

- M. Nikolov, N. Nikolov, S. Angelov.* Evolution and contemporary treatment approach of systemic lupus erythematosus. First patient in Bulgaria on anifrolumab therapy – a clinical case3
- S. Ruseva, G. Angelova, I. Todorov.* Rehabilitation of a patient after surgical treatment with a non-vascularized fibular graft of a large defect in the middle third of the clavicle: case report.....7
- S. Ganeva, St. Bozhinov, R. Atanasova, D. Parvanova, N. Kitova.* A clinical case of chronic hypocalcemia and Fahr syndrome with severe multi-organ damage..... 14
- E. Anastasov, M. Protich, M. Mirazchiiski, L. Mircheva, S. Dimov, D. Simonov.* Ablation of the AV node in a patient with severe heart failure in NYHA functional class IV, atrial fibrillation with rapid ventricular response, and implanted cardiac resynchronization therapy device with a low percentage of effective biventricular pacing.23
- I. A. Ivanov, D. Mitev, N. Dragnev.* Mediastinoscopic resection of primary small cell carcinoma of the mediastinum.....29

ЕВОЛЮЦИЯ И СЪВРЕМЕНЕН ПОДХОД НА ЛЕЧЕНИЕ НА СИСТЕМЕН ЛУПУС ЕРИТЕМАТОДЕС. ПЪРВИ ПАЦИЕНТ В БЪЛГАРИЯ НА ТЕРАПИЯ С ANIFROLUMAB – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

М. Николов, Н. Николов, С. Ангелов

Клиника по ревматология, МБАЛ „Сърце и Мозък“ – Плевен

Резюме. Системният лупус еритематодес е хронично аутоимунно заболяване. Може да протече както в субклинична форма без органно засягане, така и с тежки органни промени с разнообразни клинични симптоми, вариращи от орална афтоза до бъбречна недостатъчност, перикардити и плеврити. Смята се, че засяга по-често женския пол, но в представения клиничен случай е описана рядка вариация на лупус при млад 23-годишен мъж с алопеция и протеинурия, който е и първият пациент в България на терапия с интерферон 1 блокер anifrolumab.

Ключови думи: системен лупус еритематодес, косопад, ставни болки, анифролумаб/интерферон 1 блокер

EVOLUTION AND CONTEMPORARY TREATMENT APPROACH OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. FIRST PATIENT IN BULGARIA ON ANIFROLUMAB THERAPY – A CLINICAL CASE

M. Nikolov, N. Nikolov, S. Angelov

Clinic of Rheumatology, MHAT „Heart and Brain“ – Pleven

Abstract. Systemic lupus erythematosus is a chronic autoimmune disease. It can present in subclinical form without organ involvement and with severe organ changes with a variety of clinical symptoms ranging from oral aphthosis to renal failure, pericarditis and pleuritis. It is thought to affect more commonly the female sex, but in the presented clinical case a rare variation of lupus is described in a young 23-year-old man with alopecia and proteinuria, who is also the first patient in Bulgaria on therapy with the interferon 1 blocker anifrolumab.

Key words: lupus erythematosus, hair loss, anifrolumab/interferon 1 blocker joint pain

ВЪВЕДЕНИЕ

Системният лупус еритематодес е хронично аутоимунно заболяване с многолика патология [1]. Заболяването може да протече както в субклинична форма без органно засягане, така и с тежки органни промени с разнообразни клинични симптоми, вариращи от орална афтоза до бъбречна недостатъчност, перикардити и плеврити [2]. Разнообразието от патология изисква мултидисциплинарен подход и в много случаи е необходима експертиза от различни специалисти [3]. Заболяването манифестира много по-често при женския пол [4].

INTRODUCTION

Systemic lupus erythematosus is a chronic autoimmune disease and a multifaceted pathology [1]. The disease can present in a subclinical form without organ involvement, as well as with severe organ changes with a variety of clinical symptoms ranging from oral aphthosis to renal failure, pericarditis and pleuritis [2]. The variety of pathology requires a multidisciplinary approach and in many cases expertise from different specialists is needed [3]. The disease manifests much more frequently in the female sex [4].

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представен е клиничен случай, описващ рядка вариация на лупус при млад 23-годишен мъж с алопеция и протеинурия, който е и първият пациент в България на терапия с интерферон 1 блокер Anifrolumab.

Еволюция на заболяването

През 2022 г. пациентът забелязва косопад (появява се и изчезва през 1-2 месеца).

Ноември 2022 г. – наблюдава обрив по ушите, после под очите (появява се и изчезва през няколко дни).

Декември 2022 г. – усеща болки по мускулите, които описва като мускулна треска. Тези оплаквания се засилват, както и алопецията, достигаща вече до пълна загуба на коса.

Декември 2022 г. – след преглед при проф. Николов се назначава антибиотик и гено-кортикостероид, при което пациентът отчита подобрение за 3 дни. Впоследствие описва възвръщане на симптоматиката, след което се насочва за хоспитализация.

Данни от лабораторията при хоспитализация: ПКК – норма, с изключение на тромбоцити – $38.0 \times 10^9/L$; CRP – 6,7; алкална фосфатаза 140; ANA – 594.0; Anti ds DNA – 698.0; Anti CCP – норма; Jo1 – норма; antiSM – 64.89; C3 – 0.972; C4 – 0.085; TSH – норма; FT4 – 18.43.

Диагноза и терапевтичен подход

На базата на клинични и лабораторни данни е поставена диагнозата системен лупус еритематозен – кожна, ставна, бъбречна, имунологична форма.

В Клиниката са извършени вливания на 30 амп. имуновенин, кортикостероиди и НСПВС.

За амбулаторна терапия на пациента е назначена следната терапия: 2 табл. хидроксихлороквин и 5 табл. метилпреднизолон, с постепенно понижаване до 1 табл. хидроксихлороквин и 1 табл. метилпреднизолон (4 mg на ден).

Забелязва се първоначално подобрение на симптоматиката, но се установява протеинурия, която персистира във времето: ANA профил – норма; C3 – 1,25; C4 – 0,426; Общ белтък в урината: 0,37.

CLINICAL CASE DESCRIPTION

We present a case report describing a rare variation of lupus in a young 23-year-old man with alopecia and proteinuria, who is also the first patient in Bulgaria on therapy with the interferon 1 blocker Anifrolumab.

Evolution of the disease

In 2022, the patient noticed hair loss (appearing and disappearing in 1-2 months).

November 2022 – he observed rash on ears, then under eyes (appearing and disappearing in a few days).

December 2022 – he felt muscle pain, which he described as muscle fever. These complaints intensified, as did the alopecia, now reaching complete hair loss.

December 2022 – after an examination by Prof. Nikolov, an antibiotic and a depot corticosteroid were prescribed, with the patient reporting improvement within 3 days. He subsequently described a return of symptomatology, after which he was referred for hospitalization.

Laboratory data during hospitalization: Complete blood count – normal, except platelets – $38.0 \times 10^9/L$; CRP – 6,7; Alkaline phosphatase – 140; ANA – 594.0; Anti ds DNA – 698.0; Anti CCP – normal; Jo1 – normal; anti SM – 64.89; C3 – 0.972; C4 – 0.085; TSH – normal; FT4 – 18.43.

Diagnosis and therapeutic approach

On the basis of clinical and laboratory data, the diagnosis of systemic lupus erythematosus was made – cutaneous, articular, renal, immunological form.

Infusions of 30 amp. of immunovenin, corticosteroids and NSAIDs were performed in the clinic.

For outpatient therapy, 2 tablets of hydroxychloroquine and 5 tablets of methylprednisolone were prescribed, with gradual reduction to 1 tablet of hydroxychloroquine and 1 tablet of methylprednisolone (4 mg/day).

There was an initial improvement in symptomatology, but proteinuria was found to persist over time: ANA profile – normal; C3 – 1.25; C4 – 0.426; Total urine protein: 0.37.

При терапевтичния подход се обсъди начало на терапия с Anifrolumab поради все още налична клинична симптоматика – артралгии, протеинурия и имунологична активност, както и поради обещаващите резултати от практиката и проучвания от други държави с медикамента.

Първо вливане на медикамента е извършено на 29.03.2023 г., а след второто вливане на Anifrolumab е регистрирано подобрение на клиничната симптоматика, намаляване на артралгиите, косопада и сигнификантно подобрение в лабораторните данни (хемоглобин – 160, протеин в урината за 24 часа – 0,15 g/L).

Пациентът продължава интравенозни вливания на Anifrolumab в Клиниката по ревматология в МБАЛ „Сърце и Мозък“ – Плевен, ежемесечно и съобщава за намаляване на болковия синдром и най-вече за сигнификантно подобрение на алопецията (сн. 1).

ОБСЪЖДАНЕ

Проучванията посочват, че жените във фертилна възраст (15 до 45 години) страдат най-често от системен лупус еритематозес (SLE), като в тази конкретна възрастова група съотношението на засегнатите жени спрямо мъже е 9 към 1. SLE може да се среща в семейства. Децата наследяват от родителите си някои генетични фактори, които могат да ги предразположат към развитие на заболяването [5]. Един от най-отли-



сн. 1. // foto 1

In the therapeutic approach, the initiation of Anifrolumab therapy was discussed due to the still present clinical symptomatology – arthralgias, proteinuria and immunological activity, as well as the promising results from practice and studies from other countries with the drug.

The first infusion of the drug was performed on 29 March 2023, and after the second infusion of Anifrolumab, an improvement in clinical symptomatology, a reduction in arthralgias, hair loss and a significant improvement in laboratory data (haemoglobin – 160, urine protein in 24 hours – 0.15 g/L) was recorded.

The patient continued intravenous infusions of Anifrolumab in the Clinic of Rheumatology at the “Heart and Brain” Hospital – Pleven monthly and reported a reduction in pain syndrome and especially a significant improvement in alopecia (Foto 1).

DISCUSSION

Studies indicate that women of childbearing age (15 to 45 years) suffer most frequently from this disease, with a 9 to 1 ratio of affected women to men in this particular age group. SLE can run in families. Children inherit certain genetic factors from their parents that may predispose them to develop the disease [5]. One of the most distinctive external signs is the

чителните външни белези е пеперудообразният обрив по очите. В конкретния рядък случай се установи кожна, бъбречна, ставна и имунологична активност. След проведено лечение и стадиране се започна терапия с Anifrolumab, с подобрение на възпалителните маркери, нормализиране на белтъка в урината и намаляване на косопага.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Системният лупус еритематозес не трябва да се подценява в диференциално диагностичния план на множество заболявания, както и да се изключва като възможна патология при мъже. Първи прояви на аутоимунните заболявания са характерни при млади пациенти и ранната диагностика е от ключово значение за навременната терапия и спирането на необратими органни промени [6]. Имуновенин, използван от много години за терапия при бременни, както и новопоявеният се медикамент на българския пазар Anifrolumab, блокиращ интерферон 1, са ефективни терапевтични избори при лупус с органно засягане, което е потвърдено от множество проучвания [7, 8, 9].

butterfly-shaped rash under the eyes. In this particular rare case, skin, renal, joint and immunological activity was found. After treatment and staging, Anifrolumab therapy was initiated, with improvement in inflammatory markers, normalization of urine protein, and reduction in hair loss.

CONCLUSION

Systemic lupus erythematosus should not be underestimated in the differential diagnostic plan of multiple diseases, as well as excluded as a possible pathology in men. First manifestations of autoimmune diseases are typical in young patients and early diagnosis is of key importance for timely therapy and stopping irreversible organ changes [6]. Immunovenin, used for many years for therapy in pregnant women, and the newly launched drug on the Bulgarian market Anifrolumab blocking interferon 1 are effective therapeutic choices for lupus with organ involvement, which has been confirmed by multiple studies [7, 8, 9].

БИБЛИОГРАФИЯ / REFERENCES:

1. Shaikh MF, Jordan N, D'Cruz DP. Systemic lupus erythematosus. Clin Med (Lond). 2017;17(1):78-83. doi: 10.7861/clinmedicine.17-1-78.
2. Lukác J, Rovenský J, Lukáčová O, Kozáková D. Systémový lupus erythematosus [Systemic lupus erythematosus]. Vnitr Lek. (in Slovak.). 2006;52(7-8):702-711.
3. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. J Autoimmun. 2019 Jan;96:1-13. doi: 10.1016/j.jaut.2018.11.001.
4. Guéry JC. Why Is Systemic Lupus Erythematosus More Common in Women? Joint Bone Spine. 2019;86(3):297-299. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.12.004.
5. Shaduro DV, Beloglazov VA, Petrov AV, Aliev KA. [Modern clinical epidemiological characteristic of lupus erythematosus based on the data of regional registry]. Klin Med (Mosk). (in Russian). 2017;95(2):140-147.
6. Metry AM, Al Salmi I, Al Balushi F, Yousef MA, Al Ismaili F, Hola A, Hannawi S. Systemic Lupus Erythematosus: Symptoms and Signs at Initial Presentations. Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem. 2019;18(2):142-150. doi: 10.2174/1871523018666181128161828.
7. Zandman-Goddard G, Levy Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin therapy and systemic lupus erythematosus. Clin Rev Allergy Immunol. 2005;29(3):219-28. doi: 10.1385/CRIAI:29:3:219.
8. Morand EF, Furie R, Tanaka Y et al.; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. N Engl J Med. 2020;382(3):211-221. doi: 10.1056/NEJMoa1912196
9. Anderson E, Furie R. Anifrolumab in systemic lupus erythematosus: current knowledge and future considerations. Immunotherapy. 2020;12(5):275-286. doi: 10.2217/imt-2020-0017.

✉ Адрес за кореспонденция:
Д-р Мартин Николов
e-mail: m.nikolov.pn@heartandbrain.bg

✉ Correspondence address:
Martin Nikolov, MD
e-mail: m.nikolov.pn@heartandbrain.bg

РЕХАБИЛИТАЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТ СЛЕД ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ С НЕВАСКУЛАРИЗИРАН ФИБУЛАРЕН ГРАФТ НА ГОЛЯМ ДЕФЕКТ В СРЕДНАТА ТРЕТА НА КЛАВИКУЛАТА – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

С. Русева, Г. Ангелова, И. Тодоров

Отделение по физиотерапия и рехабилитация, Клиника по физикална и рехабилитационна медицина, МБАЛ „Сърце и мозък“ – Бургас

Резюме. След хирургично лечение на остри фрактури на ключицата и последваща рехабилитация могат да бъдат постигнати добри резултати в рамките на 12 до 18 седмици и пълно възстановяване в рамките на 6-12 месеца. Липсва обаче подробна документация относно прилаганата следоперативната рехабилитация и графикът за пълно функционално възстановяване на пациентите. Няма общоприети протоколи за рехабилитация при труднозарастващи или незарастващи фрактури. Клиниката представя свой авторски научно обоснован подход, използван при рехабилитацията на пациент, претърпял голяма ятрогенна увреда, изразяваща се в парциална резекция в средна трета на дясна клавикула, последвана от реконструкция със свободен контралатерален графт от фибулата със закъсняло срастване.

Ключови гуми: рехабилитация, високоенергиен лазер, труднозарастващи фрактури

REHABILITATION OF A PATIENT AFTER SURGICAL TREATMENT WITH A NON-VASCULARIZED FIBULAR GRAFT OF A LARGE DEFECT IN THE MIDDLE THIRD OF THE CLAVICLE: CASE REPORT

S. Ruseva, G. Angelova, I. Todorov

Physiotherapy and Rehabilitation Department, Clinic of Physical Medicine and Rehabilitation, „Heart and Brain“ Hospital – Burgas

Abstract. After surgical treatment of acute clavicle fractures and subsequent rehabilitation, good results can be achieved within 12 to 18 weeks and full recovery within 6 to 12 months. However, there is a lack of detailed documentation regarding the postoperative rehabilitation administered and the timing of patients' full functional recovery. There are no generally accepted rehabilitation protocols available for hard-to-heal or nonhealing fractures. This clinic presents its original evidence-based approach used in the rehabilitation of a patient who sustained a major iatrogenic injury consisting of a partial resection in the middle third of the right clavicle followed by reconstruction with a free contralateral fibula graft with delayed fusion.

Key words: rehabilitation, high-power laser, difficult-to-heal fractures

ВЪВЕДЕНИЕ

Фрактурата на ключицата е сравнително често срещано явление (2-10% от всички фрактури при възрастни, като 75% засягат средната трета на клавикулата) [2]. До 15% от фрактурите на горния крайник се дължат на фрактура на клавикулата. Рехабилитацията в постоперативния период е с продължителност от 12 до 18 седмици. Няма общоприети протоко-

INTRODUCTION

Clavicle fracture is relatively common (2-10% of all adult fractures, with 75% affecting the middle third of the clavicle) [2]. Up to 15% of upper extremity fractures are due to a fracture of the clavicle. Rehabilitation in the postoperative period lasts 12 to 18 weeks. There are no generally accepted rehabilitation protocols available for hard-to-heal or nonhealing fractures [1].

Larger defects resulting from delayed fusion or from other causes, mainly related to the surgical re-

ли за рехабилитация при труднозарастващи или незарастващи фрактури [1].

По-големи дефекти, получени в резултат на закъсняло срастване или поради други причини, предимно свързани с хирургичното отстраняване на тумори, ако са с размер до около 30 mm се лекуват хирургично, като се използва автографт от криста илиака. При оперативното лечение на още по-големи дефекти с размери от 30 mm до 80 mm и при трудно зарастващи дефекти се прави реконструкция с васкуларизиран автографт от ипсилатералната или контралатералната фибула [3]. Васкуларизиран графт се предпочита поради ограничената налична васкуларизация в средната трета на ключицата. В научната литература съществуват ограничени сведения за проведени подобни операции и успеваемостта им, измервана с DASH оценка или с оценката на Колман. Успешно срастване на присадената фибула към клавикулата при пациенти, оперирани с васкуларизиран фибуларен графт, е докладвано в едно проучване като 94,6% [4]. Други проучвания показват, че 6,7% от фрактурите на клавикулата, лекувани оперативно, не зарастват и се налагат няколко последователни реоперации. Срокът за успешно срастване на фибуларната присадка при малкия брой докладвани подобни пациенти, които е по-малко от 10 в световен мащаб, варира между 7 и 9 месеца [5]. В научната литература не са сравнявани резултатите от различните физиотерапевтични средства, които биха били използвани, за да ускорят срастването и да подобрят функционалните резултати.

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

На 01.02.2023 г. 29-годишен пациент постъпва в Отделението по гръдна хирургия на МБАЛ „Сърце и мозък“ – Бургас, по повод на дългогодишни оплаквания от болки в областта на дясната гръдна половина и оток на горен десен крайник. Диагностициран е с thoracic outlet syndrome (ТОС). На 08.02.2023 г. е проведено оперативно лечение с цел коригиране на синдрома. Операцията е неуспешна и довежда до ятрогенна травма, парциална резекция в средна трета на клавикулата. На 21.02.2023 г. пациентът е приет за лечение в Клиника по ор-

moval of tumors, if up to about 30 mm in size are treated surgically using an iliac crest autograft. In the surgical treatment of even larger defects ranging from 30 mm to 80 mm and for defects that are difficult to heal, reconstruction is performed with a vascularized autograft from the ipsilateral or contralateral fibula [3]. Vascularized graft is preferred due to the limited vascularization available in the middle third of the clavicle. There are few reports in the scientific literature of similar operations performed and their success rate is measured by the DASH score or Coleman score. Successful fusion of the grafted fibula to the clavicle in patients operated on with a vascularized fibular graft has been reported in one study as 94.6% [4]. Other studies have shown that 6.7% of clavicle fractures treated operatively do not heal and require several consecutive reoperations. The timeframe for successful fibular graft union in the small number of such patients reported, which is less than 10 worldwide, ranges between 7 and 9 months [5]. In the scientific literature the results of different physiotherapeutic agents that would be used to accelerate fusion and improve functional outcomes have not been compared.

CASE REPORT

On 01.02.2023, a 29-year-old male patient was admitted to the Department of Thoracic Surgery at Heart and Brain Hospital – Burgas. The patient presented with a diagnosis of right chest pain and swelling of the right upper limb. He was diagnosed with Thoracic Outlet Syndrome (TOS). Surgical treatment was performed on 08.02.2023 to correct the syndrome. The surgery was unsuccessful and resulted in iatrogenic injury, partial resection in the middle third of the clavicle. On 21.02.2023 the patient was admitted for treatment at the Clinic of Orthopaedics and Traumatology at Tokuda Hospital – Sofia. The patient was diagnosed with “se-

топедия и травматология на болница Токуга – София, с диагноза „последници от счупване на горен крайник, с изключение на китката и дланта“. От рентгенографи, направени на 09.02.2023 г. (фиг. 1) и 21.02.2023 г., е описано „състояние след остеотомия на дясна клавикула по повод на ТОС“ и се визуализира „костен дефект в средина трета на дясна клавикула с отстояние на костните повърхности около 22 mm, резки и релативно гладки повърхности в зоната на остеотомията, уплътнена мекотъкканна сянка перифокално. Дясната раменна става се изобразява нормално“.

На 22.02.2023 г. е направена костна трансплантация на свободен контралатерален графт от фибулата с цел лечение на ятрогенната травма. След гладко преминалия постоперативен период пациентът е насочен за рехабилитация с цел възстановяване на пълния обем движения в горен десен крайник и рамена става и повишаване на мускулната сила. На 22.02.2023 г. е направена следоперативна рентгенография, на която се визуализира „състояние след пластика на средна трета на дясна клавикула с автотрансплант от проксимална трета на диафизата на лява фибула. Метална остеозинтеза (система плака–винтове) на дясна клавикула с нормална топика и съхранена цялост на елементите“. Същото състояние се визуализира и на рентгенографи, направени на 07.03.2023 г. (фиг. 2) и на 10.04.2023 г. (фиг. 3).

quelaе of fracture of the upper limb, except wrist and hand”. The radiographs taken on 09.02.2023 (Fig. 1) and 21.02.2023 described “*condition after osteotomy of the right clavicle due to TOS*” and visualised “*bone defect in the middle third of the right clavicle with spacing of the bone surfaces of about 22 mm, sharp and relatively smooth surfaces in the osteotomy area, compacted soft tissue shadow perifocally. The right shoulder joint appears normal*”.

A free contralateral fibula graft was performed on 02.22.2023 to treat the iatrogenic injury. After an uneventful postoperative period, the patient was referred for rehabilitation with the goal to restore full range of motion in the right upper arm and shoulder joint and to increase muscle strength. A post-operative radiograph was taken on 22.02.2023, which visualized “*status post repair of the middle third of the right clavicle with autograft from the proximal third of the diaphysis of the left fibula. Metal osteosynthesis (plate-screw system) of the right clavicle with normal location and preserved integrity of the components*”. The same condition was visualized on radiographs taken on 07.03.2023 (Fig. 2) and 10.04.2023 (Fig. 3).



Фиг. 1. Рентгенография на гръден кош и бял дроб (09.02.2023 г.)

Fig. 1. Chest and lung radiography (09.02.2023)



Фиг. 2. Рентгенография на раменна става (07.03.2023 г.)

Fig. 2. Radiography of the shoulder joint (07.03.2023)



Фиг. 3. Рентгенография на дясна клавикула (10.04.2023 г.)
Fig. 3. Radiography of the right clavicle (10.04.2023)

На направена на 03.11.2023 г. (фиг. 4) КТ на дясната раменна става се визуализира „нормална алиенация на костните фрагменти и нормално позициониране на металната плака. Проксималната част на графта е сравнително съхранена и се представя почти сраснала към проксималния край на ключицата. В дорзалната част на графта е налице калусообразуване, но все още е налице фрактурна линия. В средна трета на ключицата е налице деструкция на кортекса по дорзалната повърхност – възможно е да се касае за остеонекроза на имплантираната кост“.

В Отделението по физиотерапия и рехабилитация на МБАЛ „Сърце и мозък“ – Бургас, е проведен 9-месечен курс (от март 2023 г. до декември 2023 г.) физиотерапия и кинезитерапия с продължителност на отделните цикли от 10 дни и интервали от 20 дни почивка, като терапевтичната схема се състои от:

- Магнит [6, 7]/QS Magnetotherapy – Програма 1 (Костноставни заболявания), 20 min.



A CT scan of the right shoulder joint performed on November 03, 2023 (Fig. 4), visualized “normal approximation of the bone fragments and normal positioning of the metal plate. The proximal portion of the graft is relatively preserved and presents nearly fused to the proximal end of the clavicle. There is callus formation in the dorsal portion of the graft, but a fracture line is still present. In the middle third of the clavicle there is cortical destruction on the dorsal surface – possible osteonecrosis of the graft”.

In the Department of Physiotherapy and Rehabilitation at Heart and Brain Hospital – Burgas, a 9-month course (from March 2023 to December 2023) of physiotherapy and exercise therapy was conducted. 10-day rehabilitation cycles were followed by 20-day rest periods. The therapeutic regimen consisted of:

- Magnet [6, 7]/QS Magnetotherapy – Program 1 (Bone joint diseases), 20 min.

Фиг. 4. КТ на дясна раменна става (03.11.2023 г.)
Fig. 4. CT of right shoulder joint (03.11.2023)

- Високоенергиен лазер/MLS Mphi 75 – 700 Hz, 50% интензитет, 3 полета по 5 min.

- Ултразвук/ GTS gymna – 0,4 W/cm², C3-Th1, 8 min.

- Кинезитерапия (пасивна и активна).

При постъпване и изписване от Отделението, както и на третия месец след започване на рехабилитацията е направено измерване, ММТ на горен крайник. В първите 3 месеца флексията и абдукцията в РС са били противопоказни, поради което е направено измерване на лакътна става. Данните от измерванията са посочени в табл. 1.

- От 1-ви до 3-ти месец

По препоръка на ортопеда се провежда само пасивна кинезитерапия до 90° във флексия и абдукция с фиксация на клавикулата. Включени са и постизометрична релаксация (ПИР) и реципрочна инхибиция на m. biceps brachii, поради наличието на контрактура и изометрични упражнения за m. deltoideus и m. pectoralis major. Флексията и абдукцията в раменна става са до 35-40°.

- От 3-ти до 4-ти месец

Към предходната терапия се е включила и активно асистирана рехабилитация с флексия и абдукция до 90°. Движенията от 90-110° са извършвани само пасивно с помощ от рехабилитатор. Извършвана е и външна ротация до 10-15°.

- От 4-ти до 6-и месец

Добавени са активни упражнения срещу съпротивление в пълен обем на движение в раменната става над 90°, като са използвани ластик и тояга. Чрез ПИР се е увеличил и обемът на външната ротация.

- От 6-и до 9-и месец

Към активната рехабилитация са включени и тежести 0,5-1 kg.

- High energy laser/MLS Mphi75 – 700 Hz, 50% intensity, 3 areas 5 min each.

- Ultrasound/ GTS gymna – 0,4W/cm², C3-Th1, 8 min.

- Exercise therapy (passive and active).

At the beginning and at the end of the rehabilitation, and at the third month after the start of therapy, a measurement was performed, upper limb MMT. In the first 3 months flexion and abduction in the shoulder joint were contraindicated so measurements of the elbow joint were done instead. The measurement data are shown in the Table 1.

- From 1st to 3rd month

Only passive exercise therapy up to 90° in flexion and abduction with clavicle fixation was performed as recommended by the orthopedic surgeon. Post isometric relaxation (PIR) and reciprocal inhibition of m. biceps brachii were also included due to the presence of contracture, as well as isometric exercises for m. deltoideus and m. pectoralis major. Flexion and abduction at the shoulder joint were up to 35-40°.

- From 3rd to 4th month

Active-assisted rehabilitation with flexion and abduction up to 90° was added to the previous regimen. Movements from 90-110° were only performed passively with assistance from a physical therapist. External rotation was performed up to 10-15°.

- From 4th and 6th month

Active resistance exercises were added which were performed at full range of motion in the shoulder joint above 90° using a band and a stick. The external rotation range was increased through PIR.

- From 6th to 9th month

Weights 0.5 kg-1 kg were included in the active rehabilitation.

Таблица 1. Мануално мускулно тестване на горен крайник // Table 1. Upper limb manual muscle testing

	Движения	Мускул	Начало на курса	3-ти месец	Край на курса
	Movements	Muscle	Beginning of therapy	3rd month	End of therapy
Раменна става Shoulder joint	Флексия Flexion	m. deltoideus(pras clavicularis)		3	5
		m. corabrachialis		3	5
		m. pectoralis major		3	5
	Абдукция Abduction	m. deltoideus (pars acromialis)		3+	5
		m. supraspinatus		3+	5
Лакътна става Elbow joint	Флексия Flexion	m. biceps brachii	4	4+	5
		m. brachialis	4+	5	5
		m. brachioradialis	4+	5	5

В края на рехабилитационния курс е постигнато пълно възстановяване на обема на движение в раменна става и е подобрена мускулната сила, което е видно от скалките на Constant-Murley – 93 m., и DASH – 4 m.

ОБСЪЖДАНЕ

Като се има в предвид, че хирургичното лечение на нашия конкретен пациент в сравнение с обичайната практика е неоптимално и носи висок риск от забавено срастване или въобще липсата на такова, постигнатите функционални резултати са сравними с тези, постигнати при хирургичните операции, наложени като световен стандарт. Несъмнено това постижение се дължи на използвания иновативен подход на рехабилитация, включващ многократни физиотерапевтични процедури. Този протокол беше разработен въз основа на натрупания в Клиниката богат опит при лечението на пациенти след ортопедични операции, както и на това, че разполагаме с един от най-иновативните апарати за високоинтензивна лазер терапия, MLS Mphi75 лазер. Тези преимущества ни позволиха след провеждането на 8 курса физиотерапия и рехабилитация в продължение на 9 месеца да отчетем положителен резултат от нашето консервативно лечение, изразяващ се в Constant-Murley score – 93 т., и DASH score – 4 т., както и в завръщането на пациента към обичайната му трудова дейност като лекар – хирург. Упражняването на тази професия изисква продължителна и прецизна употреба на дясната ръка, която пациентът постига 9 месеца след операцията. Това постижение само по себе си е неоспоримо доказателство за успех на приложени иновативен физиотерапевтичен и кинезитерапевтичен протокол.

БИБЛИОГРАФИЯ/REFERENCES

1. Ekinci Y, Gürbüz K. Is Non-Vascularized Fibular Grafting an Effective Choice in the Treatment of the Upper Extremity Pseudarthrosis? *Erciyes Med J.* 2020;42(2):167-173.
2. Lädermann A, Abrassart S, Denard PJ et al. Functional recovery following early mobilization after middle third clavicle osteosynthesis for acute fractures or non-union: A case-control study. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2017;103(6):885-889.
3. Lenoir H, Williams T, Kerfant N, Robert M, Le Nen D. Free vascularized fibular graft as a salvage procedure for large clavicular defect: a two cases report. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2013;99(7):859-863. doi: 10.1016/j.otsr.2013.06.004.
4. Kihlström C, Möller M, Lönn K, Wolf O. Clavicle fractures: epidemiology, classification and treatment of 2 422 fractures in the Swedish Fracture Register; an observational study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):82. doi: 10.1186/s12891-017-1444-1.

DISCUSSION

Considering that the surgical treatment of our particular patient when compared to usual practice is suboptimal and carries a high risk of delayed fusion or no fusion at all, the functional results achieved are comparable to those accomplished with the surgical operations done to the worldwide standard. Undoubtedly, this achievement is due to the innovative approach of rehabilitation used, including repeated physiotherapy procedures. This protocol was developed based on the clinic's extensive experience in treating patients after orthopedic surgeries, as well as the fact that we use one of the most innovative high-intensity laser therapy devices, the MLS Mphi75 laser. These advantages made it possible to achieve a positive result from our conservative treatment after 8 courses of physiotherapy and rehabilitation over the span of 9 months. This accomplishment is evidenced by Constant-Murley score – 93 points, and DASH score – 4 points, as well as by the patient's return to his usual work activity as a cardiac surgeon. The practice of this profession requires continuous and precise use of the right hand, which the patient was able to achieve 9 months after surgery. This is in itself undeniable proof of the success of the applied innovative physiotherapy and exercise therapy protocol.

5. Wakefield SM, Giannoudis VP, Giannoudis PV. Clavicular bone defects managed with free vascularised fibular grafting: evidence to date. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2023;33:3307-3318. <https://doi.org/10.1007/s00590-023-03598-8>.
6. Darwiche SE, Kaczmarek A, Schwarzenberg P et al. Combined electric and magnetic field therapy for bone repair and regeneration: an investigation in a 3-mm and an augmented 17-mm tibia osteotomy model in sheep. *J Orthop Surg Res.* 2023;18:454. <https://doi.org/10.1186/s13018-023-03910-6>.
7. Hollenberg AM, Huber A, Smith CO et al. Electromagnetic stimulation increases mitochondrial function in osteogenic cells and promotes bone fracture repair. *Sci Rep.* 2021;11:19114. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98625-1>.

✉ Адрес за кореспонденция:
Д-р Илия Тодоров
e-mail: i.todorov.bs@heartandbrain.bg

✉ Correspondent author:
Iliia Todorov, MD
e-mail: i.todorov.bs@heartandbrain.bg

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА ХРОНИЧНА ХИПОКАЛЦИЕМИЯ И СИНДРОМ НА ФАР С ТЕЖКА МУЛТИОРГАННА УВРЕДА

С. Ганева¹, Ст. Божинов², Р. Атанасова¹, Д. Първанова¹, Н. Китова³

¹Първо отделение по ендокринология и болести на обмяната, ²Клиника по нервни болести,

³Клинична лаборатория

МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен

Резюме. Клинично изявената хипокалциемия е честа причина за спешни състояния в медицинската практика, налагащи хоспитализация. Псевдохипопаратироидизмът (PHP) е необичайна и рядка етиологична нокса на хипокалциемията. Към PHP се отнасят група заболявания с резистентност на прицелни тъкани към паратиреоидния хормон (PTH). Представен е клиничен случай на 42-годишна жена, двукратно лекувана в МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен, с умствено изоставане, ритъмни и проводни нарушения – предсърдно мъждене, дилатативна кардиомиопатия, застойна сърдечна недостатъчност, множество пристъпи със загуба на съзнание и тетанично-клонични гърчове. Клиничната и лабораторната характеристика от нисък ръст, къса шия, центрипетално затлъстяване, къси IV метатарзални кости, умственото изоставане, мекотъканни и интракраниални калцификати (новодиагностициран синдром на Фар), субклиничен хипотиреоидизъм, късен и непълен пубертет, тежката хипокалциемия и високите нива на PTH при описаната от нас пациентка припокриват клиничната характеристика на PHP тип Ia. Мекотъканните калциеви отлагания при заболявания, протичащи с хронична хипокалциемия, са причина за мултиорганна увреда, инвалидизация и лоша прогноза сред тези пациенти.

Ключови гуми: синдром на Фар, хронична хипокалциемия, псевдохипопаратироидизъм

A CLINICAL CASE OF CHRONIC HYPOCALCEMIA AND FAHR SYNDROME WITH SEVERE MULTI-ORGAN DAMAGE

S. Ganeva¹, St. Bozhinov², R. Atanasova¹, D. Parvanova¹, N. Kitova³

¹First Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, ²Clinic for nervous diseases,

³Clinical Laboratory

MHAT „Heart and Brain“ Pleven

Abstract. Clinically significant hypocalcemia is a common cause of emergency conditions in medical practice requiring hospitalization. Pseudohypoparathyroidism (PHP) is an unusual and rare etiologic nox of hypocalcemia. PHP refers to a group of diseases, characterized by resistance of target tissues to parathyroid hormone (PTH). A clinical case of a 42-year-old woman is presented, who was treated twice in Hospital “Heart and Brain” – Pleven with symptoms of mental retardation, rhythm and conduction disorders -atrial fibrillation, dilated cardiomyopathy, congestive heart failure, multiple seizures with loss of consciousness and tetanic-clonic seizures. The clinical and laboratory characteristics include short stature, short neck, centripetal obesity, short IV metatarsal bones, mental retardation, soft tissue and intracranial calcifications (newly diagnosed Fahr’s syndrome), subclinical hypothyroidism, late and incomplete puberty, severe hypocalcemia, and high levels of PTH overlapping with the clinical characteristics of PHP type Ia. Soft tissue calcium deposits in diseases associated with chronic hypocalcemia cause multi-organ damage, disability, and poor prognosis among these patients.

Key words: Fahr’s syndrome, chronic hypocalcemia, pseudohypoparathyroidism

ВЪВЕДЕНИЕ

За физиологичното протичане на невро-мускулната възбудимост и проводимост, секрецията на невромедиатори в синаптичната цепка, ефективното мускулно съкращение, нормалната тромбоцитна агрегация и коагулация, както и за секреторната активност на множество екзокринни и ендокринни жлези, за добрата кожна трофика са необходими оптимални серумни нива на калций.

Клинично изявената хипокалциемия е честа причина за спешни състояния в медицинската практика, налагащи хоспитализация.

Най-честа етиология в хроничната хипокалциемия е дефицитът на витамин D, екзогенната калциева недостатъчност при заболявания, протичащи със смутена чревна резорбция и дефицитът на паратиреоиден хормон [1]. Псевдохипопаратиреоидизмът (PHP) е необичайна и рядка причина за хипокалциемия, дължаща се на резистентност към паратиреоидния хормон (PTH), с различна честота на разпространение в различните географски области от 0,79 на 100 000 според поредицата от доклади на Orphanet. Между 0.3 и 1.1 случая на 100 000 според други автори [2]. PHP се диагностицира въз основа на изключване на други диференциални диагнози и може да бъде потвърдено чрез генетичен анализ [3].

PHP се диагностицира въз основа на изключване на други диференциални диагнози и може да бъде потвърдено чрез генетичен анализ [3].

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме клиничен случай на 42-годишна пациентка, двукратно постъпвала в МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен: на 19.04.2023 г. – в Клиника по неврология, и на 30.04.2023 г. – в Първо отделение по ендокринология и болести на обмяната. С оскъдни анамнестични данни от медицинска документация за умствено изоставане, ритъмни и проводни нарушения – предсърдно мъждене, дилатативна кардиомиопатия от 4-годишна възраст, застойна сърдечна недостатъчност, идиопатична тетания, очни катаракти. С неизвестна фамилна анамнеза за сърдечно-съдови, неврологични и ендокринни заболявания.

INTRODUCTION

For the physiological process of neuromuscular excitability and conductivity, neurotransmitter secretion at the synaptic cleft, effective muscle contraction, normal platelet aggregation and coagulation, as well as for the secretory activity of numerous exocrine and endocrine glands, and good skin trophism, are necessary optimal serum levels of calcium.

Clinically manifest hypocalcemia is a common cause for emergency conditions in medical practice that require hospitalisation.

The most common etiology in chronic hypocalcemia is vitamin D deficiency, exogenous calcium deficiency in diseases with disturbed intestinal resorption, and deficiency of parathyroid hormone [1]. Pseudohypoparathyroidism (PHP) is an unusual and rare cause of hypocalcemia due to resistance to parathyroid hormone (PTH), with varying prevalence in different geographical areas from 0.79 per 100,000 according to a series of reports by Orphanet. Between 0.3 and 1.1 cases per 100,000 according to other authors [2]. PHP is diagnosed based on the exclusion of other differential diagnoses and can be confirmed through genetic analysis [3].

PHP is diagnosed based on the exclusion of other differential diagnoses and can be confirmed through genetic analysis [3].

DESCRIPTION OF THE CLINICAL CASE

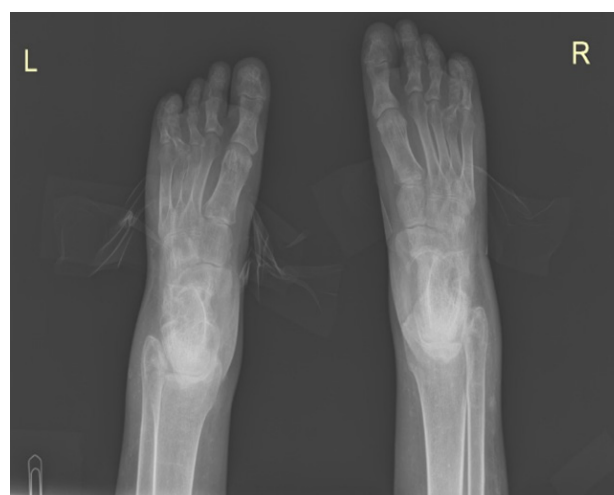
We present a clinical case of a 42-year-old female patient, admitted twice to the “Heart and Brain” Hospital in Plevn: On April 19, 2023, at the Department of Neurology and on April 30, 2023, at the First Department of Endocrinology and Metabolic Diseases. With scarce medical history data documenting mental retardation, rhythm and conductive disorders – atrial fibrillation, dilative cardiomyopathy from the age of 4, congestive heart failure, idiopathic tetany, and eye cataracts. With an unknown family history of cardiovascular, neurological, and endocrine diseases.

На 19.04.2023 г. постъпва в Клиника по неврология по повод на пет последователни пристъпа със загуба на съзнание и гърчове на четирите крайника по типа на генерализирани тонично-клонични припадъци с вокализация, без изване в ясно съзнание в продължение на повече от 2 часа.

При **физикалния преглед** се констатира, че пациентката е в тежко общо състояние – неконтактна; сомнолентна; GCS – 8/15 т. нанизъм; изразен хирзутизъм с терминални косми по андрогензависими зони (горна устна, брада и бакендбарди); макрогросия; щитовиден гръден кош; телархе – трета степен по Танер. Установени са: аритмична сърдечна дейност; артериално налягане – 100/60 mmHg; сърдечна честота 86 уд./min; пубархе – завършено по женски тип; скъсени 4-ти метатарзални кости. По горни и долни крайници се наблюдават тестовати отоци (фиг. 1).

On April 19, 2023, she was admitted to the Department of Neurology due to five consecutive episodes of unconsciousness and seizures of the four limbs of the generalized tonic-clonic type with vocalization, without regaining consciousness for more than 2 hours.

During the **physical examination**, it was noted: A patient in severe general condition, unresponsive. Somnolent. GCS – 8/15 points. Dwarfism. Pronounced hirsutism with terminal hair in androgen-dependent areas (upper lip, chin, and sideburns). Macroglossia. Thyroid chest. Telarche – Third Degree by Tanner. Arrhythmic cardiac activity, arterial pressure – 100/60 mmHg, heart rate 86 BPM. Pubarche -completed by female type. Shortened 4th metatarsal bones. On the upper and lower limbs, there were observed pitting edemas (Fig. 1).



Фиг. 1. Клинико-физикални находки // Fig. 1. Clinical and physical findings

От **неврологичният статус** се установяват: менингоррадикулярно гразнене – силно изразена вратна стегнатост, положителен симптом на Керниг, напрегната паравертебрална мускулатура до степен на опистотонус, спастично повишен мускулен тонус в тежка степен за четирите крайника, квадрипирамиден синдром с положителни симптоми на Хофман, Тромнер, Бабински, Пусеп двустранно; тазоворезервоарна инконтиненция; силно снижени висши корови функции; сомнолентна; GLCS 8 + 5 точки.

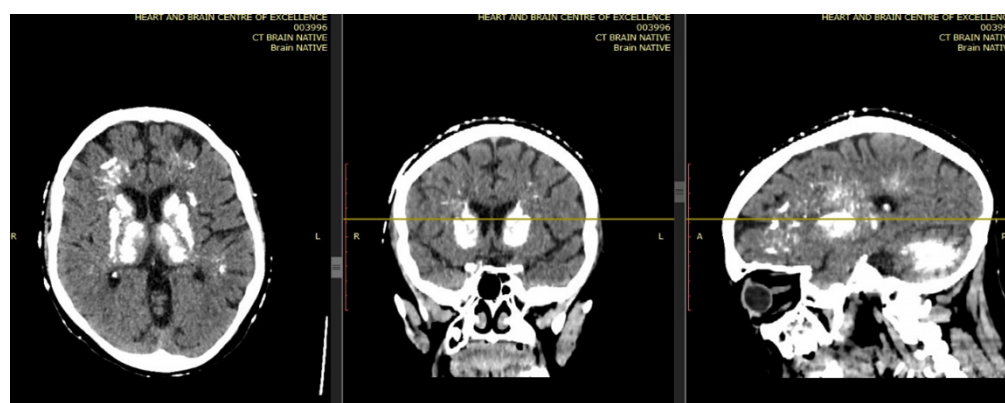
От проведените инструментални и образни изследвания се установиха електрокардиографски данни за абсолютна аритмия от предсърдно мъждане, пълен ДББ. Ехокардиографията показва левокамерна систолна и диастолна дисфункция при горногранични размери и обеми, сегментно нарушена кинетика и умерено тежка левокамерна хипертрофия; дилатирани предсърдия. Установени са хемодинамично значими клапни лезии от регургитационен тип на митрална и трикуспидални клапи. От ехографското изследване на шия се установиха агенезия на десен лоб с хипопластичен ляв лоб на щитовидната жлеза. Бъбреците се изобразиха със запазена морфология и лекостепенно повишена хиперехогенност на папилите.

След проведен **КТ главен мозък** се визуализираха супра- и инфратенториално **двустранно, сравнително симетрично** се сканират **масивни калциеви отлагания** в опашните ядра, путамена, глобус палидус, таламуса, церебеларните зъбчати ядра, център семиовале и субкортикално в бялото мозъчно вещество. Наблюдават се множество **калциеви отлагания двустранно в подкожието**. **Заклучение:** КТ данни за болест/синдром на Фар (фиг. 2).

From the **neurological status** the following findings were established: meningo-radicular irritation, pronounced cervical rigidity, positive Kernig's sign, tense paravertebral muscles to the degree of opisthotonus, spastically increased muscle tone in severe degree for the four limbs, quadripyramidal syndrome with positive signs of Hoffman, Tromner, Babinski, Pusep bilaterally. Pelvic-reservoir incontinence. Significantly reduced higher cortical functions. Somnolent. GLCS 8 + 5 points.

From the conducted instrumental and imaging studies the following findings were established: electrocardiographic data for absolute arrhythmia from atrial fibrillation, complete right bundle branch block. The echocardiography showed left ventricular systolic and diastolic dysfunction at upper-limit sizes and volumes, segmentally impaired kinetics, and moderately severe left ventricular hypertrophy. Dilated supraventricular areas. Hemodynamically significant regurgitation on the mitral and tricuspid valves. From the ultrasound examination of the neck was found agenesis of the right lobe with a hypoplastic left lobe of the thyroid gland. The kidneys were imaged with preserved morphology and slightly increased hyperechogenicity of the papillae.

After a **conducted CT scan of the brain** were visualized **supratentorial and infratentorial, bilateral, relatively symmetrical massive calcifications** in the caudate nuclei, putamen, globus pallidus, thalamus, cerebellar dentate nuclei, centrum semiovale, and subcortical in the white matter. **Multiple bilateral subdermal deposition**. **Conclusion:** CT data for Fahr's Disease/Syndrome (Fig. 2).



Фиг. 2. КТ на главен мозък при пациент с хронична хипокалциемия

Fig. 2. CT scan of brain of a patient with chronic hypocalcemia

Проведеното ЕЕГ бе с данни за огнищна активност вляво с леко набелязана тенденция към вторична билатерална синхронизация, на фона на значително дезорганизирана за възрастта основна активност в бавния тета-диапазон.

Клиниколабораторните изследвания показват хипокалциемия и субклиничен хипотиреозидизъм при съхранена гломерулна филтрация (табл. 1).

Таблица 1. Отклонения в клиниколабораторните изследвания при хоспитализация на 19.04.2023 г.

Показател	Актуална стойност	Референтна стойност
Общ белтък (g/l)	73.4	64-83
Албумин (g/l)	34.0	35,0-50,0
Общ калций (mmol/l)	0,9	2,1
Общ калций – коригиран (mmol/l)	1.02l	2,1
ТСХ (mIU/ml)	12,3	0,35-4,94
ФТ3 (pmol/l)	2,41	3,1-6,8
ФТ4 (pmol/l)	15,98	12-22
EGFR (ml/min)	62	

Общ калций (коригиран) = общ калций плазма + 0,02 x (40 – плазмения албумин)

Поради установеният синдром на Фар, тежката хипокалциемията и патогномонично скасената 4-та метатарзална кост се наблюдава наличието на псевдохипопаратиреоидизъм. Проведена е генетична консултация. Цитогенетичният анализ е неинформативен поради невъзможността да се изследват достатъчен брой метафазни пластини поради лечението с широкоспектърни антибиотици. Дадени са препоръки за генетичен анализ на гените: SLC20A2, PDGFRB, PDGFB, XPR1 или мултигенен панел за изключване на първична фамилна калцификация на базалните ядра; Насочена за планова хоспитализация в отделение по ендокринология и болести на обмяната за диагностично и терапевтично уточняване. Назначената за дома терапия с валпроева киселина, ривароксабан, левотироксин и калциеви препарати не е провеждана в дома.

На 30.04.2023 г. пациентката е насочена от Спешна медицинска помощ на базата на предходната медицинска документация от неврологична клиника за тежък хроничен калциев ге-

The conducted EEG showed data for focal activity on the left with a slight tendency towards secondary bilateral synchronization, against a background of significantly disorganized basic activity in the slow theta range for the age.

Clinical Laboratory investigations showed hypocalcemia and subclinical hypothyroidism with preserved glomerular filtration (Table 1).

Table 1. Deviations in clinical and laboratory tests during hospitalization on 19.04.2023.

Parameter	Results	Reference range
Total protein (g/l)	73.4	64-83
Albumin(g/l)	34.0	35,0-50,0
Total calcium (mmol/l)	0,9	2,1
Calcium corrected for albumin (mmol/l)	1.02l	2,1
TSH (mIU/ml)	12,3	0,35-4,94
FT3 (pmol/l)	2,41 pmol/l	3,1-6,8
FT4 (pmol/l)	15,98	12-22
eGFR (ml/min)	62	

Total calcium (corrected) = total calcium in serum + 0,02 x (40 – serum albumin)

Due to the established Fahr's syndrome, severe hypocalcemia, and pathognomonic shortened 4th metatarsal bone, the presence of pseudohypoparathyroidism was observed. A genetic consultation was conducted. The cytogenetic analysis was non-due to the inability to examine a sufficient number of metaphase plates due to treatment with antibiotics. Recommendations were given for genetic analysis of the genes: SLC20A2, PDGFRB, PDGFB, XPR1, or a multigene panel to exclude primary familial calcification of the basal nuclei; Directed for planned hospitalization in the department of endocrinology and metabolic diseases for diagnostic and therapeutic clarification. The prescribed home therapy with valproic acid, rivaroxaban, levothyroxine, and calcium preparations was not carried out at home.

On April 30, 2023 based on previous medical documentation from the Neurology Clinic, the patient was admitted from Emergency to the First Department of Endocrinology and MetabolicDis-

фицит към Първо отделение по ендокринология и болести на обмяната, МБАЛ “Сърце и мозък” в крайно тежко състояние с тонично-клоничен гърч, загуба на съзнание, дихателна и сърдечна дейност. При разширен панел клиниколабораторни изследвания за характеризирани отклоненията в калциево-фосфорната обмяна се потвърдиха: хипокалциемия с хипокалциурия, хипофосфатурия, силно завишени серумни нива на PTH, тежка хиповитаминоза D (табл. 2).

Таблица 2. Отклонения в клиниколабораторните изследвания при хоспитализация на 30.04.2023 г.

Показател	Актуална стойност	Референтни стойности
Общ калций (mmol/l)	1,4	2,1-2,6
Общ калций – коригиран (mmol/l)	1,67	2,1-2,6
24 ч. калциурия (mmol/24h)	0,08	2,5-7,5
24 ч. фосфоурия (mmol/24h)	5,6	13-42
PTH (pg/ml)	756	15-65
25OHvitD (nmol/l)	9,31	50-100
Общ белтък	56	64-83
Серумен албумин	27,7	35,0-50,0

Общ калций (коригиран) = общ калций плазма + 0,02 x (40 – плазмения албумин)

Наред с патогенетичната и симптоматична терапия, провеждана в Отделението по обща реанимация, се приложи специфично лечение съгласно съществуващите препоръки с високи, над стандартните терапевтични дози 0,9% калциев глюконат с перфузия на 10 ампули дневно, 2 µg калцитриол (Остео D – меки капсули, 0,25 µg) през сонда, 25 µg и левотироксин (Акку-Тирокс – 1,3 ml) през сонда.

Въпреки така приложената терапия и корекцията на серумните калциеви нива, настъпи летален изход поради тежка мултиорганна увреда. Хроничният калциев дефицит и интратъканните калциеви отлагания основно в нервната и сърдечно-съдовата система са причина за тежкото състояние несъвместимо с живота.

eases at the “Heart and Brain” Hospital, for severe chronic calcium deficiency with tonic-clonic seizure, loss of consciousness, and respiratory and cardiac activity. An expanded panel of clinical investigations confirmed deviations in the calcium-phosphate metabolism with hypocalcemia, hypocalciuria, hypophosphaturia, significantly elevated serum levels of PTH and severe hypovitaminosis D (Table 2).

Table 2. Deviations in clinical and laboratory tests during hospitalization on 30.04.2023

Parameter	Results	Reference range
Total calcium (mmol/l)	1,4	2,1-2,6
Total calcium corrected (mmol/l)	1,67	2,1-2,6
24 h calciuria (mmol/24h)	0,08	2,5-7,5
24h phosphaturia (mmol/24h)	5,6	13-42
PTH (pg/ml)	756	15-65
25OH-vitD (nmol/l)	9,31	50-100
Total protein	56	64-83
Serum albumin	27,7	35,0-50,0

Total calcium (corrected) = total calcium in serum + 0,02 x (40 – serum albumin)

Along with the pathogenetic and symptomatic therapy conducted in the general resuscitation department, specific treatment was applied according to existing recommendations with high, above-standard therapeutic doses of 0.9% Calcium Gluconate infusion of 10 ampoules per day, 2 mcg Calcitriol (Osteo D – soft capsules 0.25 mcg) via tube, 25 mcg and Levothyroxine (AccuThyrox – 1.3 ml) via tube.

Despite such applied therapy and correction of serum calcium levels, a lethal outcome occurred due to severe multi-organ damage. The chronic calcium deficiency and intratissue calcium deposits primarily in the nervous and cardiovascular systems are the reason for the severe condition incompatible with life.

ОБСЪЖДАНЕ

В представеният клиничен случай водещи са неврологичните находки като генерализирани тонично-клонични гърчове, мускулна тетания и спастичност, както и новодиагностицираният синдром на Фар (Fahr's syndrome). Синдромът е рядко невродегенеративно заболяване с честота < 1/1 000 000 с изява между 30- и 50-годишна възраст. Характеризира се със симетрична, билатерална интракраниална калцификация, която може да е обусловена от множество етиологични фактори. Най-често се дължи на ендокринопатия (хипо-/хиперпаратиреоидизъм), митохондриална миопатия, инфекциозни болести в интраутеринния и перинаталния период (херпес, цитомегаловирус, токсоплазмоза), вродени заболявания (синдром на Соскауне, tuberous sclerosis) и спиноцеребеларна атаксия тип 2 (подчертана калцификация на малък мозък) [4].

Псевдохипопаратиреоидизмът (PHP) представлява група от редки вродени заболявания, които се характеризират със запазена секреторна активност на паращитовидните жлези, нормална бъбречна функция и периферна резистентност на прицелните тъкани и клетки към паратиреоидния хормон. Разграничават се четири типа псевдохипопаратиреоидизъм (табл. 3).

DISCUSSION

In the presented clinical case, the leading are the neurological findings such as generalized tonic-clonic seizures, muscular tetany, and spasticity, as well as the newly diagnosed Fahr's syndrome. The syndrome is a rare neurodegenerative disease with a frequency < 1/1,000,000, occurring between the ages of 30 and 50. It is characterized by symmetrical, bilateral intracranial calcification, which may be caused by multiple etiological agents. Most often due to endocrinopathy (hypo-/hyperparathyroidism), mitochondrial myopathy, infectious diseases in the intrauterine and perinatal period (herpes, cytomegalovirus, toxoplasmosis), congenital diseases (Cockayne syndrome, tuberous sclerosis) and spinocerebellar ataxia type 2 (highlighted calcification of the cerebellum) [4].

Pseudohypoparathyroidism (PHP) is a name for a group of rare congenital diseases, characterized by preserved secretory activity of the parathyroid glands, normal renal function, and peripheral resistance of target tissues and cells to parathyroid hormone. Four types of pseudohypoparathyroidism are distinguished (Table. 3).

Таблица 3. Характеристика на подтипове ПХП // Table 3. Characteristics of PHP subtypes

Тип ПХП	Серумен калций	Серумен фосфор	Серумен ПТХ	Хормонална резистентност	АНО признаци	GNAS дефект	Активност на Gs α
Type of PHP	Serum calcium	Serum phosphorus	Serum PTH	Hormonal resistance	AHO signs	GNAS defect	Activity of Gs α
Ia	↓	↑	↑	PTH, TSH, Gn, GHRH	Има No	Майчина инактивираща мутация Maternal inactivation mutation	↓
Ib	↓	↑	↑	PTH, TSH,	Няма No	Импринтинг дисрегулация Imprinting dysregulation	Нормална Normal
Ic	↓	↑	↑	PTH, TSH, Gn	Има Yes	Множество инактивиращи мутации Multiple inactivating mutations	Нормална Normal
II	↓	↑	↑	Няма No	Няма No	Няма No	Нормална Normal

Част от тях се съчетава с Albright hereditary osteodystrophy (AHO) [5].

PHP се среща спорадично или се унаследява по автосомно-доминантен модел с импринтинг, определен от родителя, от който е получен мутантният алел. Честотата на заболяването е около 1:150 000-1:300 000. При типове Ia, Ib и Ic се откриват мутации в гена GNAS (20q13.2-q13.3), кодиращ алфа-субединицата на Gs-протеинния комплекс [6, 7].

Клиничната и лабораторната характеристика от нисък ръст, къса шия, центрипетално затлъстяване, къси IV метатарзални кости, умственото изоставане, мекотъканни и интракраниални калцификати, субклиничен хипотиреоидизъм, късен и непълен пубертет, тежката хипокалциемия и високите нива на PTH при описаният от нас пациент припокриват клиничната характеристика на PHP тип Ia. В диференциалнодиагностичен план не може да бъде изключен и PHP Ic, който се проявява с AHO, умствено изоставане, хипокалциемия, хиперфосфатемия и повишен PTH.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хипокалциемичните състояния са детайлно описани в литературата като клинична картина с мултиорганно ангажиране. За диагностиката им се използват сравнително евтини и достъпни лабораторни тестове. Ниската честота на разпространение на PHP като етиологична причина на хипокалциемията и все още не напълно дефинираните генетични и молекулярни основи на тази група заболявания затрудняват ранната диагноза. Мекотъканните калциеви отлагания при хроничната хипокалциемия в сърдечно-съдовата и нервната система са причина за инвалидизация и лоша прогноза сред тези пациенти въпреки прилагането на по-късен етап на адекватно лечение с калциеви препарати, активни метаболити на вит. D и фосфоуловители.

Some of them are associated with Albright hereditary osteodystrophy (AHO) [5].

PHP occurs sporadically or is inherited in an autosomal-dominant mode with imprinting, determined by the parent from whom the mutant allele is received. The frequency of the disease is around 1:150,000-1:300,000. In types of Ia, Ib, and Ic, mutations in the GNAS gene (20q13.2-q13.3), encoding the alpha-subunit of the Gs-protein complex, are found [6, 7].

The clinical and laboratory characteristics of short stature, short neck, centripetal obesity, short IV metatarsal bones, mental retardation, soft tissue and intracranial calcifications, subclinical hypothyroidism, late and incomplete puberty, severe hypocalcemia, and high levels of PTH in our patient overlap with the clinical characteristics of PHP type Ia. PHP type Ic, which manifests with AHO, mental retardation, hypocalcemia, hyperphosphatemia, and elevated PTH, cannot be ruled out in the differential diagnostic plan.

CONCLUSION

Hypokalemic conditions are described in the literature as conditions with multi-organ involvement. Relatively inexpensive and accessible laboratory tests are used for their diagnosis. The low frequency of occurrence of PHP as an etiological cause of hypocalcemia and the still not fully defined genetic and molecular bases of this group of diseases make early diagnosis difficult. Soft tissue calcium deposits in chronic hypocalcemia in the cardiovascular and nervous systems are the cause of disability and poor prognosis among these patients despite the application of adequate treatment with calcium preparations, active metabolites of vitamin D, and phosphorus binders at a later stage.

БИБЛИОГРАФИЯ: / REFERENCES

1. Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ*. 2008;336:1298-1302.
2. Ucciferro P, Anastasopoulou C. Pseudohypoparathyroidism. 2023 Sep 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 31613489.
3. Mantovani G. Clinical review: Pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96:3020-3030.
4. Saleem S, Aslam HM, Anwar M, Anwar S, Saleem M, Saleem A, Rehmani MA: Fahr's syndrome: literature review of current evidence. *Orphanet J Rare Dis*. 2013, 8:156. doi: 10.1186/1750-1172-8-156
5. Albright F, Burnett CH, Smith PH. Pseudo-hypoparathyroidism example of 'Seabright-Bantam syndrome'; report of three cases. *Endocrinology*. 1942,30:922-932.
6. Mantovani G, Spada A. Mutations in the Gs alpha gene causing hormone resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006, 20:501-513.
7. Weinstein LS, Yu S, Warner DR, Liu J. Endocrine manifestations of stimulatory G protein alpha-subunit mutations and the role of genomic imprinting. *Endocr Rev*. 2001 Oct;22(5):675-705. doi: 10.1210/edrv.22.5.0439.

✉ Адрес за кореспонденция
Д-р Силвия Ганева-Тодорова
e-mail: doctorganeva@gmail.com

✉ Correspondent author:
Silviya Ganeva-Todorov, M
e-mail: doctorganeva@gmail.com

АБЛАЦИЯ НА AV ВЪЗЕЛА ПРИ ПАЦИЕНТ С ТОТАЛНА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ IV ФУНКЦИОНАЛЕН КЛАС ПО NYHA, ТАХИФРЕКВЕНТНО ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ И ИМПЛАНТИРАНА СИСТЕМА ЗА РЕСИНХРОНИЗИРАЩА ТЕРАПИЯ С НИСЪК ПРОЦЕНТ НА ЕФЕКТИВНА БИВЕНТРИКУЛНА СТИМУЛАЦИЯ

Е. Анастасов, М. Протич, М. Миразчийски, Л. Мирчева, С. Димов, Д. Симонов

Клиника по кардиология, МБАЛ „Сърце и мозък“ – Бургас, Български кардиологичен институт

Резюме. Предсърдното мъждане при пациенти с камерна дисинхрония, потиснат контрактилитет на лява камера, имплантирана система за ресинхронизираща терапия (CRT) и лош контрол на сърдечната честота води до нисък процент на двукамерна стимулация и лош отговор към терапията. Аблацията на AV съединението прави пациентите зависими от кардиостимулация и дава възможност да се постигне приблизително 100% ефективна двукамерна стимулация, което подобрява отговора към ресинхронизиращата терапия.

Ключови думи: сърдечна недостатъчност, сърдечна ресинхронизираща терапия, нисък процент на бивентрикулна стимулация, предсърдно мъждане, аблация на AV възела

ABLATION OF THE AV NODE IN A PATIENT WITH SEVERE HEART FAILURE IN NYHA FUNCTIONAL CLASS IV, ATRIAL FIBRILLATION WITH RAPID VENTRICULAR RESPONSE, AND IMPLANTED CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY DEVICE WITH A LOW PERCENTAGE OF EFFECTIVE BIVENTRICULAR PACING.

E. Anastasov, M. Protich, M. Mirazchiiski, L. Mircheva, S. Dimov, D. Simonov

Cardiology Clinic, MHAT "Heart and Brain" – Burgas, Bulgarian Cardiology Institute

Abstract. Pre-existing atrioventricular block in patients with ventricular dyssynchrony, suppressed left ventricular contractility, implanted cardiac resynchronization therapy (CRT) system, and poor heart rate control lead to a low percentage of biventricular stimulation and a poor response to therapy. Ablation of the AV junction renders patients dependent on cardiac pacing and enables the achievement of approximately 100% effective dual-chamber stimulation, which improves response to resynchronization therapy.

Key words: heart failure, cardiac resynchronization therapy, low biventricular pacing rate, atrial fibrillation, AV node ablation

ВЪВЕДЕНИЕ

Сърдечната ресинхронизираща терапия (CRT) е утвърден метод за лечение при пациенти със сърдечна недостатъчност II-IV функционален клас (ФК) по NYHA с редуцирана фракция на изтласкване (ФИ) < 35% и камерна дисинхрония, заложен в препоръките на Европейското и Американското гружество по кардиология (ESC, ACC et. HRS). CRT базираната терапия подобрява симптоматиката и качеството на живот, намалява хоспитализациите за сърдечна негос-

INTRODUCTION

Cardiac resynchronization therapy (CRT) is an established treatment method for patients with heart failure in functional classes II-IV according to NYHA, with reduced ejection fraction < 35% and ventricular dyssynchrony, incorporated into the recommendations of the European and American Society of Cardiology (ESC, ACC et. HRS). CRT-based therapy improves symptoms and quality of life, reduces hospitalizations for heart fail-

матъчност и смъртността [2, 3]. Смята се, че колкото е по-висок процентът на двукамерна стимулация, толкова по-добър е отговорът на пациента към ресинхронизиращата терапия [4]. Честотата на предсърдно мъждане при пациенти със сърдечна недостатъчност стига до 10% при пациенти с NYHA I ФК и до 50% при тези от тях с NYHA IV ФК [1] и е свързано с по-лоша прогноза [5]. Анализ на Европейското гружество по кардиология от 140 центъра в 13 държави през 2009 г. установява, че 23% от пациентите с имплантирана система за сърдечна ресинхронизираща терапия са с предсърдно мъждане [8]. Предсърдното мъждане редуцира процента на ефективна двукамерна стимулация, което намалява отговора към ресинхронизиращата терапия. Данни от проучването RAFT показват, че 34.3% от пациентите с CRT постигат > 95% двукамерна стимулация, а едва 47.1% постигат над 90% двукамерна стимулация при интерогация на устройството [6]. Процентът на двукамерна стимулация, измерен от устройството, се оказва ненадежден маркер при пациенти с предсърдно мъждане. Проучване при пациенти с предсърдно мъждане и измерена от устройството > 90% двукамерна стимулация с поставен 24-часова холтер-ЕКГ установява, че едва 47% от пациентите постигат този процент, като при останалите 53% от пациентите се наблюдава висок процент на фузия и псевдофузия – съответно 16.4% и 23.5%. В същото проучване 78% от пациентите с над 90% двукамерна стимулация са били с добър клиничен отговор към ресинхронизираща терапия и 80% от пациентите с нисък процент на ефективна двукамерна стимулация < 90% са били с недобър клиничен отговор [7]. Аблацията на AV възела при такива пациенти подsigурява 100% ефективна двукамерна стимулация [10]. Пациентите с предсърдно мъждане, имплантирана система за CRT и проведена аблация на AV съединението постигат приблизително 100% ефективна двукамерна стимулация, което подобрява отговора към терапията сходно на пациенти в синусов ритъм [9, 10, 11]. Аблацията на AV възела при пациенти със CRT и лош контрол на сърдечната честота на фона на предсърдно мъждане е заложена в съ-

ure, and mortality [2, 3]. It is believed that the higher the percentage of biventricular pacing, the better the patient's response to resynchronization therapy [4]. The incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure reaches up to 10% in patients with NYHA functional class I and up to 50% in those with NYHA functional class IV [1] and is associated with a poorer prognosis [5]. An analysis by the European Society of Cardiology of 140 centers in 13 countries in 2009 found that 23% of patients with implanted cardiac resynchronization therapy systems had atrial fibrillation [8]. Atrial fibrillation reduces the percentage of effective biventricular pacing, which diminishes the response to resynchronization therapy. Data from the RAFT study show that 34.3% of CRT patients achieve > 95% biventricular pacing, while only 47.1% achieve over 90% biventricular pacing upon device interrogation [6]. The percentage of biventricular pacing measured by the device proves to be an unreliable marker in patients with atrial fibrillation. A study of patients with atrial fibrillation and measured > 90% biventricular pacing with a 24-hour Holter ECG found that only 47% of patients achieved this percentage, with the remaining 53% of patients showing a high percentage of fusion and pseudo-fusion, respectively 16.4% and 23.5%. In the same study, 78% of patients with over 90% biventricular pacing had a good clinical response to resynchronization therapy, and 80% of patients with a low percentage of effective biventricular pacing < 90% had a poor clinical response [7]. Ablation of the AV node in such patients ensures 100% effective biventricular pacing [10]. Patients with atrial fibrillation, implanted CRT systems, and AV nodal ablation achieve approximately 100% effective biventricular pacing, which improves response to therapy similar to patients in sinus rhythm [9, 10, 11]. AV nodal ablation in patients with CRT and poor heart rate control in the setting of atrial fibrillation is included in the

Временните препоръки за лечение на сърдечна недостатъчност на Европейското и Американското дружество по кардиология.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме случая на 69-годишен мъж, постъпил по спешност с декомпенсирана сърдечна недостатъчност IV функционален клас по NYHA на фона на тахифреквентно предсърдно мъждане. Пациентът е с известна исхемична дилатативна кардиомиопатия на базата на преживян инфаркт на миокарда, исхемичен мозъчен инсулт, захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване (eGFR CKD EPI – 24 ml/min). В дома пациентът провежда оптимална медикаментозна терапия за сърдечна недостатъчност, включваща ARNI в максимално толерирана от пациента доза, бета-блокери, SGLT2 инхибитор, висока доза бримков диуретик и стимулатор на гуанилатциклазата – vericiguat. През 2016 г. е имплантирана система за ресинхронизираща терапия CRT-P. От проведената ЕхоКГ е с данни за дилатирана и сферично ремоделирана лява камера с тежко потиснат контрактилитет, ЛК ФИ 21%, рестриктивен тип на пълнене на лявата камера, дилатирани предсърдия, умерени митрална и трикуспидална инсуфициенция и двустранни плеврални изливи.

От интерогацията на устройството CRT-P установихме < 60% ефективна бивентрикуларна стимулация, оптимален сенсинг и праг на стимулация както и достигнат ERI (индикация за елективна смяна) на устройството.

По време на болничния престой се провежда овладяване на проявите на сърдечна недостатъчност с високи дози бримков диуретик Furosemide до 20 mg/h на постоянна инфузия и катехоламинова поддръжка с Dobutamine в дози до 10 mcg/kg/min. След двуседмичен престой проявите на сърдечна недостатъчност бяха овладени, постигна се стабилизиране на хемодинамиката, но се регистрира персистиращо тахифреквентно предсърдно мъждане.

След обсъждане се реши да се проведе Хис-аблация с оглед оптимален контрол на сърдечната честота и осигуряване на оптимален процент

contemporary treatment guidelines for heart failure of the European and American Society of Cardiology.

CLINICAL CASE

We present a 69-year-old male admitted urgently with decompensated heart failure in NYHA functional class IV on a background of rapid atrial fibrillation. The patient has a known ischemic dilated cardiomyopathy due to a previous myocardial infarction, ischemic stroke, type 2 diabetes, and chronic kidney disease (eGFR CKD EPI – 24 ml/min). At home, the patient undergoes optimal medical therapy for heart failure, including ARNI at the maximum tolerated dose, beta-blocker, SGLT2 inhibitor, high-dose loop diuretic furosemide, and guanylate cyclase stimulator – vericiguat. In 2016, a cardiac resynchronization therapy (CRT-P) system was implanted. From the performed echocardiogram, data showed dilated and spherical remodelled left ventricle with severely reduced contractility, left ventricular ejection fraction (LVEF) of 21%, restrictive filling pattern of the left ventricle, dilated atria, moderate mitral and tricuspid regurgitation, and bilateral pleural effusions.

Device interrogation of the CRT-P device revealed < 60% effective biventricular pacing, optimal sensing and stimulation thresholds, as well as reaching the elective replacement indicator (ERI) of the device.

During hospitalization, heart failure symptoms were managed with high doses of furosemide up to 20 mg/h on continuous infusion and catecholamine support with dobutamine at doses up to 10 mcg/kg/min. After a two-week stay, heart failure symptoms were controlled, hemodynamics stabilized, but persistent rapid atrial fibrillation was registered. After discussion, it was decided to perform His-bundle ablation aiming at optimal heart rate control and ensuring optimal percentage of effective biventricular pacing. The procedure was uncomplicated, and

на ефективна гдукамерна стимулация. Процедурата премина без усложнения и на втория след-процедурен ден пациентът бе дехоспитализиран с препоръки за планова смяна на пулс-генератора.

Три седмици по-късно пациентът бе планово хоспитализиран с оглед смяна на пулс-генератора. Регистрира се значително подобрение в общото състояние и на проявите на сърдечна недостатъчност с подобрение на функционалния клас по NYHA. Ехокардиографски с данни за подобрение на изтласнатата фракция на лявата камера с 8% (ФИ 29%), както и по-добри параметри на диастолна функция. След дехоспитализацията с подобрение в общото състояние, функционалния капацитет и качеството на живот. Измерена бе > 99% ефективна бивентрикулна стимулация на устройството.

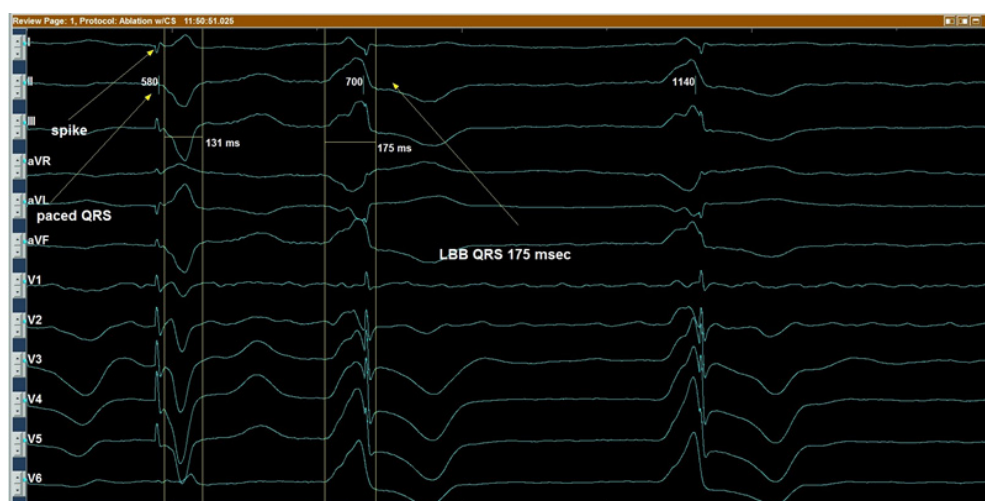
Процедура

Предпроцедурно се измериха стабилни параметри и устройството се препрограмира в режим VVI 40/min. Записваща система WorkMate Claris. След подготовка на оперативното поле под ултразвуков контрол се канюлира дясна феморална вена, посредством J-тип водач в дясно предсърдие се въведе управляем интродюсер Agilis 8.5 Fr, по който се въведе аблационен катетър FlexAbility DF с 4 mm връх и се позиционира в областта на снопа на Хис, нанесоха се радиофреквентни апликации с 45 W, максимална температура 45° C и продължителност 120 секунди, с което се постигна прекъсване на провеждането през AV възела.

on the second post-procedural day, the patient was discharged with recommendations for planned generator replacement. Three weeks later, the patient was admitted for scheduled generator replacement. Significant improvement in overall condition and heart failure symptoms was noted with an improvement in NYHA functional class. Echocardiographically, there was an improvement in left ventricular ejection fraction by 8% (LVEF 29%), as well as better parameters of diastolic function. After discharge, there was improvement in overall condition, functional capacity, and quality of life. Device interrogation revealed > 99% effective biventricular pacing.

Procedure

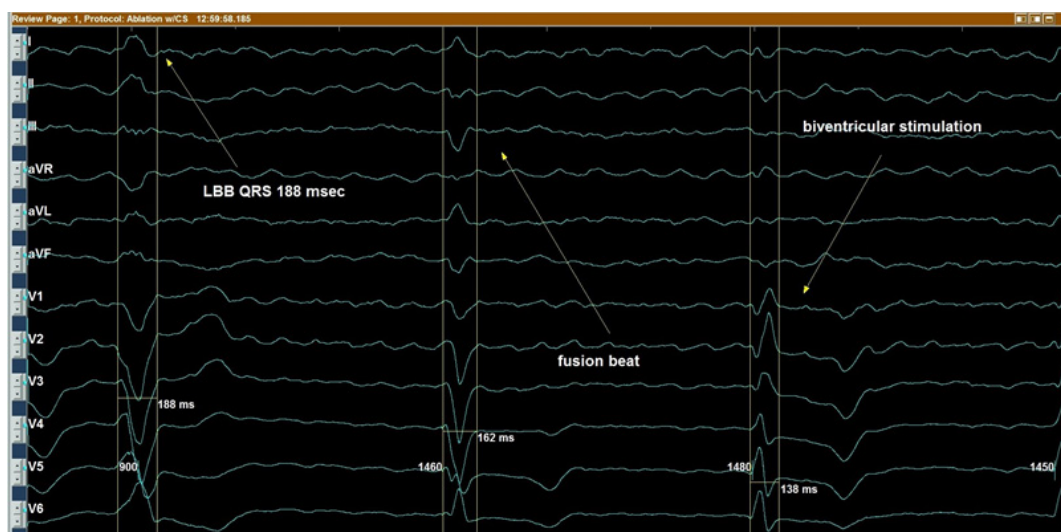
Prior to the procedure, stable parameters were measured, and the device was reprogrammed to VVI mode at 40/min. The recording system used was WorkMate Claris. After preparing the surgical field under ultrasound guidance, the right femoral vein was cannulated. Using a J-type guidewire, an introducer Agilis 8.5 Fr was introduced into the right atrium, through which an ablation catheter FlexAbility DF with a 4 mm tip was advanced and positioned in the region of the His bundle. Radiofrequency applications were applied at 45 W, maximum temperature 45°C, and duration 120 seconds, resulting in interruption of conduction through the AV node.



Фиг. 1. На скорост 150 mm/s се регистрира предсърдно мъждене, първият комплекс е ефективна гдукамерна стимулация, вторият е нативният комплекс на пациента LBB с продължителност на QRS 175 ms

Fig. 1. At a speed of 150 mm/s, atrial fibrillation is recorded. The first complex is effective biventricular pacing, and the second is

the patient's native LBB complex with a QRS duration of 175 ms



Фиг. 2. По време на радиочестотната апликация се прекъсна провеждането през AV съединението, регистрира се fusion beat и в последствие стабилен ритъм от кардиостимулатора с честота 40/min

Fig. 2. During radiofrequency application, conduction through the AV node was interrupted, a fusion beat was recorded, and subsequently, a stable rhythm from the pacemaker at a rate of 40/min was observed

ОБСЪЖДАНЕ

Аблацията на AV възела е технически лесна за изпълнение и ниско рискова процедура, осигуряваща контрол на честота и ритъм с единствен недостатък, пациентът става зависим от кардиостимулация. Съвременните препоръки на Европейското дружество по кардиология подкрепят аблацията на AV съединението при пациенти с предсърдно мъждане, лош контрол на сърдечната честота и под 90-95% бивентрикулна стимулация. Този подход подобрява отговора към ресинхронизираща терапия, систолната функция и ремоделирането на лява камера. В дългосрочен план води до подобрен функционалният капацитет и качество на живот на пациента и намалява хоспитализациите за сърдечна недостатъчност [10, 11, 12].

DISCUSSION

Ablation of the AV node is a technically straightforward and low-risk procedure, providing control over heart rate and rhythm with the sole drawback that the patient becomes dependent on cardiac pacing. Contemporary recommendations from the European Society of Cardiology support AV node ablation in patients with atrial fibrillation, poor heart rate control, and less than 90%-95% biventricular pacing. This approach improves response to resynchronization therapy, systolic function, and left ventricular remodeling. In the long term, it leads to improved functional capacity and quality of life for the patient and reduces hospitalizations for heart failure [10, 11, 12].

БИБЛИОГРАФИЯ/REFERENCES

1. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol.* 2003;91(6A):2D-8D. doi: 10.1016/s0002-9149(02)03373-8.
2. Cleland JGF, Bristow MR, Freemantle N et al. The effect of cardiac resynchronization without a defibrillator on morbidity and mortality: an individual patient data meta-analysis of COMPANION and CARE-HF. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(6):1080-1090. doi: 10.1002/ejhf.2524.

3. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J et al.; COMPANION Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2140-50. doi: 10.1056/NEJMoa032423.
4. Oka S, Ueda N, Ishibashi K et al. Significance of effective cardiac resynchronization therapy pacing for clinical responses: an analysis based on the effective cardiac resynchronization therapy algorithm. *Heart Rhythm.* 2023;20(9):1289-1296. doi: 10.1016/j.hrthm.2023.06.005.
5. Pozzoli M, Cioffi G, Traversi E et al. Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(1):197-204. doi: 10.1016/s0735-1097(98)00221-6.
6. Healey JS, Hohnloser SH, Exner DV et al.; RAFT Investigators. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation: results from the Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail.* 2012;5(5):566-70. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.968867.
7. Kamath GS, Cotiga D, Koneru JN et al. The utility of 12-lead Holter monitoring in patients with permanent atrial fibrillation for the identification of nonresponders after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(12):1050-5. doi: 10.1016/j.jacc.2008.12.022.
8. Dickstein K, Bogale N, Priori S et al.; Scientific Committee; National Coordinators. The European cardiac resynchronization therapy survey. *Eur Heart J.* 2009;30(20):2450-60. doi: 10.1093/eurheartj/ehp359.
9. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(4):734-43. doi: 10.1016/j.jacc.2006.03.056.
10. Dong K, Shen WK, Powell BD et al. Atrioventricular nodal ablation predicts survival benefit in patients with atrial fibrillation receiving cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm.* 2010;7(9):1240-5. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.02.011.
11. Gasparini M, Auricchio A, Metra M et al. Multicentre Longitudinal Observational Study (MILOS) Group. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2008;29(13):1644-52. doi: 10.1093/eurheartj/ehn133.
12. Brignole M, Pentimalli F, Palmisano P et al. APAF-CRT Trial Investigators. AV junction ablation and cardiac resynchronization for patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS: the APAF-CRT mortality trial. *Eur Heart J.* 2021;42(46):4731-4739. doi: 10.1093/eurheartj/ehab569. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021;42(46):4768. doi: 10.1093/eurheartj/ehab669.

✉ Адрес за кореспонденция:
г-р Е. Анастасов
тел. 0894770878
e-mail: e.anastasov.bs@hearandbrain.bg,
eftim.d.anastasov@gmail.com

✉ Correspondent author:
E. Anastasov, MD
tel. 0894770878
e-mail: e.anastasov.bs@hearandbrain.bg,
eftim.d.anastasov@gmail.com

МЕДИАСТИНОСКОПИЯ ПРИ ПЪРВИЧЕН ДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН КАРЦИНОМ В СРЕДОСТЕНИЕТО

И. А. Иванов, Д. Митев, Н. Драгнев

Отделение по гръдна хирургия, МБАЛ „Сърце и Мозък“ – Бургас

Резюме. Дребноклетъчният карцином е заболяване основно с белодробен произход, но в изключително редки случаи може да се наблюдава и като първична медиастинална маса. В представеният случай се докладва за 48-годишен мъж с клинична проява на синдром на горна празна вена и туморна формация в горния медиастинум, притискаща съдовете на средостението. Извършена е хирургична интервенция – видеомедиастиноскопия с парциална ексцизия на тумора, от който при хистологичен и имунохистохимичен анализ се установява първичен дребноклетъчен невроендокринен карцином на медиастинума. Проведено е мултимодално лечение, като след хирургичната интервенция пациентът е лекуван с химио- и лъчетерапия. Проследява се активно и към 8-ми месец след диагнозата се наблюдава липса на персистираща симптоматика. От проведената контролна ПЕТ/КТ се намира минимален единичен фокус с метаболитна активност в медиастинума, значителна редукция на обема на тумора и липса на компресия върху медиастиналните съдове.

Ключови думи: дребноклетъчен карцином на медиастинума, невроендокринен тумор, медиастиноскопия

MEDIASTINOSCOPIC RESECTION OF PRIMARY SMALL CELL CARCINOMA OF THE MEDIASTINUM

I. A. Ivanov, D. Mitev, N. Dragnev

Thoracic Surgery Department, Heart and Brain Hospital – Burgas

Abstract. Small cell carcinoma is a disease mainly of pulmonary origin but in extremely rare cases it can also be observed as a primary mediastinal mass. In the presented case, a 48-year-old man with a clinical manifestation of superior vena cava syndrome and a tumor mass in the upper mediastinum compressing the vessels of the mediastinum is reported. A surgical intervention was performed – videomediastinoscopy with partial excision of the tumor from which primary small cell neuroendocrine carcinoma of the mediastinum was detected during histological and immunohistochemical analysis. Multimodal treatment was carried out and after the surgical intervention the patient was treated with chemotherapy and radiotherapy. It is actively monitored and by the 8th month after diagnosis there is a lack of persistent symptoms. From the monitoring PET/CT scan a minimal single focus with metabolic activity in the mediastinum was observed with significant reduction in tumor size and lack of compression on the mediastinal vessels.

Key words: small cell carcinoma of the mediastinum, neuroendocrine tumor, mediastinoscopy

ВЪВЕДЕНИЕ

Дребноклетъчният карцином е заболяване, засягащо основно белия гроб, но в редки случаи може да се наблюдава и екстрапулмонална форма, а наличието на първичен произход в медиастинума е изключителна казуистика [1].

INTRODUCTION

Small cell carcinoma is a disease that mainly affects the lung but in rare cases an extrapulmonary form can also be observed and the presence of a primary origin in the mediastinum is an exceptional condition [1]. Only a few cases have

Докладвани са само няколко случая в литературата и поради агресивния ход на заболяването само няколко от тях са достигнали до лечение или са с наблюдавана преживяемост над 12 месеца [2]. Произходът на тумора не е изяснен към този момент [3]. Неговото лечение е строго мултидисциплинарно и включва хирургия, химиотерапия и лъчетерапия. Ролята на хирургията е хистологичната верификация на заболяването и стремежа към циторедукция на тумора [4]. Диагнозата на първичния гребноклетъчен невроендокринен карцином на медиастинума (ПДКНКМ) се основава на комбинирано хистологично и имунохистохимично изследване [5].

ЦЕЛ

Да се представи рядък случай на медиастинален тумор, диагностициран и третиран първоначално с хирургичен метод – медиастиноскопия, и с последваща адювантна лъче- и химиотерапия.

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧНИЯ СЛУЧАЙ

Представяме случай на 48-годишен мъж, постъпил с оплаквания от гръдна болка, задух и подуване на лицето и шията, започнали от преди седмица и с постоянен характер. Пациентът е настанен първоначално в кардиологично отделение поради гръдната болка в покой. Не са установени лабораторни отклонения при параклиничните изследвания. От физикалния статус е установен едем на горни крайници, лице и шия. След провеждане на селективна коронарна ангиография не се установява исхемична болест на сърцето. Проведена е компютърна томография с интравенозен контраст на гръден кош и шия, при която се установява мекотъканна туморна маса с размери 78/42/39 mm, разположена в горния среден медиастинум, оказваща компресия върху горната празна вена и инфилтрираща аортна дъга и брахиоцефаличния трункус (фиг. 1А, фиг. 1Б).

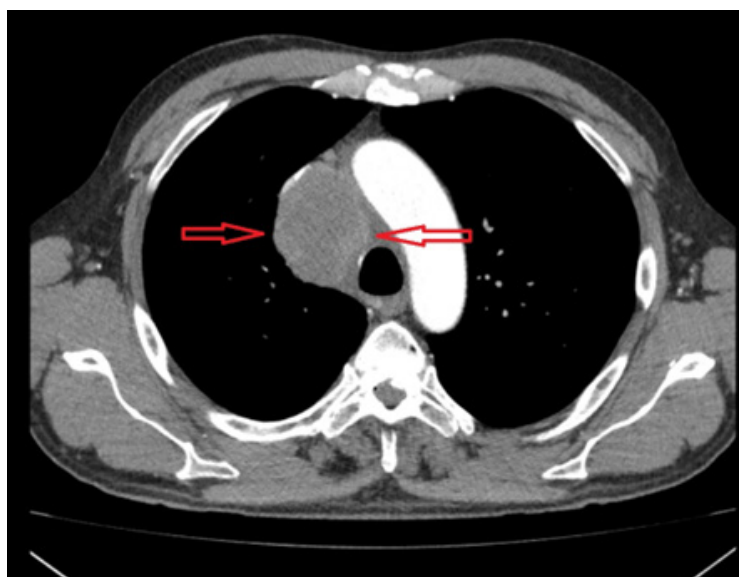
been reported in the literature and due to the aggressive course of the disease only a few of them have received treatment or have an observed survival rate of more than 12 months [2]. The origin of the tumor is not clear at this time [3]. Its treatment is strictly multidisciplinary and includes surgery, chemotherapy and radiotherapy. The role of surgery is the histological verification of the disease and the desire for cytoreduction of the tumor [4]. The diagnosis of primary small cell neuroendocrine mediastinal carcinoma (PMSCNC) is based on combined histological and immunohistochemical examination [5].

АИМ

To present a rare case of a mediastinal tumor, diagnosed and treated initially with a surgical method – mediastinoscopy and subsequent adjuvant radiotherapy and chemotherapy.

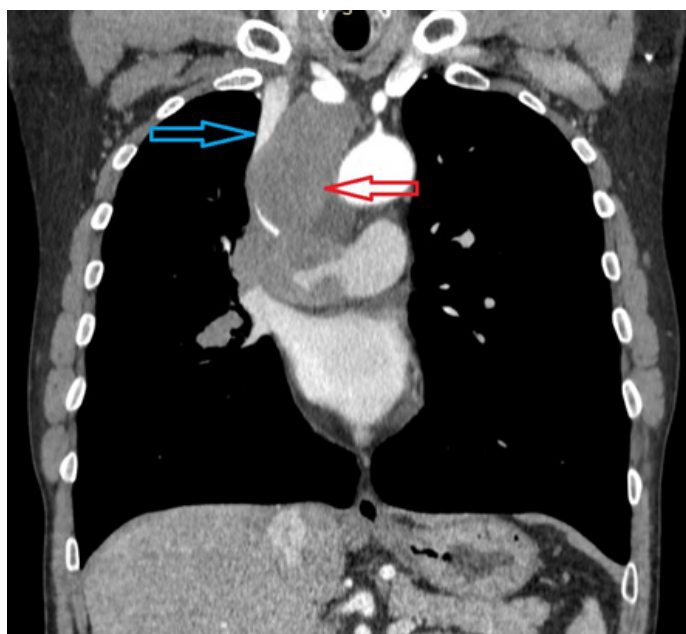
CASE REPORT

We present the case of a 48-year-old male patient who was admitted with complaints of chest pain, shortness of breath and swelling of the face and neck. The patient was initially admitted to the cardiology department due to chest pain at rest. No laboratory abnormalities were found in blood exam studies. From the physical exam were observed edema of the upper limbs, face and neck. After selective coronary angiography an ischemic heart disease is not detected. Computed tomography with intravenous contrast of the chest and neck was performed, which revealed a soft tissue tumor mass measuring 78/42/39 mm, located in the upper middle mediastinum with compression on the superior vena cava and infiltrating the aortic arch and the brachiocephalic trunk. (Fig. 1A, Fig. 1B).



Фиг. 1А. КТ образ на формацията в аксиален план. Туморът е отбелязан с червени стрелки и оказва компресия върху горна празна вена, която е с почти заличен лумен

Fig. 1A. CT image of the formation in axial plane. The tumor is marked with red arrows and shows compression on the superior vena cava which has almost closed the lumen



Фиг. 1Б. КТ образ на формацията в коронарен план. Туморната формация (червена стрелка) компресира и почти напълно заличава лумена на горна празна вена (синя стрелка)

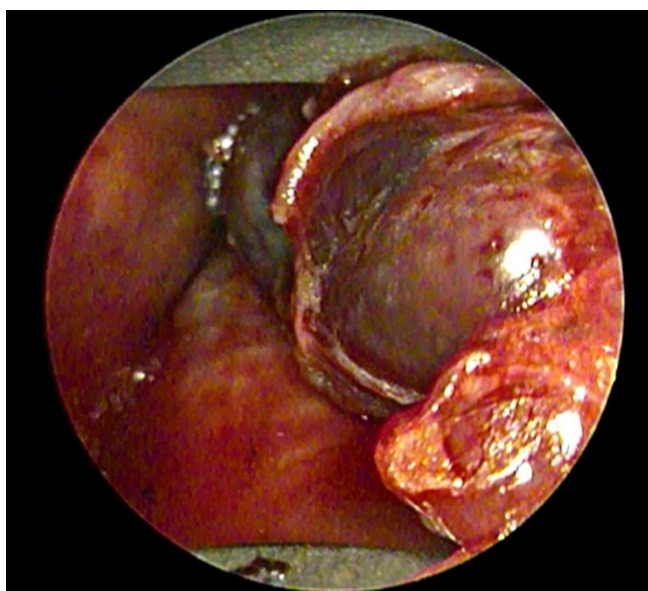
Fig. 1B. CT image of the formation in coronary plane. The tumor formation (red arrow) compresses and almost completely erases the lumen of the superior vena cava (blue arrow)

Поради масивната инфилтрация на големите съдове в средостението се взе решение за извършване на медиастинскопия с парциална ексцизия на тумора. Интервенцията е проведена под обща интубационна анестезия. Извършен е цервикален достъп 20 mm и е въведен медиастиноскоп в претрахеален план до туморната формация, където се ексцизира парциално формацията (фиг. 2).

Процедурата протича без периоперативни усложнения и пациентът е дехоспитализиран на

Due to the massive infiltration of the large vessels in the mediastinum it was decided to perform mediastinoscopy with partial excision of the tumor. The intervention was carried out under general intubation anesthesia. A 20 mm cervical access was performed and a mediastinoscope was inserted in the pretracheal plane to the tumor where the mass was partially excised (Fig. 2).

The procedure proceeded without perioperative complications and the patient was discharged on the



Фиг. 2. Изглед на горния полюс на формацията по време на медиастиноскопия

Fig. 2. View of the upper pole of the formation during mediastinoscopy

2-ри постоперативен ден. Резултатът от хистологичната диагноза е гребноклетъчен карцином, а имунохистохимията показва позитивност на Chromogranin A и Synaptophysin, а същевременно негативност за TTF-1 (Thyroid transcription factor 1) и CDX2 (Caudal Type Homeobox 2).

Пациентът е с последващо проведена позитронно-емисионна компютърна томография (ПЕТ/КТ), при която не се установяват други огнища на заболяването и се приема, че се касае за първичен гребноклетъчен невроендокринен карцином на медиастинума. Същевременно пациентът е с бързо прогресиращ ход на заболяването и утежнен синдром на горна празна вена и новопоявил се симптом – дисфония поради ангажиране на левия възвратен ларингеален нерв. Открит е новопоявил се десностранен плеврален излив, който е грениран, след което е извършена лъчетерапия (50 Gy) и последващи 4 курса на химиотерапия с цисплатин и етопозид. Пациентът се проследява и в Отделение по гръдна хирургия на МБАЛ „Сърце и Мозък“ – Бургас, към 8-ми месец след поставянето на диагнозата и началото на лечението, като към момента няма проява на клинични оплаквания. Гласът му е възстановен и отокът на лицето и шията е напълно преминал. От контролна ПЕТ/КТ се установява малък участък на метаболитна активност и е насрочен план за продължаване на химиотерапията.

2nd postoperative day. The result from histological diagnosis was small cell carcinoma and immunohistochemistry showed positivity for Chromogranin A and Synaptophysin with negativity for TTF-1 (Thyroid transcription factor 1) and CDX2 (Caudal Type Homeobox 2 protein).

The patient underwent positron-emission computed tomography (PET/CT) which did not detect any other foci of the disease, and it is assumed that it is primary small cell neuroendocrine carcinoma of the mediastinum. At the same time the patient has a rapidly progressive course of the disease and severe superior vena cava syndrome with a newly appeared symptom – dysphonia due to involvement of the left recurrent laryngeal nerve. A newly appeared right-sided pleural effusion was detected, which was drained followed by radiotherapy (50 Gy) and subsequent 4 courses of chemotherapy with cisplatin and etoposide. The patient was also monitored in the Department of Thoracic Surgery of the Heart and Brain Hospital – Burgas at the 8th month since the start of treatment and at the moment there were no clinical complaints. His voice has been restored and the swelling of the face and neck has completely resolved. A control PET/CT scan reveals a small area of metabolic activity and a plan for continuing chemotherapy is scheduled.

Обсъждане

Медиастиналните невроендокринни карциноми са докладвани по-често сред мъжете със средна възраст на проява – 54 години [6]. Първичният ДКНКМ може да се прояви като всяка друга медиастинална маса. Пациентите могат да имат симптоми на компресия или туморът може да бъде открит случайно чрез образни изследвания, направени за други цели. Злокачествените медиастинални тумори са склонни да инфилтрират в близките структури и пациентите могат да имат прояви на задух, грезгав глас, стридор или синдром на горна празна вена [7]. Синдромът на горна празна вена се причинява от постепенно компресиране на вената, което води до оток и ретрограден кръвен поток. Симптомите могат да включват кашлица, диспнея, дисфагия и подуване или хиперемия на шията, лицето и горните крайници. Често колатералното венозно кръвообращение причинява дилатация на повърхностните вени в гръдната стена [8]. Нашият пациент постъпи със синдром на горна празна вена, свързан с подуване на лицето, гръдна болка и опресия, с последваща дисфония.

Диагнозата ПДКНКМ изисква както патологична идентификация чрез биопсия, разкриваща характерния органичен модел на тумора, така и имунохистохимична позитивност за характерните маркери на невроендокринните тумори. Хромогранин А и синаптофизин понастоящем се считат за най-специфичните имунохистохимични маркери за невроендокринни тумори [9]. Относно генезата на тези редки тумори са докладвани две основни теории за обяснение на произхода им: едната включва аномалии в клетъчната миграция, а вторият разглежда тератоматозен произход. В първата хипотеза се счита, че туморите възникват от разнородни тъканни елементи, мигрирали по време на ембрионалното развитие, като напр. ектопични паратироидни жлези и остатъци от първичното черво [10]. Във втората хипотеза се смята, че туморите произхождат от тератом в задния медиастинум [11]. В момента обаче не съществуват преки доказателства, доказващи коя от тези хипотези е вярна. Необходими са допълни-

DISCUSSION

Mediastinal neuroendocrine carcinomas have been reported more frequently among men with an average age of onset of 54 years [6]. Primary SCNCM can manifest itself like any other mediastinal mass. Patients may have symptoms of compression, or the tumor may be detected by chance through imaging studies done for other purposes. Malignant mediastinal tumors tend to infiltrate nearby structures, and patients may have manifestations of shortness of breath, hoarseness, stridor or superior vena cava syndrome [7]. Superior vena cava syndrome is caused by gradual compression of the vein, resulting in edema and retrograde blood flow. Symptoms may include cough, dyspnea, dysphagia, and swelling or hyperemia of the neck, face, and upper extremities. Often, collateral venous circulation causes dilatation of superficial veins in the chest wall [8]. Our patient was admitted with superior vena cava syndrome associated with swelling of the face, chest pain and compression, followed by dysphonia.

The diagnosis of PMSNCM requires both pathological identification by biopsy, revealing the characteristic organoid pattern of the tumor, and immunohistochemical positivity for the typical markers of neuroendocrine tumors. Chromogranin A and synaptophysin are currently considered the most specific immunohistochemical markers for neuroendocrine tumors [9]. Regarding the genesis of these rare tumors, two main theories have been reported to explain their origin: one involves abnormalities in cell migration and the second considers teratomatous origin. In the first hypothesis it is considered that tumors arise from heterogeneous tissue elements that have migrated during embryonic development such as ectopic parathyroid glands and remnants of the primary intestine [10]. In the second hypothesis, it is believed that the tumors originate from a teratoma in the posterior mediastinum. However, there is currently no direct evidence proving which of these hypothe-

телни изследвания за изясняване на хистогенезата на първичните медиастинални невроендокринни карциноми.

Към момента няма утвърдени ясни насоки за лечението на ПДКНКМ поради редкостта на заболяването. Хирургичното лечение, допълнено с химиотерапия и лъчетерапия, може да облекчат симптомите на пациентите и да удължат преживяемостта им. Прогнозата при пациенти с първични невроендокринни тумори остава лоша поради честотата на локални рецидиви и метастази след хирургична ексцизия [12].

Медиастиноскопията е минимално инвазивен метод за интервениране върху структурите на горния среден медиастинум [13]. Тя дава възможност за бързо постоперативно възстановяване на пациентите, поради липсата на трансплеврален достъп, който е свързан с по-висока честота на усложнения, налагане на торакални дренажи постоперативно, по-продължителна болка и физическо ограничаване на пациента. Интервенцията е свързана с минимален разрез на шията и работа в зона без болкови рецептори, което дава като резултат минимална постоперативна болка и липса на необходимост от продължителна аналгезия. Това прави метода предпочитана техника при избора на подход към медиастинални туморни маси с характеристиката на ПДКНКМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Първичният гребноклетъчен невроендокринен карцином на медиастинума е изключително рядко заболяване. При навременна диагноза пациентите подлежат на мултимодална терапия и се наблюдават обнадеждаващи резултати въпреки първоначално мрачната прогноза и агресивният ход на заболяването. Медиастиноскопията е метод с водеща роля за диагностиката и хирургичното лечение на този вид тумори, чието предимство е минималната инвазивност, бързото възстановяване и ниският риск от усложнения.

ses is true. Further research is needed to clarify the histogenesis of primary mediastinal neuroendocrine carcinomas.

At present, there are no established clear guidelines for the treatment of PMSCNC due to the rarity of the disease. Surgical treatment, complemented by chemotherapy and radiotherapy can relieve patient symptoms and prolong their survival. The prognosis in patients with primary neuroendocrine tumors remains poor due to the incidence of local recurrences and metastases after surgical excision [12].

Mediastinoscopy is a minimally invasive method of intervening on the structures of the upper middle mediastinum [13]. It allows for rapid postoperative recovery of patients due to the lack of transpleural access which is associated with a higher incidence of complications, the placement of thoracic drains postoperatively, longer pain and physical limitations of the patient. The intervention is associated with a minimal incision in the neck and work in an area without pain receptors which results in minimal postoperative pain and no need for prolonged analgesia. This makes the method a preferred technique when choosing an approach to mediastinal tumor masses with the characteristic of PMSCNC.

CONCLUSION

Primary small cell neuroendocrine carcinoma of the mediastinum is an extremely rare disease. With timely diagnosis patients are subject to multimodal therapy and encouraging results are observed, despite the initially poor prognosis and the aggressive course of the disease. Mediastinoscopy is a leading method for the diagnosis and surgical treatment of this type of tumor, the advantage of which is minimal invasiveness, quick recovery and low risk of complications.

БИБЛИОГРАФИЯ/REFERENCES

1. Wang HL, Sun ZG, Xiao W, Zhu LM. Mediastinum primary small cell neuroendocrine carcinoma. *Contemp Oncol.* 2016;20:86-90.
2. Kacar F, Meteoglu I, Sen S, Levi E. Primary neuroendocrine carcinoma of the mediastinum. *Pathol Oncol Res.* 2002;8:200-201.
3. Costanzo LR, Kewan T, Kerwin K, Daw H. Primary Mediastinal Small Cell Neuroendocrine Carcinoma Presenting with Superior Vena Cava Syndrome. *Cureus.* 2019;11(6):e4873. doi: 10.7759/cureus.4873.
4. Brcic L, Heidinger M, Popper H. Neuroendocrine neoplasms of the mediastinum [Article in German]. *Der Pathologe.* 2016;37:434-440.
5. Kyriakopoulos G, Mavroeidi V, Chatzellis E et al. Histopathological, immunohistochemical, genetic and molecular markers of neuroendocrine neoplasms. *Ann Transl Med.* 2018;6:252.
6. Chaer R, Massad MG, Evans A et al. Primary neuroendocrine tumors of the thymus. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12440652>. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:1733-1740.
7. Higdon ML, Higdon JA. Treatment of oncologic emergencies. <https://www.aafp.org/afp/2006/1201/p1873.html>. *Am Fam Physician.* 2006;74:1873-1880.
8. Rice TW, Rodriguez RM, Light RW. The superior vena cava syndrome: clinical characteristics and evolving etiology. *Medicine.* 2006;85:37-42.
9. Montero-Hadjadje M, Vaingankar S, Elias S et al. Chromogranins A and B and secretogranin II: evolutionary and functional aspects. *Acta Physiol.* 2008;192:309-324.
10. Yamashita A, Marutsuka K, Moriguchi S et al. Neuroendocrine carcinoma of the posterior mediastinum arising from a foregut cyst. *Pathol Int.* 2005;55:285-289.
11. Yajima A, Toki T, Morinaga S et al. A retroperitoneal endocrine carcinoma. *Cancer.* 1984;54:2040-2042.
12. Chong S, Lee KS, Chung MJ et al. Neuroendocrine tumors of the lung: clinical, pathologic, and imaging findings. *Radiographics.* 2006;26:41-57; discussion 57-58.
13. Петров Д, Костадинов Д. Инвазивни техники за медиастинално стадиране при белогробен карцином. Учебна книга 2010 – Първа национална онкологична конференция МОРЕ. 2010:35-41.

✉ Адрес за кореспонденция:
г-р Ивослав Асенов Иванов,
МБАЛ „Сърце и мозък“
ул. Здраве № 1
8000 Бургас
тел. +359 899 909 021
e-mail: ivoslavivanov@gmail.com

✉ Correspondent author:
Ivoslav Asenov Ivanov, MD
“Heart and Brain” Hospital
1, Zdrave Str.
BG – 8000 Burgas
phone +359 899 909 021
e-mail: ivoslavivanov@gmail.com

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 реколегията.

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, pages (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>