



ПРАКТИЧЕСКО
РЪКОВОДСТВО 2015
За **БЪЛГАРСКИ CDG СЕМЕЙСТВА**



PORTUGUESE
ASSOCIATION

WWW.APCDG.COM

Тази информация се предоставя от
Португалската асоциация за CDG (APCDG).

© APCDG | 2015 (всички reservados права)

Съдържание

Глава 1.

Вродени дефекти на гликозилиране от клетъчна и молекулна гледна точка	8
---	---

Глава 2.

Генетични основи на CDG	18
-------------------------	----

Глава 3.

PMM-CDG (CDG-1a): Клинични симптоми и лечение на PMM2-CDG	25
3.1. Неврологични симптоми	28
3.2. Гастроинтестинални симптоми	31
3.3. Хепатология	34
3.4. Бъбреци	35
3.5. Коагулопатия	36
3.6. Ендокринология	37
3.7. Офталмологични прояви на вродените дефекти на гликозилиране	38
3.8. Ортопедия, мускуло-скелетна система при CDG	44
3.9. Кардиология	46
3.10. Хематология	48
3.11. Имунология	50
3.12. Общи положения	51

Глава 4.

CDG и спешна помощ	53
--------------------	----

Глава 5.

Диагностични методи за CDG	55
----------------------------	----

Глава 6.

Лечение на CDG	58
----------------	----

Глава 7.

CDG – лечение и развитие на терапиите	60
---------------------------------------	----

Глава 8.

Ролята на изследователите, информираността и комуникацията при редките болести	68
--	----

Глава 9.

Речник на термини	73
-------------------	----

Глава 10.

Повишаване на вниманието на обществото към проблемите на пациентите с CDG	75
---	----

Ръководството е осъществено по международен проект с общите усилия на семействата, изследователите и здравните специалисти



**„НА ВАС, ПРЕКРАСНИ ЧОВЕШКИ СЪЗДАНИЯ,
ПРИТЕЖАТЕЛИ НА ТАЗИ УСМИВКА, КОЯТО НИ
ИЗПЪЛВА С НАДЕЖДА И НИ ДАВА СИЛА ДА СЕ
БОРИМ ЗА МЕЧТИТЕ СИ...”**

**„НА ТЕБ, ЧОВЕКА, С КОГОТО ВОДЯ МЪЛЧАЛИВИ
РАЗГОВОРИ, ОСМИСЛЯЩИ ЖИВОТА МИ И КЪМ
КОГОТО ИЗПИТВАМ НЕРАЗБИРАЕМА ЛЮБОВ!”**



AD-T

Vanessa Ferreira
Portugese Association CDG



Д-р Ванеса Ферейра

Португалската асоциация CDG

APCDG 2015 ©
(всички права запазени)

www.apcdg.com

Оригинална идея,
координатор на
проекта, дизайн

Рецензия на целия
превод и съдържанието:



Д-р Малина Кирилова Станчева-Иванова, дм

Д-р Малина Кирилова Станчева-Иванова дм е специалист педиатър, специализант по Детска неврология в Университетска специализирана болница за активно лечение по неврология и психиатрия „Св.Наум“, Клиника за нервни болести за деца, Медицински университет-София. Д-р Станчева започна следдипломното си обучение по проблемите на CDG през 2007 г. в Париж, Франция, където участва в курс, акредитиран от Европейския съюз на медицинските специалисти и Американската Медицинска Асоциация на тема „Гликозилирането на протеините - в болест и здраве“. През 2008 г. тя проведе кратка специализация по проблемите на CDG и галактоземията в Детска болница „Некер“, Париж, Франция, а през 2009 г. - в Центъра за метаболитни болести, Католически университет, Льовен, Белгия. От 2006 г. до 2009 г. тя участва в Еврогликанет, а от 2009 г. до 2010 г. бе водещ изследовател в българския проект на МУ-София - „Скрининг за вродени дефекти на гликозилиране с изоелектрично фокусиране на серумен трансферин“. През 2013 г. Д-р Станчева защити дисертационен труд на тема „Скрининг за вродени дефекти на гликозилиране при деца с изоставане в умственото развитие“. През 2015 г. д-р Станчева преведе на български език книгата „Аз и моята болест Наследствени множествени екзозози“, посветена на българските пациенти с EXT1/EXT2-CDG.

ПРЕВОД

Рецензия на целия превод и съдържанието:

Д-р Дона Красневич дм (Програмен директор на Националния институт по обща медицинска наука, Национален институт на здравето, САЩ).

Превод: Белен Перес –Дуенас, Мелиса Стицман, Мерел Лидъл, Андреа Берардучи, Ванеса Ферейра, д-р Малина Станчева.

СПИСЪК НА СЪТРУДНИЦИТЕ, КОИТО УЧАСТВАХА КАТО ДОБРОВОЛЦИ В ПОДГОТОВКАТА НА РЪКОВОДСТВОТО

(според поредността в изложението):

- Maria Antonia Vilaseca Ph.D. (Guia Metabólica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España);
- Vanessa Ferreira, Ph.D. (Associação Portuguesa CDG e outras Doenças Metabólicas Raras, Portugal) en Liliana's zus;
- Celia Pérez-Cerdá, Ph.D. (Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, Centro de Biología Molecular, CIBERER, Universidad Autónoma de Madrid, Spanje);
- Belén Pérez González, Ph.D. (Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, Centro de Biología Molecular, CIBERER, Universidad Autónoma de Madrid, Spanje);
- Jaak Jaeken, M.D., Ph.D. (Center for Metabolic Disease, Katholieke Universiteit Leuven, België);
- Belén Pérez Dueñas, M.D., Ph.D. (Neurology Department Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España);
- Ruth García Romero, M.D. (Gastro-enterologie, Hepatologie en Kinder voeding Sectie, Metabolic Diseases Unity, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona);
- Mercedes Serrano, M.D., Ph.D. (Neurologie afdeling van het ziekenhuis Sant Joan de Déu, Barcelona, Spanje);
- Daisy Rymen (CDG Ph.D. student), Center van het menselijke genoom, Gert Matthijs Laboratorium, Leuven, België);
- Luis Terricabras Carol, M.D., Ph.D. (Orthopedische eenheid, Ziekenhuis Sant Joan de Déu);
- Mario Sanz Cuesta, M.D. (Kinderartsen eenheid, Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat);
- Donna Krasnewich M.D., Ph.D. (Programma Director bij het National Institute of General Medical Sciences, USA);
- Mercedes Pineda Marfà, M.D., Ph.D. (Kinderartsen eenheid, Ziekenhuis Sant Joan de Déu, Barcelona, Spanje);
- Paz Briones Godino, Ph.D. (IBC. Secció d'Errors Congènits del Metabolisme, Ziekenhuis Clinic, CSIC, Spanje);
- Rafael Artuch Iriberrí, M.D., Ph.D. (Unidad de Bioquímica Clínica, Ziekenhuis Sant Joan de Déu, Barcelona);
- Merell Liddle, Australische vertegenwoordigster van CDG patienten en de moeder van Morgan;
- Andrea Berarducci, USA vertegenwoordigster van CDG patienten en de moeder van Bianca;
- Beatriz Sanz, Kinder ergotherapeut, Professor bij Rey Juan Carlos Universiteit. Alcorcón. Madrid. Spanje);
- Paula Davila Martinez (Gespecialiseerde fysiotherapeut in het Bobath concept (babys, kinderen en volwassenen). C.P.E.E. Princesa Sofia (Madrid);
- Maria Luisa Pendas Sánchez, Gespecialiseerde psycholoog in vroege aandacht en psychomotriciteit, therapeutische pedagogische leraren;
- Mafalda Araújo, Ph.D. (Basis onderzoeker bij het Instituto de Biologia Molecular e Celular, Porto, Portugal. IBMC, Porto, Portugal);
- Sebastián Sánchez, (PhD in informatieve wetenschap. Bachelor in communicatie en geschiedenis. Onderzoeksgroep voor Onbekwaamheid en Communicatie (GIDyC). Professor bij de universiteit van Valencia).

ГРАФИЧЕН ДИЗАЙНЕР

Diogo Sampaio | DSdesign. (ds@diogosampaio.pt)
повече информация в: (www.diogosampaio.pt)

Предговор

Трудно е да се изправиш за пръв път, лице в лице, с диагнозата „Вродени дефекти на гликозилиране“, „CDG“ или „Рядка болест“. Да си с рядко генетично заболяване, означава, че имаш болест, която не се разпознава веднага или не е достатъчно проучена от медицинските и научните среди.

По настоящем са известни повече от 6,000-8,000 редки заболявания. Те се оприличават на „хамелеон“. Характеризират се с широк спектър от симптоми, които варират не само при различните, но и при болните от едно и също заболяване. Често срещани признаци могат да прикриват рядка болест. Понякога минават години, докато се постави точната диагноза и се започне лечение!

Общата цел на португалската и испанската асоциации за вродени дефекти на гликозилиране и други редки метаболитни заболявания е информиране на обществеността и образование на семействата. Те защитават правата на болните и се стремят с дейността да подобрят качеството и продължителността на живота им.

Членството в асоциацията означава да присъединиш своя глас в помощ на пациентите, лицата, които се грижат за тях, съпричастните към техните проблеми, и да допринесеш за разпространението на медицинските и научни знания за вродените дефекти на гликозилиране и други редки заболявания.

За мен е огромна чест да Ви представя Ръководството за семейства с деца с вродени дефекти на гликозилиране.

Идеята за него се зароди, когато започнах да пиша дисертационния си труд.

На 26.07.2010 г. (12:46!) изпратих имейл до професорите Як Якен и Герт Матайс, Д-р Пас Брионес, Д-р Рафаел Артух, Д-р Целия Перес-Церда и Д-р Белен Перес Дуенас.

Те ми отговориха, че одобряват и подкрепят намерението ми за създаване на ръководство за семействата с вродени дефекти на гликозилиране. Скоро получих предложения за сътрудничество и от други специалисти.

Стремежът ни е да споделим със семействата съвременните знания по проблема за вродените дефекти на гликозилиране и да получим по-широка обществена подкрепа.

Мисли Метаболитно! Мисли за CDG!

Д-р Ванеса Ферейра

(Португалска асоциация за CDG и други редки метаболитни болести)

БЛАГОДАРНОСТИ

В осъществяването на практическото ръководство за семейства с вродени дефекти на гликозилиране“ участваха много хора. Проведени бяха голям брой срещи и се размениха стотици имейли. Текстовете претърпяха многобройни редакции в стремежа ни информацията да бъде представено на достъпен и разбираем език, а накрая ръководството беше преведено на различни езици!

На всички, които участваха искам да изкажа моето дълбоко и искрено БЛАГОДАРЯ!

Искам да специално да изразя моята сърдечна благодарност на Д-р Дона Красневич, която прие с голям ентузиазъм поканата да рецензира ръководството и допринесе с ценните си съвети и препоръки за създаване на толкова ценен източник на информация, предназначен за семейства с CDG!

Сърдечно благодаря и на Д-р Мария Антония Виласека, Д-р Белен Перес Дуенас, Проф. Д-р Як Якен, Андреа Берардучи и Мерел Лидъл, за тяхната подкрепа, търпението и непрестанния им интерес при подготовката на тази книга.

Една част от разглежданите в ръководството въпроси възникнаха в мен от съприкосновението с болестта на моята сестра, а друга – от испански и португалски родители, които са добре запознати със заболяването и са провеждали дългогодишно наблюдение на своите болни деца, за което им благодаря.

Накрая, искам да благодаря и на всички хора, които вярват, че гласът на хората с CDG ще бъде чул.

На всички Вас, БЛАГОДАРЯ!

Използвани съкращения

Английски език

CDG - congenital disorders of glycosylation

Български език

CDG-вродени дефекти на гликозилиране

В ръководството се отделя специално внимание на PMM2-CDG (CDG-Ia)

Глава 1. ВРОДЕНИ ДЕФЕКТИ НА ГЛИКОЗИЛИРАНЕ ОТ КЛЕТЪЧНА И МОЛЕКУЛНА ГЛЕДНА ТОЧКА

Автори и преводачи: Д-р Мария Антония Вилсека (Гия метаболика, Болница „Сант Хуан Де Део“ , Барселона, Испания) и Д-р Ванеса Ферейра (Португалска асоциация за CDG и други редки болести).

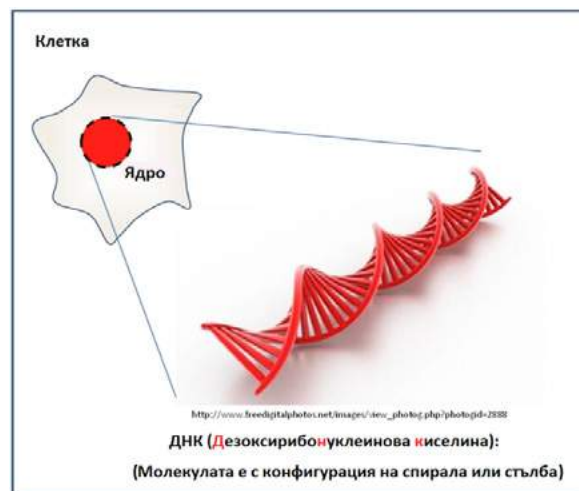
Илюстрации: Д-р Ванеса Ферейра (Португалска асоциация за CDG и други редки болести).



КРЕДИТИ: http://www.freedigitalphotos.net/images/view_photog.php?photogid=721

КАКВО Е ДНК?

ДНК е сложна молекула, която съдържа указанията за производството на протеини. Протеините са съставна част на клетките и органите и изпълняват разнообразни функции. Правилното функциониране на клетката или органа зависи от ДНК последователността. ДНК се намира в ядрото на клетката (нарича се геномна ДНК). Тя прилича на книга, а гените, които съдържат генетичната информация, са думите в нея. Всеки от нас унаследява ДНК от своите родители. Тя определя кои сме ние и как да функционира тялото ни.

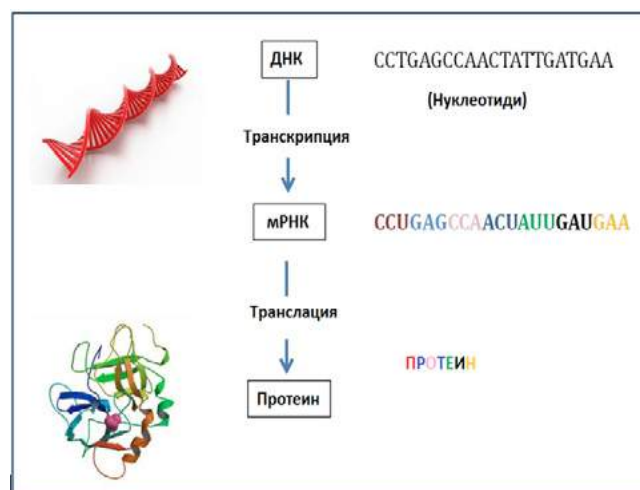


Фигура 1. ДНК (Дезоксирибонуклеинова киселина).

КРЕДИТИ: http://www.freedigitalphotos.net/images/view_photog.php?photogid=2888

КАКВА Е РОЛЯТА НА ДНК?

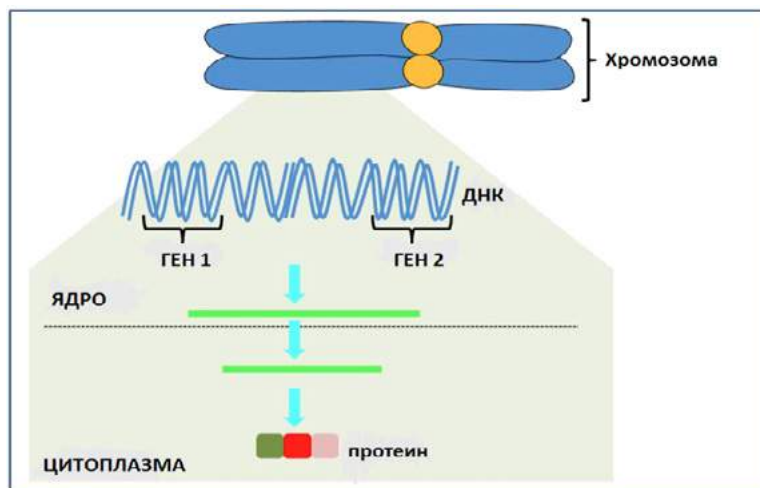
ДНК е дезоксирибонуклеинова киселина. Тя е голяма структура, която се състои от дълга последователност от нуклеотиди, подредени в двойна спирала. Нуклеотидите са като буквите на думите в книгата. Книгата е самият човек, думите в книгата са гените, а буквите в книгата са нуклеотидите. Нуклеотидната последователност определя **генетичния код** и съдържа указанията за синтеза на протеините (Фигура 2).



ФИГУРА 2. НУКЛЕОТИДНАТА ПОСЛЕДОВАТЕЛНОСТ ОПРЕДЕЛЯ ГЕНЕТИЧНИЯ КОД И СЪДЪРЖА УКАЗАНИЯ ЗА СИНТЕЗА НА ПРОТЕИНИ.

КАКВО Е ГЕН?

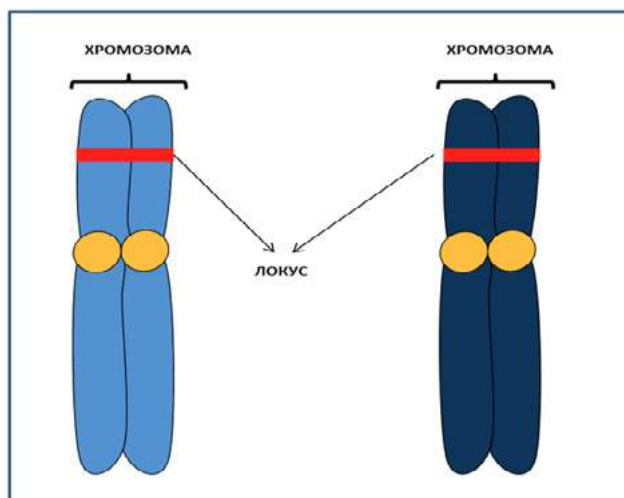
Най-малката ДНК последователност, която може да кодира протеин (или клетъчна функция) се нарича ген. Той може да бъде сравнен с думите, съставени от букви (нуклеотиди) и разположени в книгата (геномна ДНК). Човекът притежава около 20, 000 гена, кодирани в ДНК последователност (Фигура 3).



Фигура 3. Генът е най-малката ДНК последователност, която може да кодира протеин

ЛОКУС И АЛЕЛ

Локусът е неповторимото, единствено местоположение на гена в хромозомата или позицията на гена в ДНК последователността. С други думи, мястото, където се намира думата (гена) в книгата (геномната ДНК) (Фигура 4).



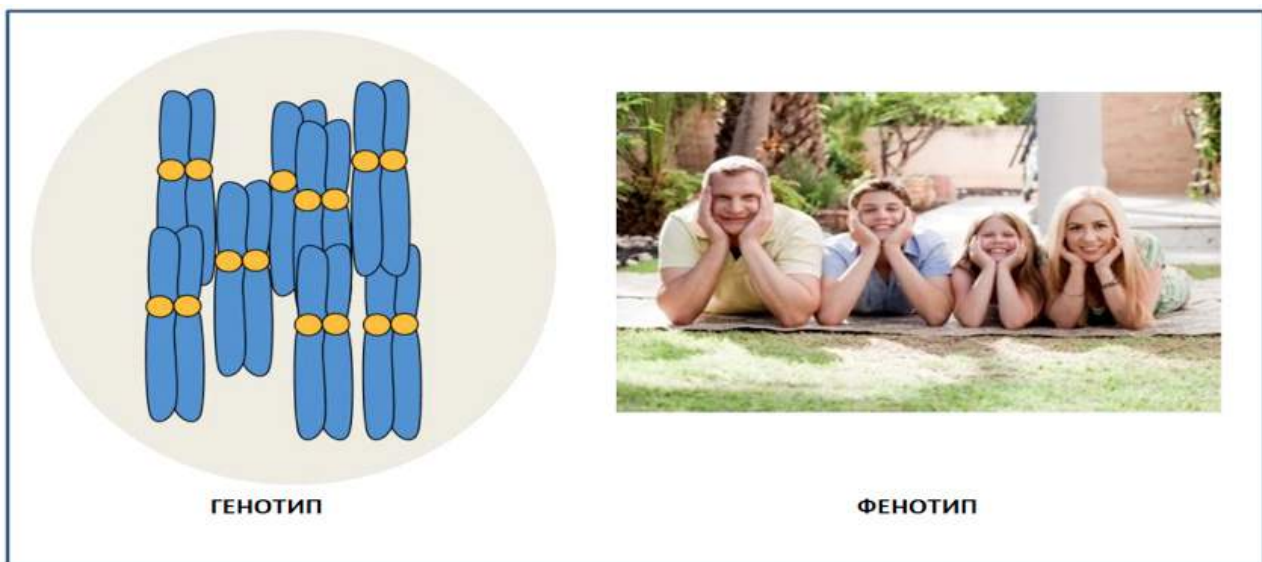
Фигура 4. Локусът е уникалното, единствено местоположение на гена в хромозомата или позицията на гена в цялата ДНК последователност. С други думи, къде се намира думата (гена) в книгата (геномна ДНК).

ГЕНОТИП

Генотипът е генетичния фонд на организма; т.е. всички налични алели в индивидуалната последователност на ДНК.

ФЕНОТИП

Фенотипът е външното, физическо проявление на организма. Фенотипът е резултат от експресията на генотипа, т.е. това са физическите му характеристики, начините, по които външно ще изглежда той, ще се държи или ще реагира на околната среда (Фигура 5).



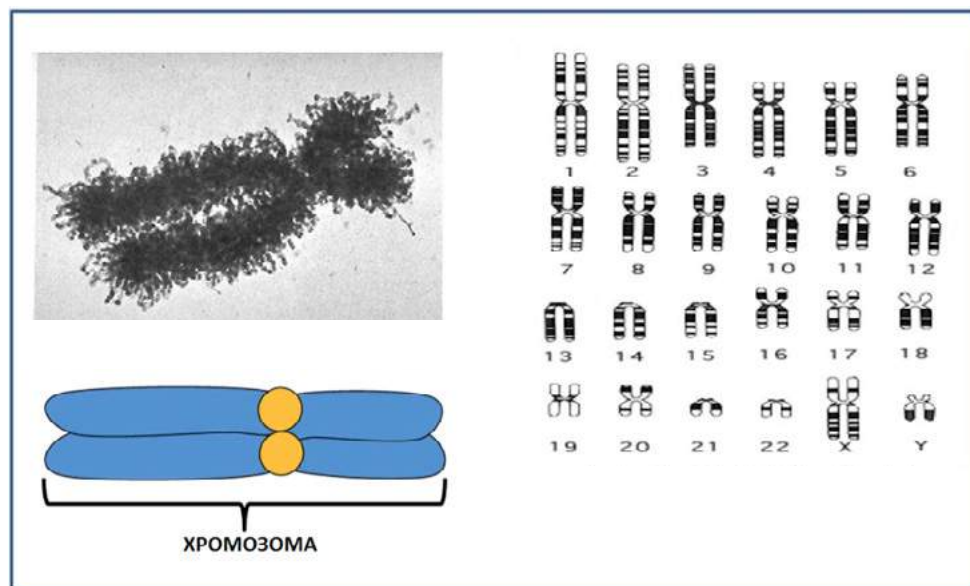
Фигура 5. Генотип и фенотип.

Кредити: http://www.freedigitalphotos.net/images/view_photog.php?photogid=2125

Някои признаци или специфични симптоми на заболяване се предизвикват от промени в един и същ ген. Някои по-сложни черти като цвят на косата и артериална хипертония се кодират от промени в много гени, които си взаимодействат.

КАК Е ОРГАНИЗИРАНА ДНК?

ДНК е организирана в хромозомите като пакети генетичната информация. Намира се в ядрото на клетката. Всеки човек има 23 чифта хромозоми (общо 46 хромозоми), 23 от които се наследяват от бащиния сперматозоид и 23 - от майчината яйцеклетка. Тези хромозоми съдържат много гени, които определят характеристиката на всеки индивид.



Фигура 6. Хромозомите съдържат много гени, които определят индивидуалните характеристики.

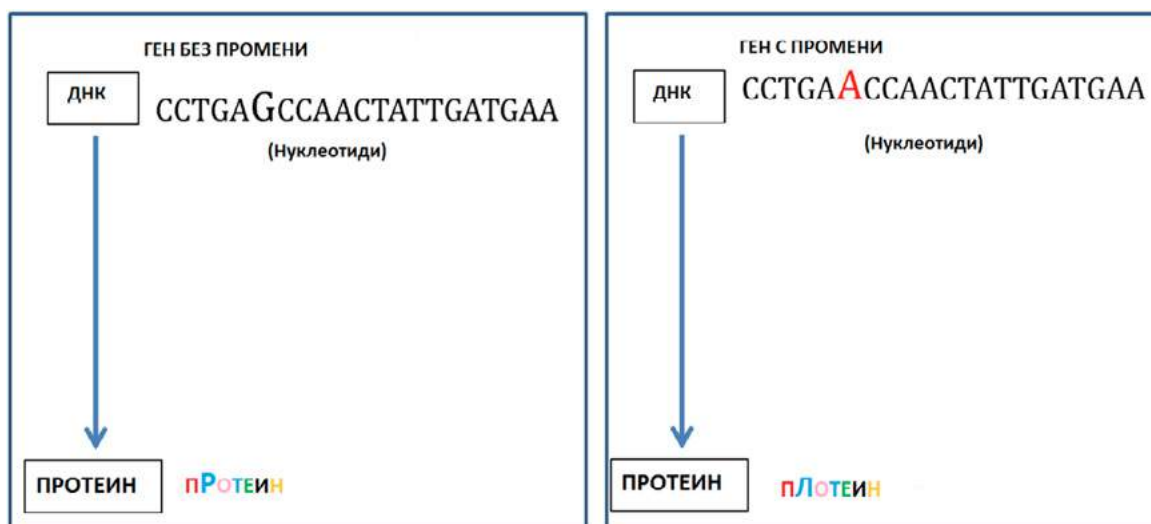
Кредити: - <http://crpc.org/content/m15083/lastest/>

- <http://www.iisr.ac.in/infocell/dirmov3/science.html>

Две от 46-те хромозоми определят пола на всеки индивид, XX за жените, XY за мъжете. Те се наричат полови хромозоми. Останалите 44 хромозоми се наричат автозоми (Фигура 6).

КАКВО ОЗНАЧАВА МУТАЦИЯ?

Мутацията е трайно настъпила промяна в ДНК последователността или гена, която води до промени в структурата или функцията на кодируания протеин (Фигура 7).

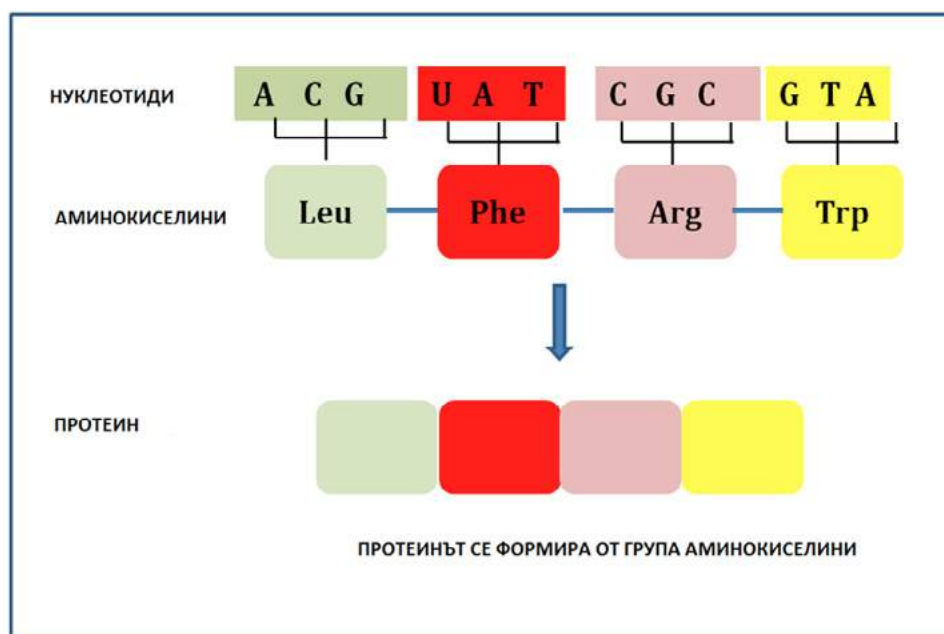


Фигура 7. Мутацията е стабилна промяна в ДНК последователността или гена.

КАКВО Е ПРОТЕИН?

Протеините са важен клас молекули, които се установяват във всички живи клетки и са изградени от аминокиселинни вериги. Аминокиселинната последователност на протеина отговаря на ДНК последователността на гена, който го кодира. Протеините могат да имат различни функции в клетките на нашето тяло: ензими, транспортни молекули, хормони, структурни или мембранни протеини.

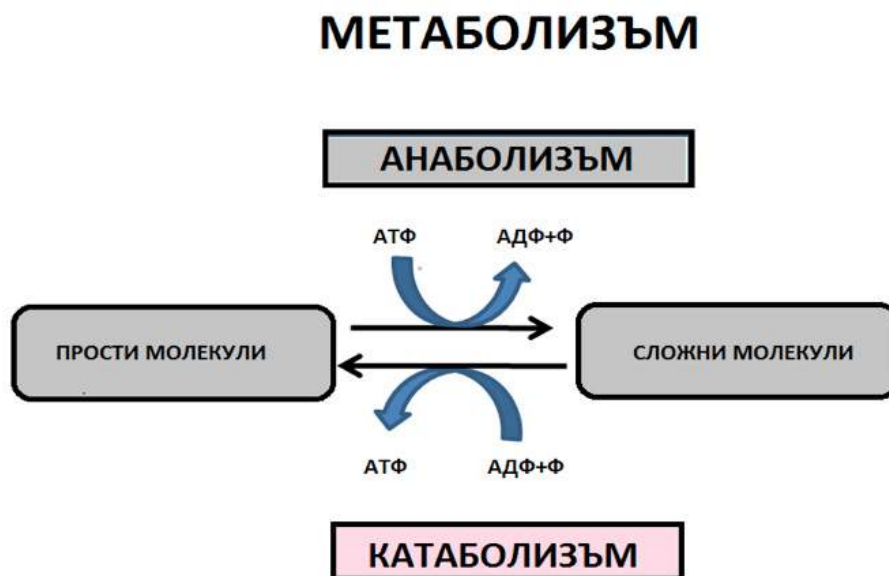
Наличието на мутация или промяна в последователността на гена, който кодира протеина има няколко последствия. Първото е да не се произвежда протеина, а второто - формата на протеина да е така изменена, че това да променя или да намалява функцията на протеина (Фигура 8).



Фигура 8. Протеинът е важен клас молекули, който се установява при всички живи клетки и е съставен от аминокиселини.

КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА МЕТАБОЛИЗМА?

Метаболизмът е сбор от ензимни реакции, които се извършват в клетките на живите организми, за да поддържат живота (раждане, растеж, репродукция, поддържането на телесните структури или взаимодействие с околната среда). Тези реакции могат да бъдат катаболни, когато служат за разграждане (лиза, хидролиза, разграждане) на големи молекули или анаболни, когато изграждат молекули и клетъчни компоненти. Всички тези реакции се извършват от набор протеини, наречени ензими. Други протеини, наречени транспортери се използват за транспортирането на клетъчни компоненти през мембраната на клетката. Тези катаболни или анаболни метаболитни реакции се провеждат в строго определена последователност на метаболитните пътища. Всеки компонент се синтезира по свой собствен метаболитен път и се разгражда от ензими в друг метаболитен път (Фигура 9).



Фигура 9. Метаболизмът представлява последователност от ензимни реакции, които се осъществяват във всички живи организми, за да поддържат живота.

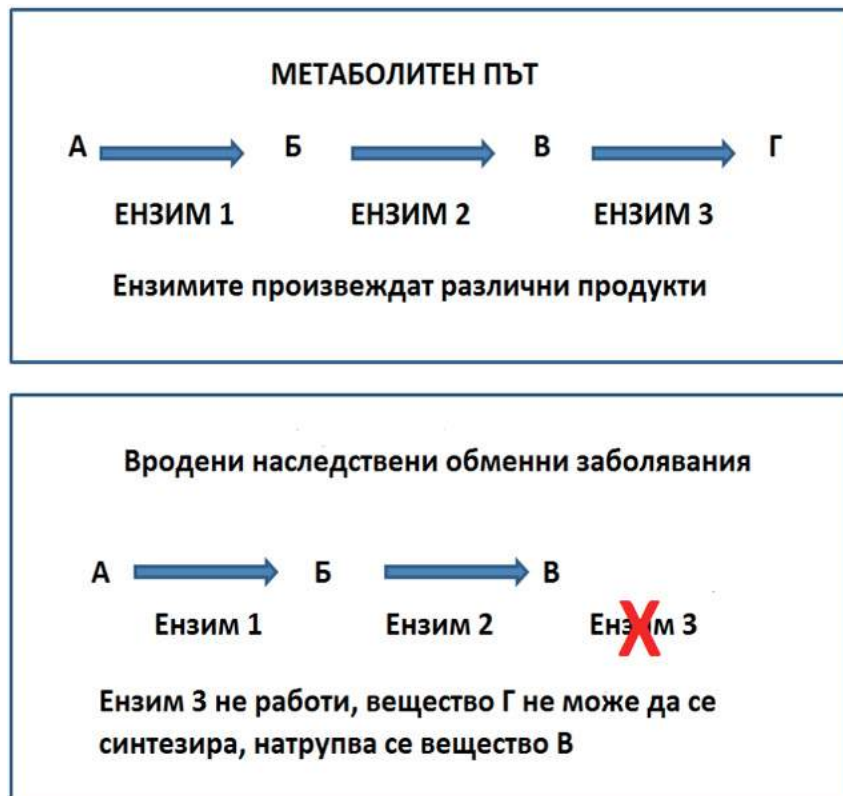
КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВАТ ВРОДЕНИТЕ МЕТАБОЛИТНИ БОЛЕСТИ (ВМБ)?

ВМБ са голяма група заболявания с ниска популационна честота. Счита се, че те са **РЕДКИ** и тъй като много малко се знае за тях се наричат **БОЛЕСТИ СИРАЦИ**. Те се причиняват от **мутации** в ДНК, които кодират “модифицирани” протеини с нарушена функция. Тези нефункциониращи протеини увреждат от своя страна функцията на клетките и вътрешните органи.

КАКВО СЕ СЛУЧВА, КОГАТО ЧОВЕК Е БОЛЕН ОТ ВРОДЕНО МЕТАБОЛИТНО ЗАБОЛЯВАНЕ?

Клетките функционират неправилно при нарушения в катаболните и анаболните пътища. Понякога веществата, които не могат да се разградят в катаболния път се натрупват в клетките и проявяват остра или хронична токсичност. От друга страна нарушенията в анаболните пътища при вродените метаболитни болести водят до неправилна синтеза на протеин. Това означава, че той липсва, когато е необходим за изграждането на клетката, или за да изпълни определена функция. Освен това метаболитните пътища могат да бъдат нарушени, когато се синтезира нефункциониращ протеин с транспортна функция. Това води до невъзможност на транспортираната молекула да премине през мембраната, което води до натрупването ѝ в клетката.

Всеки дефект води до различно метаболитно заболяване, което причинява различни клинични симптоми (Фигура 10).



Фигура 10. Вродени наследствени обменни заболявания.

КАКВО ОЗНАЧАВА НАСЛЕДСТВЕНОСТ?

Наследствените признаци са генетично детерминирани. Наследственост е предаването на информацията в гените или в ДНК на поколенията. Всеки от нас носи по две копия от всеки ген, които се наричат **алели**. Едното от тях носи генетичната информация на майката, а другото - на бащата. Заедно тези две генни копия произвеждат два алела, единият от майката, а другият от бащата. Когато и двата алела са идентични се казва, че индивидът е **хомозигот** за този алел, а ако се различават, че тя/той е **хетерозигот** за този алел.

КАКВИ СА РАЗЛИЧНИТЕ ТИПОВЕ НАСЛЕДСТВЕНОСТ?

От нашите 23 чифта човешки хромозоми, 22 са **автозоми** и един чифт са **полови хромозоми** - XX за жените и XY за мъжете. Унаследяването може да бъде автозомно, ако генът, който кодира даден признак е разположен на автозомните хромозоми (неполовите хромозоми). Признакът, който е кодиран от ген на X-хромозомата ще се унаследи X-свързано. Наследствеността може да бъде **майчина или митохондриална**, когато генът се намира в ДНК на митохондриите, наречена митохондриална ДНК. Този тип на унаследяване е много рядък и специален.

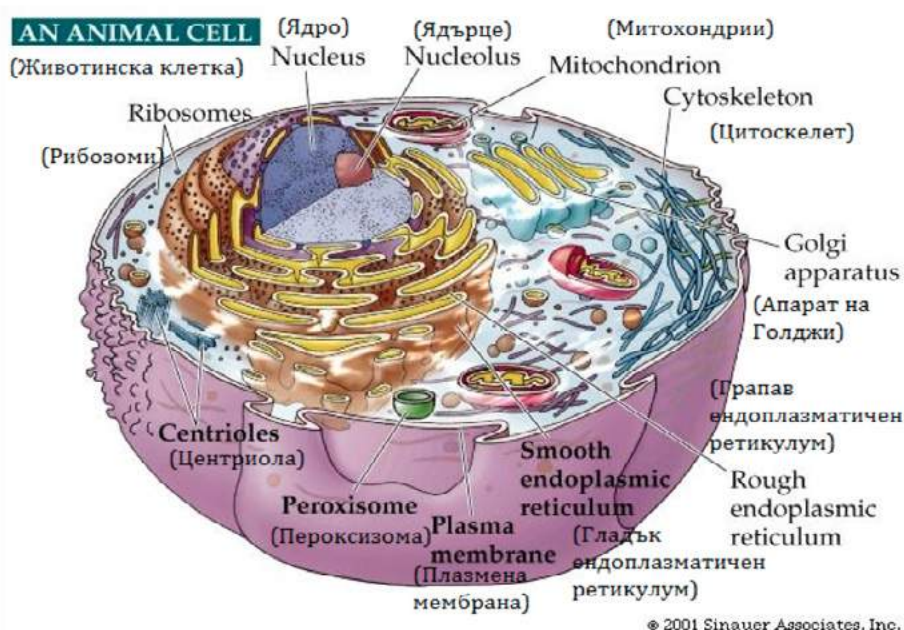
В зависимост от експресията на признака в човека или в семейството признакът или болестта могат да бъдат **доминантни** или **рецесивни**. Доминантните признаци или болести се проявяват, когато единият от родителите е носител на мутацията на причиняващия ген. При рецесивен признак или заболяване, двете копия на алела на засегнатия човек трябва да носят мутация или патогенна промяна. При рецесивните признаци и заболявания и двамата родители са носители. Единият променен ген се унаследява от майката, а другият от бащата.

КАКВО Е КЛЕТКА?

Клетката е най-малката единица, която изгражда организмите. Има два вида клетки: прокариоти (като бактериалните клетки) и еукариотни клетки (като човешките клетки).

КАКЪВ Е СТРОЕЖА НА КЛЕТКАТА?

- **Клетъчна (плазмена) мембрана:** стена, която обгражда клетката и контролира вноса и износа на вещества, навън и навътре в клетката.
- **Цитоплазма:** субстанция в клетката, съдържаща различни клетъчни вещества и органели.
- **Ендоплазматичен ретикулум:** мрежа от тубули в клетката, където се синтезират комплексни молекули и се извършват други биохимични реакции.
- **Апарат на Голджи:** Органели, където се изграждат протеините. Апаратът на Голджи е също с тубулна структура и е свързан с ендоплазматичния ретикулум.
- **Лизозома:** Това е смилаща клетъчна органела.
- **Микротубули:** малки тръбички, които поддържат формата на клетката.
- **Митохондрии:** Органели, отговорни за енергийната синтеза, често наричани “клетъчни централи”.
- **Ядрена мембрана:** Мембрана във вътрешността на клетката, която обгражда ядрото.
- **Ядро:** Органела, съдържаща генетичен материал (ДНК).
- **Хромозоми:** Организираните пакети от ДНК, която се намира в ядрото на клетката. Хората имат 23 чифта хромозоми.
- **Рибозоми:** клетъчна частичка, съставена от РНК и протеин, където се извършва синтеза на протеините (Фигура 11).

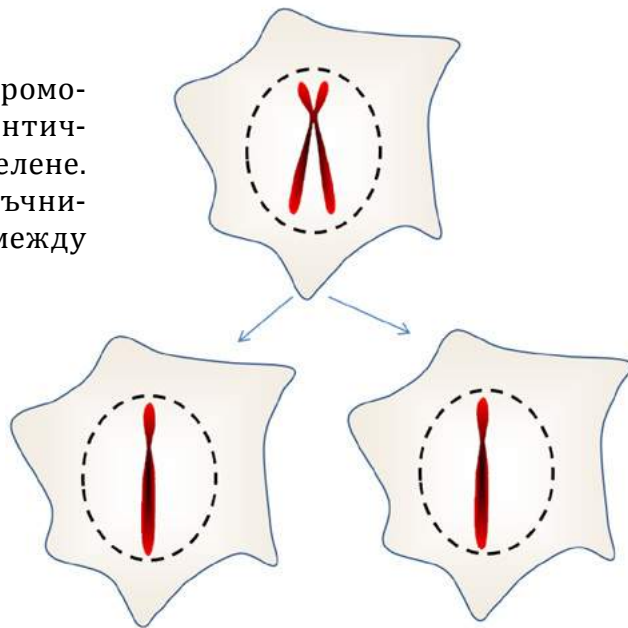


Фигура 11. Строеж на клетката

© 2001 Sinauer Associates, Inc.

КАКВО Е МИТОЗА?

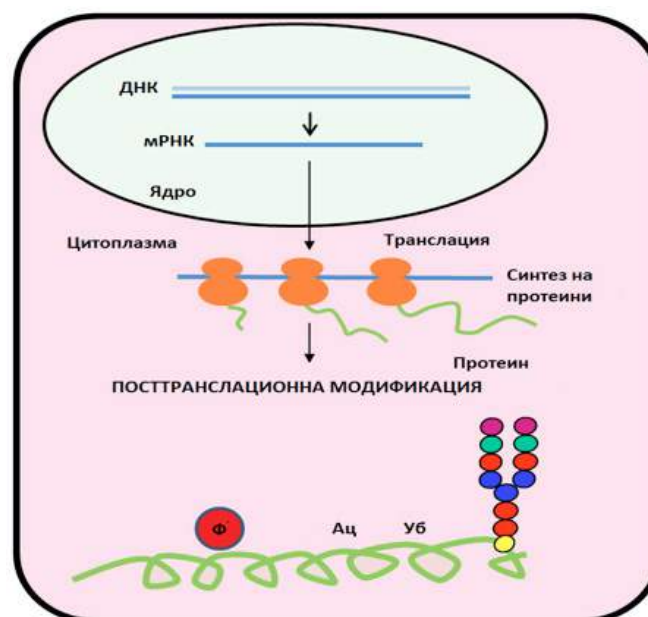
Митозата е клетъчен процес, при който хромозомите се разделят и се получават две идентични ядра в подготовката на клетъчното делене. Следва равномерно разпределяне на клетъчните ядра и другите клетъчни компоненти между двете дъщерни клетки (Фигура 12).



Фигура 12. Митозата е клетъчен процес, при който се репликират хромозомите и се продуцират две идентични ядра в подготовка за клетъчното делене.

КАКВО ОЗНАЧАВА ПОСТРАНСЛАЦИОННА МОДИФИКАЦИЯ?

Посттранслационната модификация включва процеси, които играят ключова роля в регулирането на клетъчните цикли като: **фосфорилиране** (трансфер на фосфатни групи от АТФ до определени райони на протеина), **гликозилиране** (добавяне на захари към протеините и липидите), **убиквитиниране** (добавяне на убиквитин, малък протеин към друг протеин, който ще бъде разграден) и други (Фигура 13).



Фигура 13. Посттранслационна модификация

Глава 2.ГЕНЕТИЧНИ ОСНОВИ НА CDG

Автори: Селия Перес Церда и Белен Перес Гозалес (Диагностичен център за молекулни болести, Център по молекулярна биология, ЦИБЕРЕР, Автономен университет, Мадрид, Испания).

Преводач и Рецензент: Д-р Ванеса Ферейра (Португалска асоциация за вродени дефекти на гликозилиране и други редки болести) и Д-р Мария Антония Виласека, (Гия Метаболика, Болница Сант Хуан де Део, Барселона, Испания).



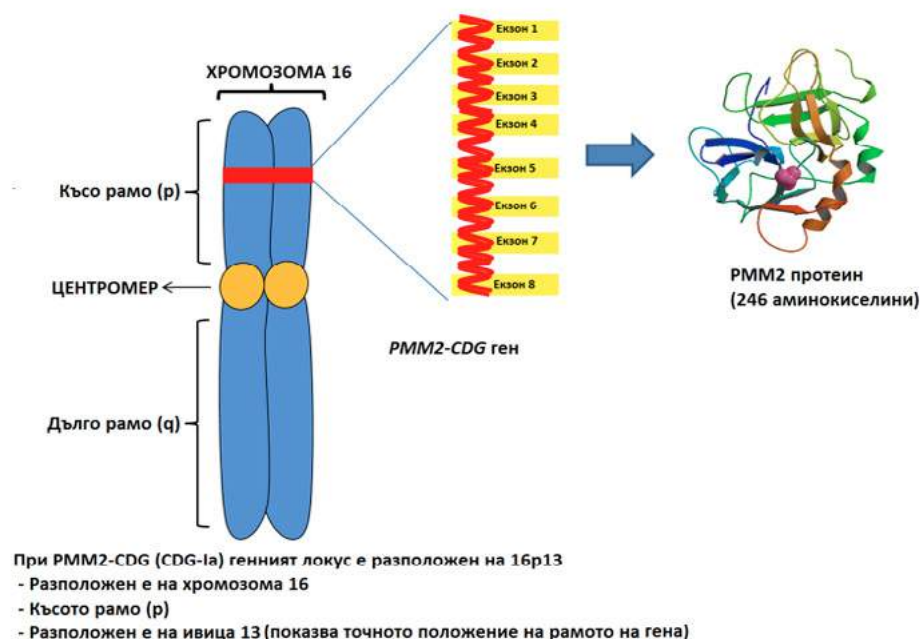
КРЕДИТИ: http://www.freedigitalphotos.net/images/view_photog.php?photogid=1449

КОИ ГЕНИ СА ЗАСЕГНАТИ ПРИ ВРОДЕНИТЕ ДЕФЕКТИ НА ГЛИКОЗИЛИРАНЕ (CDG)?

CDG е наскоро открита група от редки заболявания и броят на пациентите не е голям. Въпреки това, вече са установени повече от 50 различни метаболитни дефекти, които засягат гликозилирането (Jaeken and Matthijs, 2009). Седемнадесет от тях се дължат на дефекти в пътя на N-гликозилирането на протеини (Haeuptle and Hermetists, 2009), единадесет - в биосинтезата на различни типове O-гликани. Деветнадесет комбинирани дефекти са причинени от дефекти на N- и O-гликозилирането или други пътища, свързани с гликозилирането, включително дефекти COG комплекса, който включва различни субединици (Zeevaert et al 2008). Тези деветнадесет включват също дефектите в синтеза на долихол-фосфат (Denecke et al, 2009) и ATP6V0A2-CDG, който фенотипно се изявява като кутис лакса тип II. Известни са и други дефекти в ATP6V0A2-CDG, като синдрома на Barsy (Morava et al 2009). Има и три описани генетични дефекти в синтеза на гликофинголипидите. Подробна информация за тях може да намерите в уебсайта <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>. За да имате достъп до тази информация можете да използвате OMIM номер, който кореспондира на всеки от дефектите. Информация за CDG има и на уебсайта на CDG - www.genetests.org.

Първото клинично описание на вродените дефекти на гликозилирането е направено от Проф. д-р Як Якен през 1980 г. (Jaeken et al, 1980), а ензимният и генетичният дефект са описани едва по-късно, в началото на 90-те години. (Van Schaftingen et al, 1995).

Най-честият тип на CDG е PMM2-CDG (CDG-Ia), причинен от мутации на ген PMM2, кодиращ фосфоманомутаза – ензим, отговорен за превръщането на маноза-6-Р в маноза-1-Р. Дефицитът на фосфоманомутаза води до намалена продукция на ГДФ маноза и Дол-Ф-маноза, като и двете манози са донори в биосинтезата на захарната верига, която се свързва с протеина. PMM2 генът е разположен на хромозома 16q13. По настоящем приблизително 800 пациенти с PMM2-CDG (CDG-Ia) са идентифицирани в света. Описани са 112 различни мутации на PMM2 гена, които причиняват CDG-I (https://portal.biobase-international.com/hgmd/pro/geneseach.php) (Haeuptle and Hennet, 2009)(Фигура 1



Фигура 14. PMM2 генът е локализиран на хромозома 16q13.

Най-честите, описани до настоящия момент мутации, които представляват близо 88 % от мутантните алели са p.R141H и p.F119L. Те вероятно произхождат от Северна Европа (Bjursell et al, 1998). Повечето хора с PMM2-CDG са двойни хетерозиготи за две различни мутации. Интересен факт е, че хомозиготност за p.R141H или друга тежка инактивираща мутация никога не е била установявана досега, което подкрепя хипотезата, че комбинирането на две летални мутации е летално ин уtero или с други думи фетусът не може да бъде роден (Schollen et al. 2000).

Анализът показва, че при 66 пациенти с PMM2-CDG (CDG-Ia), от 58 семейства с португалски и испански произход, са били идентифицирани 30 различни мутации (Briones et al, 2002), (Perez Bet al, 2011). Най-честата мутация в Европа, Северна Африка, Западна, Централна и Южна Азия, както и при други кавказки популации е p.R141H с честота от 20.6 %. Трябва да се отбележи, че в серийни европейски проучвания същата мутация представлява от 35 до 43 % от алелите на заболяването. Следващите по честота мутации са p.D65Y (честота 10.3 %) и p.T237M (честота 7.6 %). Мутациите p.F119L и p.E139K са най-често срещани при пациенти от Скандинавските страни и Франция и досега не са били установени при други народи. Тринадесет от 30 идентифицирани мутации са били докладвани само при Иберийски пациенти с PMM2-CDG (CDG-Ia). Най-честият генотип при тях е [p.R141H]/[p.T237M].

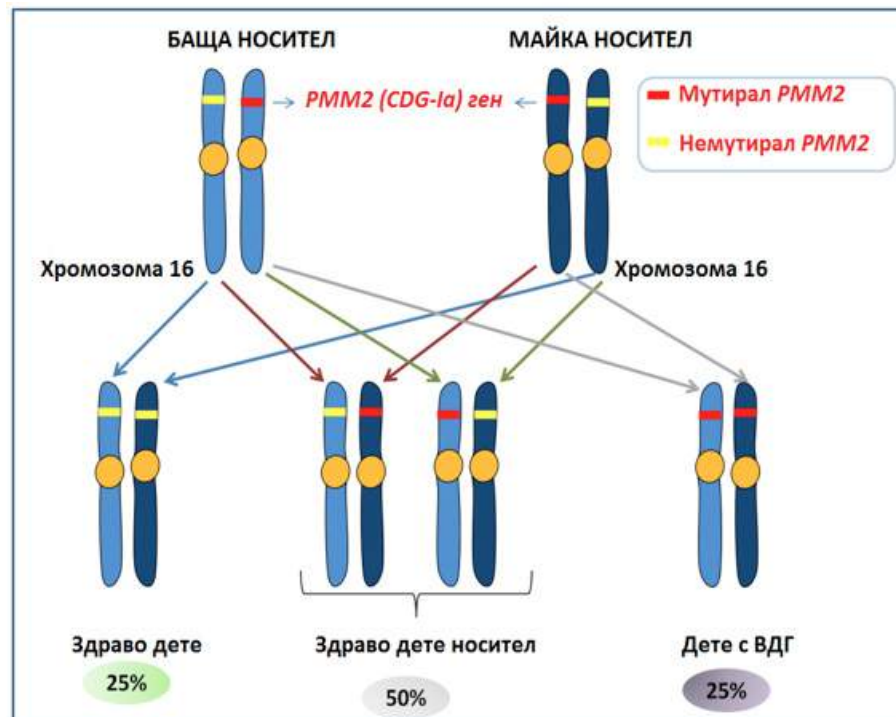
КАКВО Е ПРЕДИМСТВОТО ДА ЗНАЕТЕ, КОИ СА ГЕНИТЕ, ОТГОВОРНИ ЗА CDG?

PMM2-CDG (CDG-Ia) е най-честият тип на CDG, но има още най-малко 50 различни заболявания или типове, които се дължат на дефекти в протеиновото и/или липидното гликозилиране. При много малък брой типове има специфично лечение, така че дори и дефекта да е познат, това няма да доведе до промяна в симптоматичното лечение. Познаването обаче на типа дефект или засегнатия ген при пробанда води до по-информативно генетично консултиране. Специфичните гени или мутации трябва да бъдат идентифицирани преди провеждането на пренатална диагноза. При някои пациенти, диагнозата CDG е поставена само въз основа на патологичния резултат от гликоанализа на серумния трансферин. Тези индивиди са с диагноза CDG-X, докато се установи генетичната основа на заболяването им.

Научната общност, включваща лекари, биохимици, биолози, генетици полагат огромни усилията, за да характеризират тези неизвестни генетични дефекти като изучават ДНК на пациентите със секвениращи техники на целия геном или чрез региони, отговарящи за кодирането на екзони, т.нар. екзомно секвениране.

КАКВА Е РОЛЯТА НА ГЕНЕТИЧНИЯ КОНСУЛТАНТ?

Генетичният консултант е важен член на медицинския отбор, който се грижи за пациентите и семейства в риск или засегнати от генетични заболявания като CDG. Консултантът дава съвети за рисковете от поява на заболяването, възможностите за пренатална диагноза, както и различните техники за асистирана репродукция.



Фигура 15. По-голямата част от вродените дефекти на гликозилиране са автозомно-рецесивни, т.е. родителите са здрави носители и риска да имат засегнато от заболяването дете е 25% за всяка бременност.

Генетичните консултанти информират семействата, че по-голямата част от CDG са с автозомно-рецесивно унаследване. Това означава, че родителите са здрави носители на заболяването и съществува риск от 25 % да имат болно дете за всяка следваща бременност. Генетичната пренатална диагноза определя дали фетусът е или не е засегнат от специфично генетично заболяване.

Генетичното изследване на семейството е от първостепенно значение, защото позволява валидиране на генетичната информация.

Много е важно да се познава мутацията на засегнатия индивид и родителите още преди да е настъпила следващата бременност, за да има достатъчно време за вземане на решение.

При известна мутацията може да се направи пренатална диагноза чрез изследване на клетки от фетуса или предимплантационна генетична диагноза, чрез анализ на ембриона и да се имплантира само този, който не е носител на мутацията.

КАК ДА ПОЛОЖИТЕ НАЙ-ДОБРИТЕ МЕДИЦИНСКИ ГРИЖИ ЗА ПАЦИЕНТА С CDG И НЕГОВОТО СЕМЕЙСТВО?

Когато имате пациент със съмнение за CDG трябва да направите следните изследвания:

- Снемане на анамнеза от родителите, която включва анамнеза на заболяването и семейна анамнеза.
- Медицински преглед: тегло, ръст, индекс на телесна маса и жизнени показатели.
- Необходимо е да се проведат изследвания на чернодробната и бъбречната функция, невроизобразяващи и генетични изследвания.

Медицинският екип трябва да даде информация на семейството за естествения ход на заболяването, лечението и прогнозата.

КАК НОВИТЕ ТЕХНОЛОГИИТЕ ЩЕ ПОМОГНАТ ЗА ОТКРИВАНЕТО НА НОВИТЕ ГЕНИ?

В зависимост от модела на гликозилиране на сialотрансферина, CDG (CDG) се класифицира на тип I и II, но само въз основа на него не може да се идентифицира точния генетичен дефект. Всъщност, да се установи засегнатия ген е много сложна задача, тъй като е известно, че повече от 300 гена участват в гликозилирането, а досега са открити само около 20 % от тях.

Биохимията на всеки един генен продукт спомага за разбирането на клетъчната биология и за намирането на нови терапевтични решения, (Kuhlenbaumer и сътр. 2011), но отстъпва все повече място на SNP arrays и геномното секвениране, което става по-информативно и по-евтино.

До голяма степен перспективите пред CDG се определят от сътрудничеството между лекарите, учените и пациентите.

ЗНАЕМ ЛИ ДАЛИ CDG СА ПО-ЧЕСТИ В ЕВРОПА В СРАВНЕНИЕ С ДРУГИТЕ КОНТИНЕНТИ?

CDG са наскоро открита бързо нарастваща група генетични заболявания. През 90-те години започна идентифицирането на многобройни генетични дефекти, които засягат гликозилирането и се увеличи броят на откритите пациенти. В Европа, благодарение на усилията и отдадеността на Проф. Д-р Як Якен и Професор Герт Матайс, се осъществиха два важни Европейски проекта: EUROGLYCAN и EUROGLYCANET, финансирани от Европейската комисия от 2000 до 2009 г. Двата проекта стимулираха ранната диагноза на CDG, като предложиха диагностични инструменти за скрининг и за експертен анализ, увеличиха информираността за заболяването. В края на 2009 г., мрежата включваше 29 участници от клинични и лабораторни центрове на 17 страни. Бяха създадени референтни лаборатории в Европейските центрове.



Географско представяне на мрежата EUROGLYCANET

ФИГУРА 16. EUROGLYCANET: ЕВРОПЕЙСКА МРЕЖА ФОКУСИРАНА ВЪРХУ ВРОДЕНИТЕ ДЕФЕКТИ НА ГЛИКОЗИЛИРАНЕ " (EUR J HUM GENET 13(4): 395-7).

В същото време, EUROGLYCAN и EUROGLYCANET интегрираха научните търсения в тази област и работиха съвместно за развитието на терапия за CDG и свързаните с тях заболявания (Фигура 16).

Крайната цел на проектите беше необходимостта да бъде поставена точна диагноза на CDG, да бъдат опознати повече ензимни дефекти, които участват в гликозилирането и да се разширят методите за лечение на CDG.

В САЩ също бяха създадени клинични и изследователски групи за ранната диагноза и лечение на пациентите с CDG, които си сътрудничиха с Европейските групи. По този начин проектите допринесоха за ранната диагноза на много пациенти и може би това е основната причина за по-големия брой на пациентите с CDG от Европа. Факт е, че PMM2-CDG е панетническо заболяване и се среща на всички континенти

БИБЛИОГРАФИЯ:

Bjursell C, Wahlstrom J, Berg K, Stibler H, Kristiansson B, Matthijs G, Martinsson T. 1998. Detailed mapping of the phosphomannomutase 2 (PMM2) gene and mutation detection enable improved analysis for Scandinavian CDG type I families. *Eur J Hum Genet* 6(6):603-11.

Briones P, Vilaseca MA, Schollen E, Ferrer I, Maties M, Busquets C, Artuch R, Gort L, Marco M, van Schaftingen E and others. 2002. Biochemical and molecular studies in 26 Spanish patients with congenital disorder of glycosylation type Ia. *J Inher Metab Dis* 25(8):635-46.

Denecke, J. and Kranz, C. (2009) Hypoglycosylation due to dolichol metabolism defects. *Biochim Biophys Acta*, 1792, 888-895.

Jaeken, J et al. Familial psychomotor retardation with markedly fluctuating serum proteins, FSH and GH levels, partial TBG-deficiency, increased serum arylsulphatase A and increased CSF protein: a new syndrome? *Pediatric research* 14:179 (1980).

Jaeken J et al. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type II: a deficiency in Golgi localised N-acetyl-glucosaminyltransferase II. *Arch Dis Child* 71:123-127 (1994).

Jaeken, J. and Matthijs, G. (2009) From glycosylation to glycosylation diseases. *Biochim Biophys Acta*, 1792, 823.

Haupt, M.A. and Hennot, T. (2009) Congenital disorders of glycosylation: an update on defects affecting the biosynthesis of dolichol-linked oligosaccharides. *Hum Mutat*, 30, 1628-1641

Morava, E., Guillard, M., Lefeber, D.J. and Wevers, R.A. (2009) Autosomal recessive cutis laxa syndrome revisited. *Eur J Hum Genet*, 17, 1099-1110 32.

Pérez B., P. Briones, D. Quelhas, R. Artuch, A.I. Vega, E. Quintana, L. Gort, M.J. Ecar, G. Matthijs, M. Ugarte, and C. Pérez-Cerdá. 2011. The Molecular Landscape of Phosphomannomutase Deficiency in Iberian Peninsula: Identification of 15 Population-Specific Mutations. *J Inher Metab Dis On Line* DOI: 10.1007/8904_2011_26.

Quelhas D, Quental R, Vilarinho L, Amorim A, Azevedo L. 2007. Congenital disorder of glycosylation type Ia: searching for the origin of common mutations in PMM2. *Ann Hum Genet* 71 (Pt 3): 348-53. Schollen E, Kjaergaard S, Legius E, Schwartz M, Matthijs G. 2000. Lack of HardyWeinberg equilibrium for the most prevalent PMM2 mutation in CDG-Ia (congenital disorders of glycosylation type Ia). *Eur J Hum Genet* 8(5):367-71.

Van Schaftingen E and Jaeken J. Phosphomannomutase deficiency is the cause of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *FEBS letter* 377:318-320 (1995).

Zeevaert, R., Foulquier, F., Jaeken, J. and Matthijs, G. (2008) Deficiencies in subunits of the Conserved Oligomeric Golgi (COG) complex define a novel group of Congenital Disorders of Glycosylation. *Mol Genet Metab*, 93, 15-21.

Глава 3. PMM-CDG (CDG-1A): КЛИНИЧНИ СИМПТОМИ И ЛЕЧЕНИЕ НА PMM2-CDG

Автори и илюстрации: Д-р Ванеса Ферейра (Португалска асоциация за CDG и други редки заболявания).

Преводач и рецензент: Д-р Мария Антония Виласека, (Гия Метаболика, Болница Сант Хуан де Део, Барселона, Испания).



КРЕДИТИ: Suat Eman / FreeDigitalPhotos.net

ВЪГЛЕХИДРАТИ, ПОЛИЗАХАРИДИ ИЛИ ЗАХАРИ

Химическата формула на всяка захар е $C_m(H_2O)_n$. Въгледхидратите са основният източник на енергия (>56 %), а останалото е от протеини и мазнини.

Процесът, при който гликозилиращите въгледхидрати (известни също като захариди или захари) се прикрепват към протеините, липидите или други органични молекули на специфични места в клетката се нарича гликозилиране. Стотици ензимни стъпки участват в пътя на гликозилирането.

В природата гликозилираният протеин се състои от комплексни въгледхидрати прикрепени към протеиновата структура (Фигура 17).

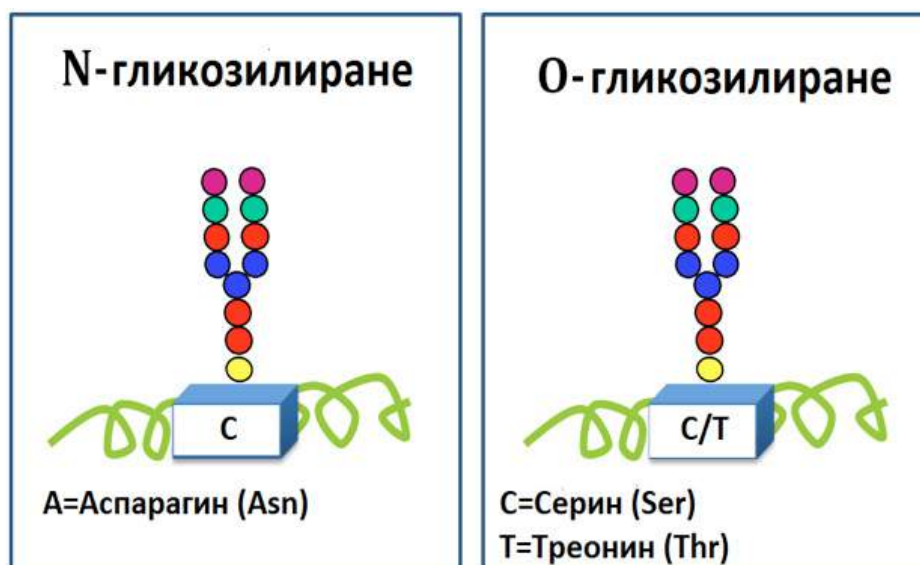


ФИГУРА 17. ЗАХАРИТЕ ИМАТ СТРУКТУРНА (ГЛЮКОЗА) ИЛИ ЕНЕРГЕТИЧНА ФУНКЦИЯ (ЗАХАРОЗА).

ТИПОВЕ ГЛИКОЗИЛИРАНЕ

В зависимост от начина, по който въгледхидратите или захарите се прикрепват към протеините се различават N- и O-гликозилиране. N-свързаните олигозахариди винаги се свързват с аминокиселината аспарагин (ASN) от полипептидната верига.

При O-гликозилирането гликанът или монозахаридът се прикрепва към аминокиселините серин или треонин на таргетните протеини (Фигура 18).

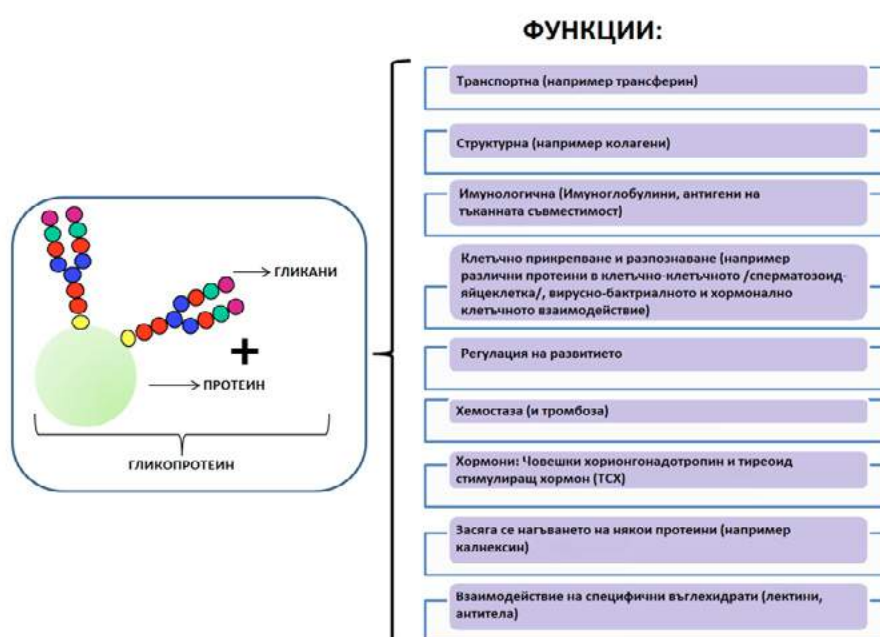


ФИГУРА 18. ПРОТЕИНОВОТО ГЛИКОЗИЛИРАНЕ БИВА ДВА ТИПА: N- И O-ГЛИКОЗИЛИРАНЕ.

ЗАЩО Е ВАЖНО ГЛИКОЗИЛИРАНЕТО?

Правилното извършване на трансфера на гликаните - захарните вериги, към протеините и липидите, е от първостепенно значение за тяхната биологична функция, тъй като те играят ролята на биологични сигнали за клетъчно-клетъчната комуникация, вътреклетъчното сигнализиране, нагъването или насочването на протеините.

Не е странно, че нарушенията на механиката на гликозилиране водят до тежки и мултисистемни заболявания, като се има предвид значението на гликозилирането за всички жизненни процеси (Фигура 19).



ФИГУРА 19. ГЛИКОПРОТЕИНИТЕ И ТЕХНИТЕ ОСНОВНИ ФУНКЦИИ (АДАПТИРАНО ОТ GUIA METABOLICA)

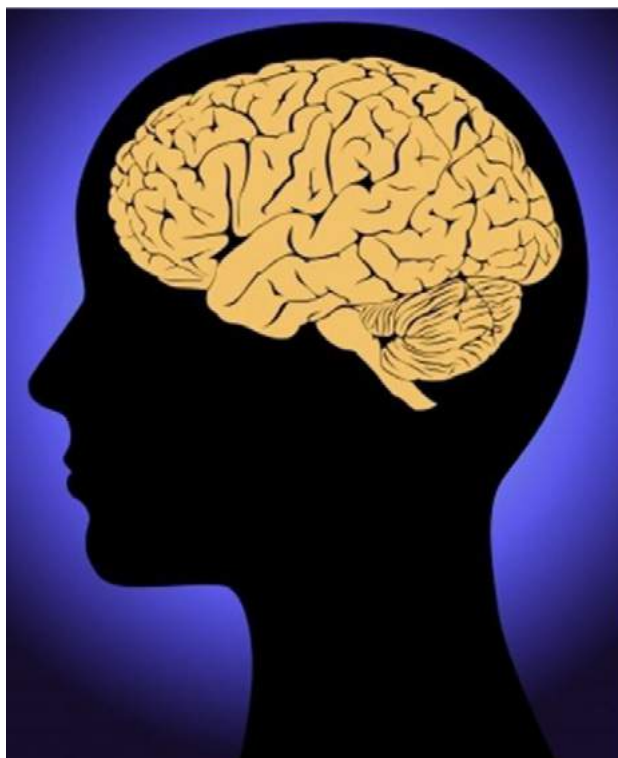
КОЛКО СЛУЧАЯ С CDG СА ИЗВЕСТНИ В ЦЯЛ СВЯТ?

Автор: Проф. д-р Як Якен дм (Център за метаболитни болести, Католически университет, Льовен, Белгия)

Не разполагаме с напълно точни данни, но публикуваните до момента случаи с дефекти на N-гликозилирането са около 600. Има и много докладвани случаи с дефекти на O-гликозилирането (множествени екзостози, синдром на Walker-Warburg, мускул-око-мозък синдром). Предполагам, че общата минимална честота на всички генотипизирани и все още неизвестни дефекти е 1:5000.

Глава 3.1. НЕВРОЛОГИЧНИ СИМПТОМИ

Автор: Проф. д-р Як Якен дм (Център за метаболитни болести, Католически университет, Льовен, Белгия)



КРЕДИТИ: http://www.freedigitalphotos.net/images/view_photog.php?photogid=2038

АТАКСИЯ

- Атаксията е симптом, изразяващ се в липса на равновесие и координация на волевите движения. Тя е неспецифична клинична проява на увреда в централната нервна система, най-често в малкия мозък. Няма специфично лечение. Прилагат се механични помощни средства като патерици или други помощни технически средства. С ноапредване на заболяването не се очаква подобрене на атаксията.

ГЪРЧОВЕ

- Каква е разликата между **гърчове и епилепсия**? Гърчове (или конвулсии) представляват неконтролирани (неволеви) движения, които са симптоми на епилепсията. При някои видове епилепсия няма гърчове, а само загуба на съзнание.

- Помага ли кетогенната диета за лечението на пациенти с CDG, които имат епилепсия?

Кетогенната диета е трудна за изпълнение. Тя може да бъде приложена при много малко пациенти с CDG, които са с рефрактерна епилепсия (която не се поддава на лечение). Вашият наблюдаващ лекар ще Ви помогне да решите, дали се налага спазването на специален хранителен режим. По принцип тази диета не се препоръчва при класическата форма на PMM2-CDG (CDG-1a), тъй като епилепсията се контролира с медикаментозно лечение.

ИНСУЛТО-ПОДОБНИ ЕПИЗОДИ

- **Какво е инсулто-подобен епизод?**

Инсулто-подобен епизод е остро нарушение на кръвообращението, което прилича на мозъчния инсулт. Мозъчният инсулт води до внезапна загуба на съзнание, вследствие на остро съдово нарушение, причинено от руптура на мозъчна артерия или съдова обструкция от кръвен съсирек (емболизъм или тромбоза). Ние считаме, че тези епизоди при CDG се дължат на хиперкоагулация (локално кръвосъсирване на кръвта). Той може да се изяви клинично по няколко начина: дезориентираност, сънливост, сопор или кома, загуба на зрението, едностранна (хемипареза или хемиплегия) или двустранна парализа.

- **Каква е разликата между инсулто-подобен епизод или гърчове?**

Мозъчният инсулт е съдов проблем. Инсулто-подобният епизод има също клиничната характеристика на съдов инцидент. Гърчовете представляват свръхмерни електрически разряди в мозъка, която също прилича на инсулта. Други думи за “гърчове” са “епилепсия” и “конвулсии”.

Кои пациенти имат склонност да получават инсулто-подобни епизоди и кога се случват те?

- Отначало считаме, че тийнейджърите са по-често изложени на риск от инсулто-подобни епизоди, особено по време на инфекции (вирусна или бактериална) и съпроводени от повишена температура, но по настоящем са докладвани и случаи при по-малки деца.

Всички пациенти с PMM2-CDG (CDG-Ia) имат повишен риск от тромбоза, тъй като техните тромбоцити имат повишена склонност да се слепват един към друг и към стената на кръвоносните съдове.

При другите типове CDG рискът за инсултоподобни епизоди е може би също висок, но това все още не е доказано, поради малкия брой доказани пациенти.

- **Има ли трайни последици от тези епизоди?**

Те могат да продължат с часове, дни, а понякога и по-дълго. Положителната страна е, че са преходни и болният се възстановява до предишното си функционално състояние.

- **Какво трябва да направят родителите по време на тези епизоди?**

В случаите, когато детето има инсулто-подобен епизод, родителите трябва да заведат детето на преглед при лекар, колкото може по-бързо, за да го диагностицира и да назначи температуро-понижаващи средства, рехидратация и изследвания във връзка с инфекцията, в случай че това е необходимо.

- **Има ли медикаменти, които могат да предотвратят тези епизоди?**

Възможно е провеждането на медикаментозно лечение и профилактика, които се назначават от лекар.

ПЕРИФЕРНА НЕВРОПАТИЯ

Автор: Д-р Белен Перес Дуенас дм (Катедра по Неврология, Сант Хуан де Део, Барселона, Испания).

- **Какво е периферна невропатия?**

Периферната невропатия се отнася към заболяванията на периферната нервна система. Пациентите имат намалена мускулна сила и затруднения при ходене. При PMM2-CDG (CDG-Ia), периферната невропатия може да се изяви още през първите години от живота, а в ранна и късна училищна възраст показва тенденция за стабилизация.

- **Как се установява?**

Установява се намаление на сухожилно-надкостните рефлексии, намалена мускулна сила и мускулна атрофия. Диагнозата се потвърждава от неврофизиологичните изследвания - електрмиография и електроневрография.

ЦЕРЕБЕЛАРНА АТРОФИЯ ИЛИ ХИПОПЛАЗИЯ?

Честа и типична клинична находка при пациентите с CDG и по-специално с PMM2-CDG е аномалията във формирането на церебелума, наречена хипоплазия. Церебелумът е с малък размер и с незавършена диференциация. Освен това серийните невроизобразяващи и хистопатологични изследвания показват прогресиращо намаляване на обема, което се дължи на невронна загуба и реактивна глиоза. Това предполага, че именно хипоплазията и/или церебеларната атрофия причиняват малкомозъчната атаксия при CDG.

ЗАЩО ПАЦИЕНТИТЕ СЕ РАЗТРЕПЕРВАТ МНОГО, КОГАТО СЕ УМОРЯТ?

По-голямата част от пациентите с CDG имат церебеларна атаксия. В резултат на това се наблюдават изоставане в моторното развитие, мускулна хипотония и липса на равновесие.

Децата по-късно задържат главата си изправена, сядат самостоятелно и прохождат, в сравнение с нормално развиващите се деца. Друга изява на церебеларната атаксия е интенционния тремор. По правило, треморът се увеличава по време на интензивно физическо натоварване, което се дължи на мускулна преумора.

ЗАЩО ДЕЦАТА С CDG СЕ СЪСРЕДОТОЧАВАТ ПО-ТРУДНО НАПРИМЕР ПРИ УЧЕНЕ ИЛИ ПЛУВАНЕ?

Децата с CDG имат от по-леки до тежки когнитивни нарушения в зависимост от типа и други фактори. Когнитивната дисфункция се асоциира често с дефицит на внимание и училищни затруднения, но тя също, както и съпътстващият двигателен дефицит възпрепятстват упражняването на спортове, примерно плуване.

Глава 3.2. ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИ СИМПТОМИ

Автор: Рут Гарсия (Отделение по Гастроентерология, Хепатология и Детско хранене, Отделение по метаболитни болести, Болница Сант Хуан де Део, Барселона, Испания).

Преводач: Д-р Белен Перес Дуенас дм (Катедра по неврология, Болница Сант Хуан де Део, Барселона, Испания).



КРЕДИТИ: http://www.flickr.com/photos/key__paul/6076537288/

ИЗОСТАВАНЕ ВЪВ ФИЗИЧЕСКОТО РАЗВИТИЕ

- Какво да направя? Синът ми се храни с биберон, но няма апетит и често повръща.

При децата с CDG в кърмаческа и в ранна детска възраст се наблюдава често изоставане в теглото и ръста за съответната възраст. В случай, че не се провежда лечение се стига до недोхранване, причините за което не са напълно изяснени и са най-вероятно мулти-факторни. В тези случаи се назначава **хипер-калорична диета** в малки количества или към диетата се включват **ентерални формули**. При някои деца назогастралната сонда или гастростомията могат да подобрят симптомите и да намалят стреса от храненето в семейството. При клинично изявен гастроезофагеален рефлукс се препоръчват специални адаптирани млека.

ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЕН РЕФЛУКС

- Какво представлява гастроезофагеалният рефлукс?

Гастроезофагеалният рефлукс (ГЕР) е важен фактор за изоставането във физическото развитие. Той представлява неволево връщане на стомашно съдържимо в хранопровода, обикновено след хранене. Среща се при 18 % от здравите кърмачета, но е по-често явление при децата с неврологични симптоми и хипотония. Когато зачести или стане по-интензивно може да предизвика възпаление на лигавицата на хранопровода и да причини заболяване с различна тежест: Гастроезофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ). Типичните симптоми при ГЕРБ включват: регургитация, повръщане, колики, възбудимост, плач, изоставане във физическото развитие, болка в гърдите и дори кръвохрак. Други атипични симптоми са хроничната дихателна недостатъчност, руминация, ерозия на зъбния емайл или други стоматологични прояви. Когато децата имат ГЕР повръщането излага хранопровода на увреждащото действие на стомашната киселина и предизвиква раздразнение на мукозата (езофагит). Този езофагит се изявява с болка, неспокойствие, обикновено е асоцииран с храненето и поради това детето отказва да се храни. Прилага се позиционна терапия, избягва се поставяне на детето в легнало положение, непосредствено след храненето или се повдига креватчето от страната на главата. Избягват се дразнещи стомаха храни и се сгъстява консистенцията на храната, прилагат се хипоалергенни и специални диетични формули. Медикаментозното лечение включва антиацидни медикаменти, лекарства, подтискащи киселинната секреция и прокинетици. В случай на неуспех от терапията и след обсъждане с родителите и лекуващия лекар се прилага хирургично лечение - фундопликацията по Нисен.

- Какво е гастростомията и кога се използва?

Гастростомията означава поставяне на стомашна тръба през коремната стена. Това е лечение, което осигурява храна на пациентите, които не могат да се хранят през устата (дисфагия или неадекватно перорално хранене). Гастростомията може да се извърши след продължително хранене с назогастрална (НГС), като профилактика на най-честите усложнения при НГС като обструкция и необходимост от честа смяна. Храненето през гастростомата може да се извършва и от детегледачи.

Друга причина за отказ от храна и причина за поставяне на гастростома може да бъде дисфагията (затруднено преглъщане). Тя е чест симптом при пациенти с неврологични заболявания и хипотония. Наблюдава се кашлица по време на хранене, рецидивиращи

респираторни инфекции и изоставане във физическото развитие. Лечението е сгъстяване на храната и/или ентерално хранене (назогастрална сонда или гастростомия).

ПРОТЕИНГУБЕЩА ЕНТЕРОПАТИЯ?

- Какво е протеингубещата ентеропатия?

Протеингубещата ентеропатия се характеризира от ексцесивна загуба на протеини чрез фекалиите и намалено ниво на протеините в плазмата. Тя се среща често при MPI-CDG (CDG-Ib) и при някои по-редки типове CDG.

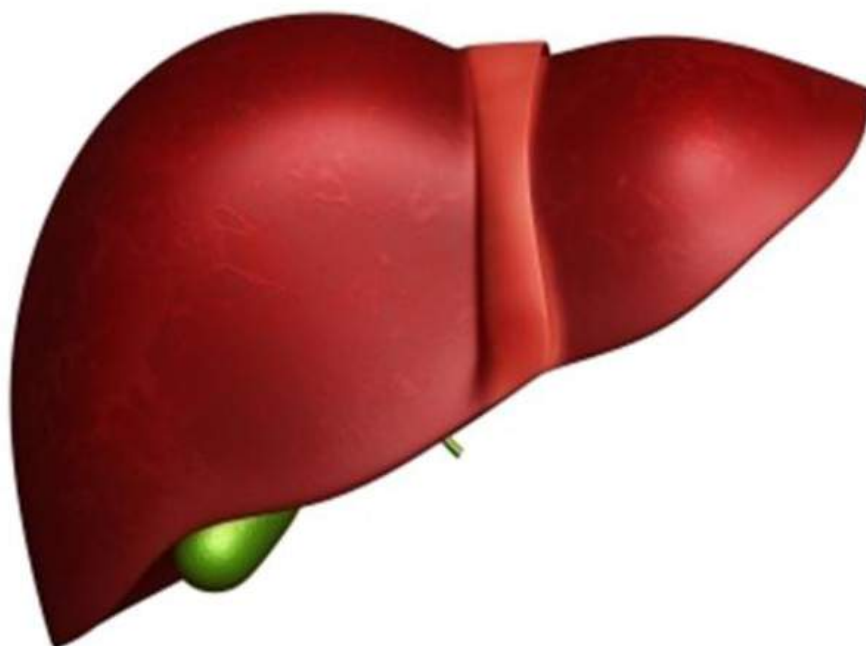
Най-честият симптом на ПГЕ е хипопротеинемията (намалено плазмено ниво на протеин). Понякога пациентите имат диария и абдоминална болка. Особено важно за диагнозата е изследването на α -1-антитрипсина в изпражненията. Протеингубещата ентеропатия се дължи на мукозна дисфункция, причинена от нарушен клетъчен синтез. Лечението на ПГЕ е поддържаща флуидотерапия и понякога протеинови/албуминови инфузии. При пациентите с MPI-CDG (CDG-Ib) този симптом се подобрява след прилагане на маноза. При лекуваните деца се наблюдава наддаване на тегло, нормални нива на кръвната захар и подобряване на хипопротеинемията. Дългосрочният клиничен ефект на хората, лекувани с маноза, предстои да бъде установен.

Глава 3.3.

ХЕПАТОЛОГИЯ

Автор: Рут Гарсия (Отделение по Гастроентерология, Хепатология и детско хранене, Метаболитно отделение, Болница Сант Хуан де Део, Барселона, Испания).

Преводач: Д-р Белен Перес Дуенас (Катедра по Неврология, Болница Сант Хуан де Део, Барселона, Испания).



КРЕДИТИ: http://www.freedigitalphotos.net/images/view_photog.php?photogid=1449

• **Защо и как се установяват повишени чернодробни трансаминази? Кога се нормализират? Има ли съвременно лечение?**

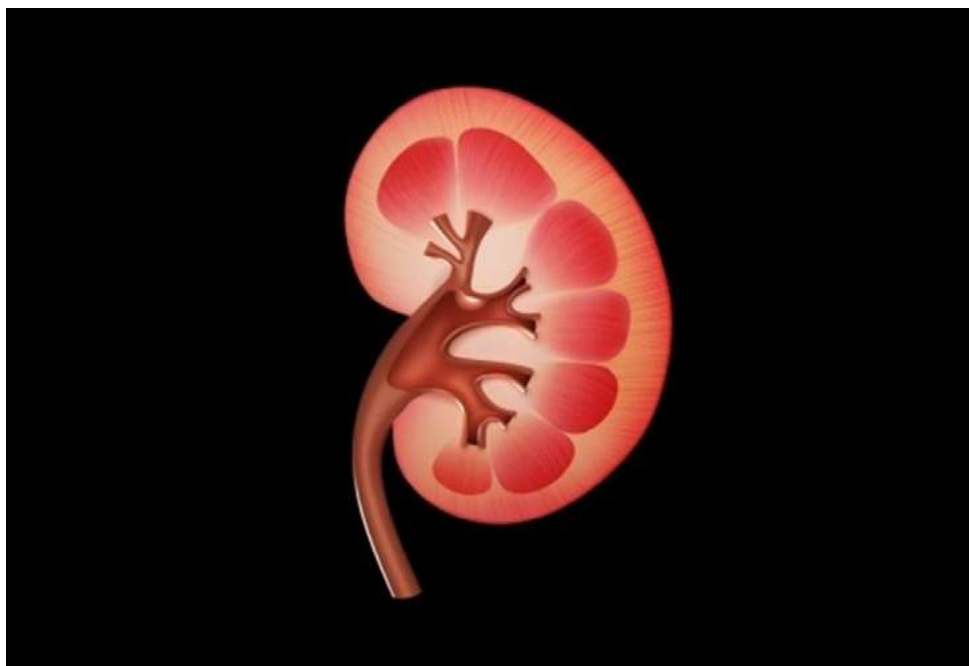
При CDG се наблюдава мултисистемно засягане на различни органи и системи и един от тях е черният дроб. Изследването на трансаминазите в кръвта показва състоянието на чернодробните клетки. За щастие, черният дроб има големи компенсаторни възможности, затова дори и при леко завишени стойности трябва да се извършва продължително наблюдение и изследване. При повечето случаи на CDG трансаминазите могат да се увеличават и да спадат. С израстването на децата, обикновено стойностите се нормализират и се повишават само при болест. Има, разбира се някои засегнати индивиди, при които трансаминазите се задържат трайно повишени. При някои типове CDG може да се наблюдава увеличен размер на черния дроб, фиброза и проблеми с жлъчните пътища. По настоящем няма ефективно лечение на хепатопатията при CDG с изключение на MPI-CDG (CDG-Ib).

• **Причисляват ли се CDG към групата метаболитни болести, асоциирани с чернодробно увреждане?**

Чернодробното увреждане не е постоянна находка при всички пациенти с CDG, но при повечето типове се установява често увеличаване на трансаминазите.

Глава 3.4. БЪБРЕЦИ

Автор: Д-р Мерседес Серано (Катедра по Неврология, Болница Сант Хуан де Део, Барселона, Испания).



КРЕДИТИ: http://www.freedigitalphotos.net/images/view_photog.php?photogid=1449

КАКВИ СА БЪБРЕЧНИТЕ СИМПТОМИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С CDG?

Двустранны хиперехогенност на бъбреците (повишен сигнал при ехография) при кърмачета и децата се установява при много заболявания, включително и при метаболитните. Бъбречни аномалии (нарушена бъбречна анатомия) са описани при деца, но никога не са били съобщавани при възрастни с PMM2-CDG (CDG-Ia). Най-честата находка при PMM2-CDG е повишеният интензитет на ехографските образи на бъбреците, който кореспондира на кисти или микрокисти (много малки кисти), със запазена бъбречна функция.

От друга страна има единични съобщения за пациенти с PMM2-CDG (CDG-Ia) и нефротичен синдром, при който може да се увреди гломерула (важна функционална част на бъбрека) и протеините се губят през урината. Нефротичният синдром може да се изяви с едема (подуване на ръцете и краката), което изисква провеждане на специфично лечение.

Глава 3.5.

КОАГУЛОПАТИЯ

АВТОР: ПРОФ. Д-Р ЯК ЯКЕН ДМ (ЦЕНТЪР ЗА МЕТАБОЛИТНИ БОЛЕСТИ, КАТОЛИЧЕСКИ УНИВЕРСИТЕТ, ЛЬОВЕН, БЕЛГИЯ).

• **Свързан ли е пониженият брой на тромбоцитите с CDG?**

По принцип пониженият брой на тромбоцитите не е признак на CDG.

• **Опасно ли е да се дават аспирин или НСПВС на пациенти с CDG?**

По принцип, не е по-опасно да се дава аспирин или НСПВС на пациент с CDG, отколкото на здрав човек. Ниските дози аспирин могат да профилактират честите инсулто-подобни епизоди. Кога да започне лечението и в какви дози да се провежда трябва да се реши от Вашия лекар.

• **Какви изследвания трябва да се проведат преди хирургично лечение?**

Тромбоцити, статус на съсирване и коагулационни/антикоагулационни фактори, вкл. коагулационната каскада, протеин С, протеин S и антитромбин III.

• **Какви са симптомите на дълбоката венозна тромбоза? (ДВТ)?**

ДВТ представлява образуване на съсирек в дълбока вена, обикновено на крака. Може да причини подуване или болка. Кръвният съсирек може също така да се откъсне от кръвоносния съд и да достигне до други органи, като им причинява увреждане – например белодробна тромбемболия.

• **Как се проявяват коагулопатиите?**

Клиничните симптоми на коагулопатията зависят от мястото на кървене. Така например, мозъчният кръвоизлив може да предизвика парализа на крайниците от противоположната страна на тялото, гърчове и загуба на съзнание. Някои хора с коагулопатия кървят в по-голяма степен при хирургични операции или стоматологични процедури, така че лекарят или стоматологът трябва да бъдат уведомени за тази възможност.

• **Кои коагулационни фактори трябва да се изследват и колко често? При PMM2-CDG**

(CDG-Ia) се установяват най-често намалени нива на следните коагулационните фактори - фактор XI, антитромбин III, протеин С и протеин S. Не е необходимо тези фактори да се изследват редовно, защото те не се променят много в детската възраст. При възрастни се увеличават и дори се нормализират.

Глава 3.6.

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

АВТОР: ПРОФ. Д-Р ЯК ЯКЕН ДМ (ЦЕНТЪР ЗА МЕТАБОЛИТНИ БОЛЕСТИ, КАТОЛИЧЕСКИ УНИВЕРСИТЕТ, ЛЬОВЕН, БЕЛГИЯ).

ТИРЕОИДНА ФУНКЦИЯ

Тиреоидната жлеза секретира хормони, които са много важни за различни функции, особено растежа и нервно-психичното развитие.

- **Защо има чести нарушения на тиреоидните хормони при деца с PMM2-CDG (CDG-1a)?**
Тиреоидните хормони са нарушени, защото техният преносител, наречен тироксин свързващ глобулин също е гликопротеин.
- **Как се изследва тиреоидната функция?**
Тиреоидните хормони се изследват в кръвта.
- **Предписва ли се хормонално лечение, ако има проблеми с тиреоидната жлеза?**
По принцип при пациентите не се провежда хормонално лечение, защото „активният“ хормон е в норма. Хормонът, който се транспортира с тироксинсвързващия глобулин, обаче не е активен. При тези случаи е необходима консултация с ендокринолог, който да реши дали е необходимо лечение?

РАСТЕЖЕН ХОРМОН

- **Трябва ли да се инжектира растежен хормон и кога?**
По принцип растежен хормон не бива да се назначава, без да е намален, но има и изключения.
- **Възможно ли е да се дават растежни хормони, когато има проблеми с растежа?**
Какво се случва, когато пациента с CDG има проблеми с растежа, но плазмените нива на хормоните са нормални.
Пациентът трябва да е с нисък ръст.
- **Възможно ли е да се вземе решение от Етичната комисия, като се има предвид, че първото условие за разрешението е да има ниски нива на растежния хормон?**
Етичната комисия не разрешава инжектиране на растежен хормон, когато той е с нормални плазмени нива.
- **Като се има предвид факта, че много хормони са гликозилирани и се транспортират от гликозилирани протеини как се развива пубертета и какви хормонални промени настъпват при пациентите с CDG, например при тези с PMM2-CDG (CDG-1a)?**
Пациентите са със слабо или липсващо пубертетно развитие.
- **По време на пубертета има ли нарушения на поведението и настроението и в какво се изразяват те?**
По мои наблюдения промените в поведението и настроенията не са по-различни от тези при пациенти в пубертетна възраст, които нямат CDG.

КРЪВНО-ЗАХАРНИ НИВА И ХИПОГЛИКЕМИЯ

- **Понижена ли е кръвната захар при пациентите с CDG?**

Не, с изключение на MPI-CDG (CDG-Ib).

- **Какви са симптомите на ниската кръвна захар?** Може да се наблюдава сънливост или дори загуба на съзнание. Други възможни симптоми са тремор или гърчове.

- **Как се лекува хипогликемията?**

На първо място трябва да се докаже, че кръвно-захарното ниво е действително ниско (като се използва правилно функциониращ глюкометър). Лечението се състои в предлагането на глюкозо-съдържаща напитка през устата (ако детето е в състояние да пие течности през устата) или да се инжектира интравенозно (което трябва да бъде направено в болница).

- **Може ли хиперинсулинизма да навреди на детето ми? Как се доказва хиперинсулинизъм? При MPI-CDG (CDG-Ib) може ли хиперинсулинизмът да доведе до понижени кръвно-захарни нива?**

Хиперинсулинизмът се доказва като се установи високо ниво на инсулина спрямо кръвната захар (виж по-горе).

Глава 3.7.

Офталмологични прояви на вродените дефекти на гликозилиране

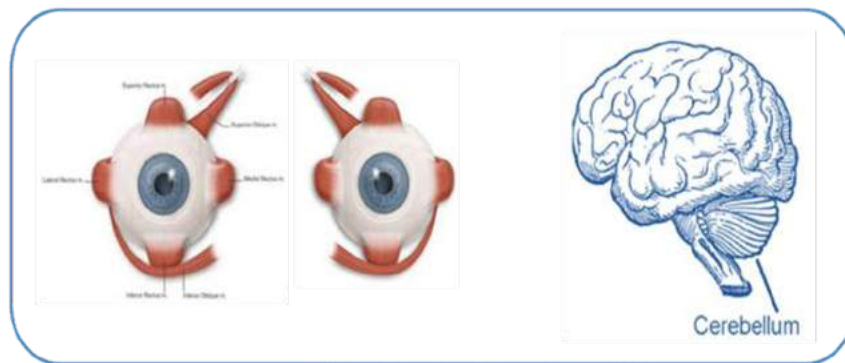
АВТОР: Д-Р ДЕЙЗИ РИМЕН, ДОКТОРАНТ ПО ПРОБЛЕМИТЕ НА CDG (ЦЕНТЪР ЗА ЧОВЕШКА ГЕНЕТИКА –ЛАБОРАТОРИЯТА НА ПРОФ. ГЕРТ МАТАЙС, КАТОЛИЧЕСКИ УНИВЕРСИТЕТ, ЛЬОВЕН, БЕЛГИЯ).

Офталмологичните нарушения се срещат често при пациентите с вродени дефекти на гликозилиране? Най-честите от тях са показани на табл. 1.

Таблица 1. Очни симптоми при CDG: страбизъм, ретинитис пигментоза, нистагъм, рефрактерни нарушения

ТАБЛИЦА 1: ОЧНИ СИМПТОМИ ПРИ CDG
Страбизъм
Ретинитис пигментоза
Нистагъм
Нарушения в рефракцията

За да разберете тези офталмологични нарушения е необходимо да имате основни познания за зрението. Какво става, когато гледаме към определен предмет? Първо преместваме очите си, за да фиксираме обекта. Тази трудна задача се осъществява благодарение на координираните от церебелума движения на нашите екстраокуларни мускули (Фигура 20).

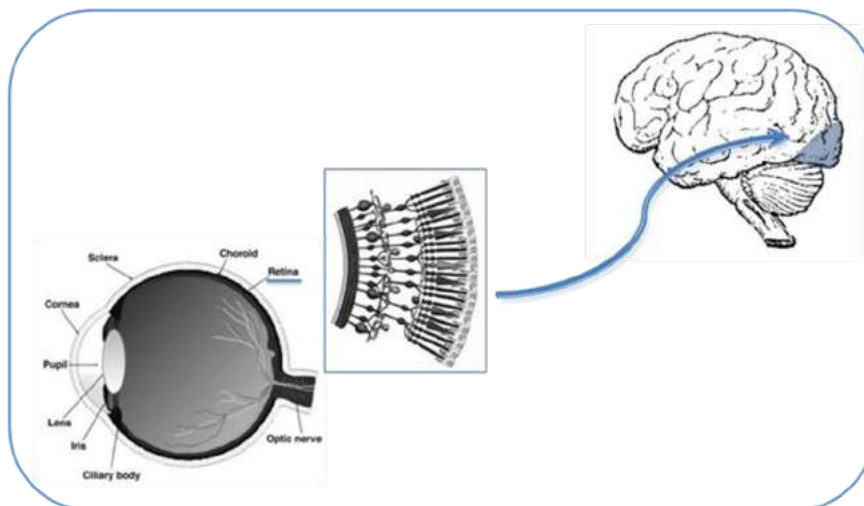


ФИГУРА 20. Първо преместваме очите си, за да фиксираме обекта. Тази трудна задача се осъществява благодарение на координираните от церебелума движения на нашите екстраокуларни мускули.

КРЕДИТИ: - <http://www.marineyes.com/anatomy/muscles.html>

- http://www.psywww.com/intropsych/ch02_human_nervous_system/cerebellum.html

Образът се проектира върху много тънък слой от строго специализирана тъкан (фоторецептори) на ретината в дъното на окото.



ФИГУРА 21. Ретината, тънък слой от много тясно специализирана тъкан (фоторецептори) в дъното на окото.




КРЕДИТИ: Webvision: The Organization of the Retinal and Visual System. Edited by Helga Kolb, Eduardo Fernandez, and Ralph Nelson.

Макула е точката, където може да бъде получено най-доброто изображение. Тя се локализира в центъра на ретината. Когато фиксираме предмет, ние се опитваме да го проектираме в макулата. Зрението е възможно, когато мозъкът е в състояние да интерпретира информацията от двете очи, като по този начин ни дава възприятие за дълбочина. Когато информацията от двете очи не корелира, мозъкът подтиска зрението на едното око и се губи възприятието за дълбочина (Фигура 21).

СТРАБИЗЪМ

Страбизмът е отклонение на едното или двете очи от зрителната ос в хоризонтална или вертикална посока. Нормално двете очи гледат в една и съща посока. При децата със страбизъм това не се получава. Окоето може да се отклони във всяка посока (Таблица 2).

Страбизмът може да бъде едностранен или двустранен, интермитиращ или постоянен. Преди 3 месечна възраст се наблюдава физиологичен страбизъм.

ТАБЛИЦА 2: КЛАСИФИКАЦИЯ	
Езотропия	
Екзотропия	
Хипертропия	

КРЕДИТИ: <http://emedicinehealth.com/script/main/art.asp?articlekey=138809&ref=128558>

Има две хипотези за наличието на страбизъм при пациентите с CDG:

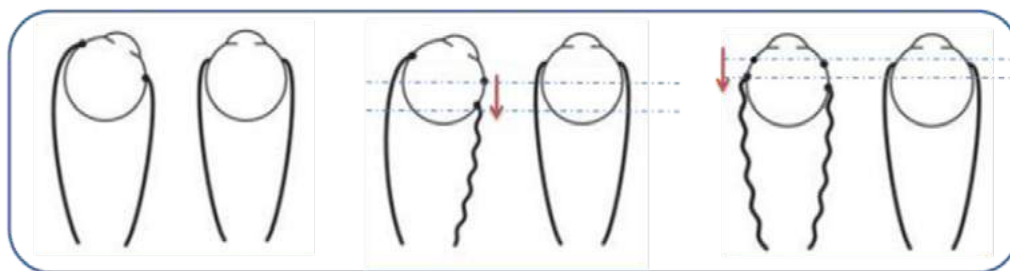
1. Като част от общата мускулна слабост, т.е мускулът е твърде слаб, за да следва правилното положение.
2. Като следствие от церебеларната хипоплазия, т.е мускулът не получава правилните команди.

Симптоми

Когато страбизмът е интермитиращ, детето може да има диплопия (двойно зрение). Когато страбизмът е постоянен и не се започне лечение детето ще загуби способността за възприятие в дълбочина. Тъй като мозъкът подтиска образа от дивергиращото око, то ще бъде функционално сляпо (амблиопия).

Лечение

Страбизмът може да бъде коригиран, ако лечението започне още в детска възраст: очила, пач, някои лекарства, и ако тези мерки не успеят се провежда хирургично лечение (**Фигура 22**). Когато има вече пълна загуба на функция (загуба на пространствено зрение или амблиопия), хирургичното лечение не може да възстанови тези функции. В тези случаи хирургията има само козметичен ефект.



Фигура 22. Страбизмът е отклонение на едното или двете очи от зрителната ос

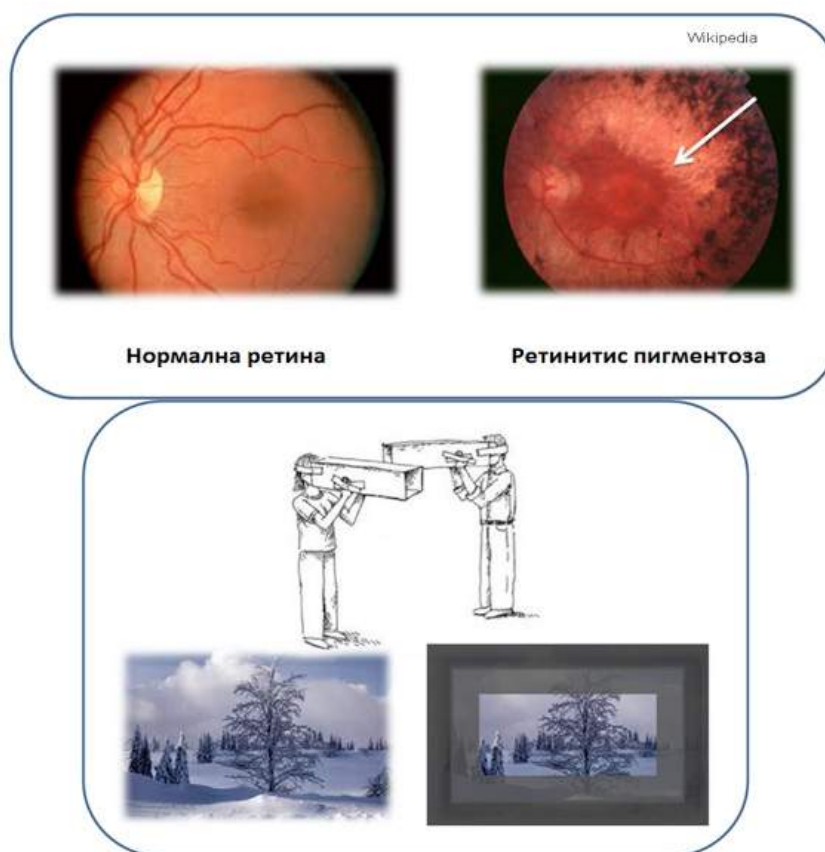
Кредити: Burton J, KushnerMD. Perspective on strabismus2006. ArchOphthalmol.2006Sep;124(9):1321-6.

РЕТИНИТИС ПИГМЕНТОЗА

Ретинитис пигментоза представлява прогресивна дегенерация на ретината с последваща загуба на зрение. Тя се проявява със загуба на фоторецепторите и пигментни отлагания в отделни части на ретината, вследствие на нарушения на гликозилирането. Дегенерацията започва от края и се придвижва към центъра на ретината, т.е. към макулата. В повечето случаи е засегнато единствено периферното зрение. Това означава, че пациентът може да вижда само това, което е пред него, но не и в страничното му полезрение. Някои го сравняват с гледане през тясна тръба или тунел (**Фигура 23**). При прогресиране на заболяването се засяга и централното зрение, което води до амблиопия (намалено зрение) или до пълна слепота. Известните до момента възрастни пациенти с PMM2-CDG (CDG-Ia) имат нощна слепота, но през деня зрението им е запазено.

Симптоми

Първият клиничен признак на ретинитис пигментоза е нощната слепота, свързан с деструкцията на фоторецепторите, следван от прогресираща загуба на периферното зрение т.е. пациентът започва да вижда като в тунел (**Фигура 23**). Той не разбира какво се случва около него и това може да го уплаши, а тези, които го обгрижват може изобщо да не подозират този проблем. Ретинитис пигментоза може да доведе до намалено зрение или до слепота, въпреки че не всички пациенти стигат до този краен стадий.



ФИГУРА 23. Ретинитис пигментоза представлява прогресивна дегенерация на ретината със загуба на зрение.

КРЕДИТИ: <http://foranyeyes.blogspot.com/2011/05/tunnel-vision.html>

При пациентите се наблюдават още фотофобия (т.е. дразнене от светлина) и катаракта (т.е. помътняване на лещата на окото). Катарактата може да доведе до намалено централно зрение, затова трябва да се коригирана хирургично.

Лечение

До настоящия момент не съществува доказано лечение.

НИСТАГЪМ

Нистагмът е ритмично, неволево осцилиращо движение на едното или двете очи. Може да е непрекъснат или интермитентен. Може да бъде провокиран от някои проби (положение на главата, поглед в определена посока и др.). При пациентите с CDG, нистагмът се причинява от погрешни команди на церебелума.

Симптоми

Тъй като пациентът не може да фиксира предметите погледът му се замъглява. Понякога, за да намали нистагъма той заема странно положение на главата, така че да се постигне такова положение на погледа, което да го намали или спре, но това има временен ефект.



Фигура 24. Рефрактерна аномалия е налице, когато обекта не се проектира точно в ретината.

Кредити: <http://foranyeyes.blogspot.com/2011/05/tunnel-vision.html>

РЕФРАКТЕРНИ АНОМАЛИИ

При рефрактерните аномалии наблюдаваният обект не се проектира ясно върху ретината. Пациентите с миопия не могат да виждат надалече. При това положение окото е прекалено дълго. Точката на фокусиране се намира пред ретината, вместо вътре в нея (**Фигура 24**).

Миопията е най-честата рефрактерна аномалия при CDG. Изказано е предположение, че поради нарушеното гликозилиране обвивката на окото е прекалено твърда, което води до удължаване на окото.

Лечение: Очила.

ИЗВОДИ

Високата честота на офталмологични нарушения при CDG потвърждава значението на офталмологичния скрининг. Препоръчва се редовно проследяване веднъж в годината.

Глава 3.8.

ОРТОПЕДИЯ, МУСКУЛО-СКЕЛЕТНА СИСТЕМА ПРИ CDG

Автор: Д-р Луис Терикабрас Карол дм (Ортопедично отделение, Болница Сант Хуан де Део, Барселона, Испания)

Превод: Мелиса Стицман (Ортопедично отделение, Болница, Сант Хуан де Део, Барселона, Испания)



Детето не е умален възрастен. Морфологията при раждането е различна от тази при възрастните. Всъщност нашите тела непрекъснато се променят, което е особено вярно за костната и мускулната тъкан.

Пропорцията на крайниците и главата на новороденото, формата, плътността на костите и походката се различават от тези на възрастните. Ние придобиваме „походката на възрастните“ едва към 3 годишна възраст.

Така че, всичко което пречи на нормалното двигателно развитие ще доведе до разлика в костите, ставите, сухожилията и фасциите. Примерно, ако един пациент не може да ходи, мускулите на глутеусите остават недоразвити и се развива кокса валга, което води до недоразвитие на ацетабулума, което от своя страна благоприятства сублуксацията и дислокацията на бедрото. При липса на изправен стоеж или ходене може да се развие остеопения или „олекотяване на костта“, което може да бъде причина за остеопороза. Остеопенията представлява намаление на костната плътност, която се регулира от множество ендокринни, бъбречни, хранителни и механични фактори. Така например астронавтите в условията на липсваща гравитация в космоса развиват остеопения, Костта, която не се натоварва, поради имобилизация също може да се развие остеопения.

Сколиозата представлява изкривяване на гръбначния стълб, но при ротация на прешлените и при наличие на структурна аномалия тя може да бъде прогресираща.

Сколиотичната форма на гръбначния стълб може да се наблюдава, когато има асиметрия между долните крайници (например единият крак е по-къс от другия) или при сядане се установява изпъкналост на пелвиса (двете бедра не са напълно симетрични и пелвисът е повдигнат повече от едната страна, отколкото от другата).

В случаите, когато паравертебралната мускулатура не се съкращава симетрично може да се предизвика сколиоза на гръбначния стълб. За корекция на сколиозата е полезно използването на високи подметки, меки възглавнички на инвалидните колички или инвалидни колички със странични опори (допълнителна странична подкрепа на тялото), които променят центъра на тежестта. Понякога се препоръчва носенето на корсет, а при тежки изкривявания е показана гръбначна хирургия, която цели да намали прогресиращата деформация.

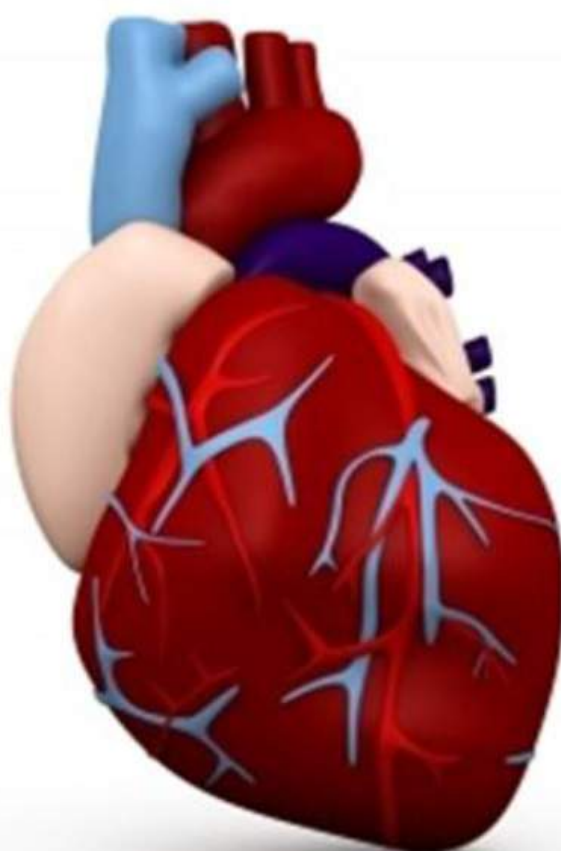
При поглед от страни в торакалната област, гръбначният стълб има извивка, наречена кифоза. В случаите на прекалено голяма извивка могат да се предизвикат респираторни проблеми, болки на скелетните мускули в тази област и дори храносмилателни нарушения. Вътрешната извивка на лумбалната и цервикална област е известна като лордоза. Хиперлордозата, при прекалено голяма извивка в долната част на гр. стълб може да доведе до значителна болка и трудности при положение на таза в изправено положение.

Дизостозис мултиплекс е група от генерализирани скелетни аномалии. Някои от най-леките форми могат да бъдат наблюдавани и при пациентите с CDG. Радиологичните белези на дизостозис мултиплекс включват: черепни, вертебрални аномалии, промени в ребрата и дългите кости.

Важно е редовното проследяване на обема на движение на пациентите, особено тези на коленете, бедрото и лактите. Намаленият обем на движение може да се дължи на скелетни промени, контрактури, фиброза на сухожилията, лигаментите, меките тъкани и неточно центриране на стъпалата при прилагане на ортезни средства.

Глава 3.9. КАРДИОЛОГИЯ

Автор: Д-р Марио Санс Куеста (Отделение по Педиатрия, Санитарен парк, Болница Сант Хуан де Део, Сант Бой де Любрегат).
Преводач и редактор: Д-р Белен Педрас Дуенас дм (Катедра по Неврология, Болница Сант Хуан де Део, Барселона, Испания).



КРЕДИТИ: http://www.freedigitalphotos.net/images/view_photog.php?photogid=2888

ВЪВЕДЕНИЕ

При някои пациенти с CDG, сърцето и по-специално сърдечният мускул могат да бъдат засегнати от заболяването. Често наблюдавани са перикардни изливи, които не са животоустрашаващи, но съпровождащата ги сърдечната дисфункция води до намаляване на качеството на живот на пациентите.

ПЕРИКАРДНИ ИЗЛИВИ

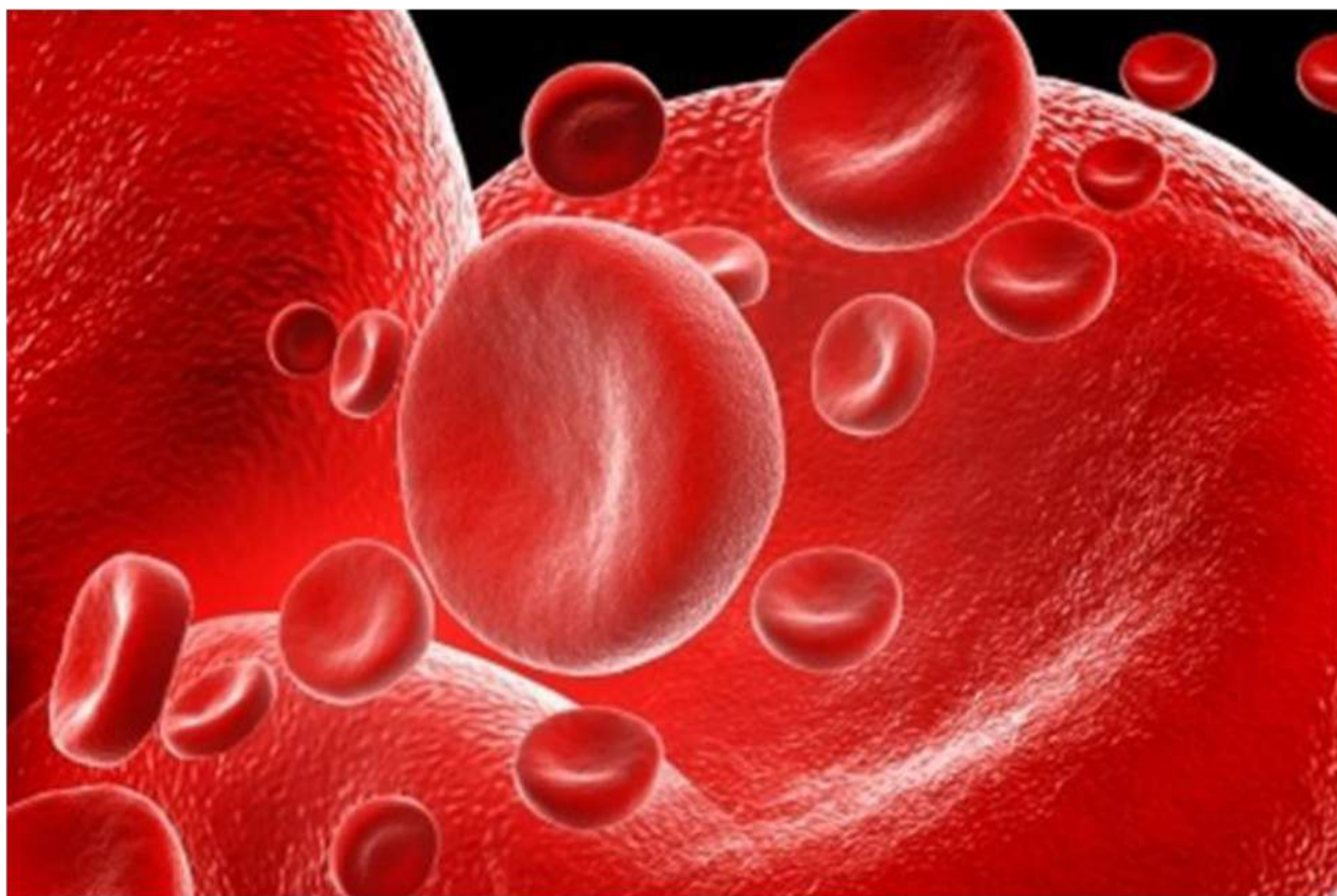
Нерядка находка и при други типове CDG са ехокардиографски диагностицираните перикардни изливи. Типично за децата е че са безсимптомни и могат спонтанно да се появяват и да изчезват. Много рядко големите перикардни изливи причиняват притискане на сърдечния мускул, но когато това се случи е нужна спешна хоспитализация и лечение от детски кардиолог.

КАРДИОМИОПАТИЯ

Кардиомиопатията е рядка и неспецифична находка за CDG. Има два основни вида кардиомиопатия: дилатативна и хипертрофична. Всяка от тях засяга предимно един от двата етапа на сърдечния цикъл – **контракцията** (систола) и **релаксацията** (диастола). При хипертрофичната форма, сърдечният мускул се увеличава над нормалната дебелина, което води до силна контракция и невъзможност за релаксация. При дилатативната кардиомиопатия, има дилатация на сърцето, която постепенно напредва и намалява способността за контракция. Клинично се наблюдава прогресиращо нарушение на сърдечната функция, която води до загуба на тегло, уморяемост при хранене, бледост, мускулна слабост и хипотония, трудности при дишането и неспокойствие. Няма ефективно лечение на кардиомиопатията. Използват се различни лекарства, за облекчаване на симптомите, но те не забавят прогресирането на заболяването. При някои типове аритмия може да има индикации за поставянето на пейсмейкър - малко устройство, което се имплантира в гръдния кош под кожата на пациента.

Глава 3.10. ХЕМАТОЛОГИЯ

Автор: Д-р Дона Красневич дм (Програмен директор на Националния институт по обща медицинска наука, Национален институт на здравето, САЩ).



КРЕДИТИ: http://www.freedigitalphotos.net/images/view_photog.php?photogid=721

КОИ ЛАБОРАТОРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ И КОЛКО ЧЕСТО ТРЯБВА ДА СЕ НАЗНАЧАВАТ ОТ ХЕМАТОЛОГ?

Плазмените нива на кръвните протеини или фактори, които подпомагат тромбообразуването или фибринолизата се различават при децата и възрастните с CDG.

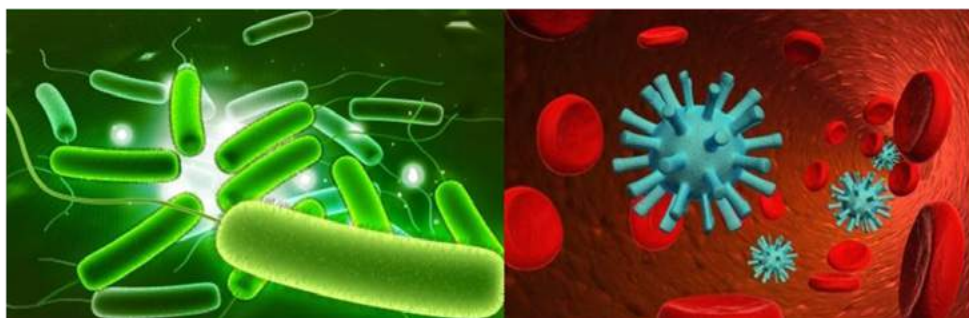
Коагулационните фактори са наименовани с числа и тяхната основна задача е да съсирват кръвта. При CDG нивата им са понижени, което означава, че е намалена способността на кръвта да се съсирва. Обикновено намалените нива на коагулационните фактори не водят до проблеми в ежедневието, но при травма или при необходимост от хирургично лечение, хирургът трябва да се уведоми, че при тези болни се очаква да бъдат намалени нивата на коагулационните фактори и да се изследват преди операцията. При нужда може да се приложи лечение с прясна плазма.

Има три кръвни фактори: протеин C, протеин S и антитромбин-III, които участват в разграждането на кръвния съсирек. Препоръчва се при диагностициране на заболяването да се изследва базалното им ниво и подобно на коагулационните фактори, нивата им да се контролират на всеки две години, като не се очаква съществена промяна с напредване на възрастта. При хората с CDG тези три протеина също могат да бъдат понижени, което води до симптоми на дълбока венозна тромбоза – подуване, зачервяване, затопляне специално на крака/та, които са болезнени и чувствителни при допир. Необходимо е родителите и обгрижващите децата с CDG добре да ги разпознават, защото в подобни случаи е необходимо спешно лечение.

Повечето пациенти с CDG нямат проблеми с нивото на червените кръвни клетки, които носят кислород. Белите кръвни клетки (борят се с инфекциите) и тромбоцитите (помагат на кръвосъсирването), обаче трябва да бъдат мониторирани, както при здрав човек веднъж в годината, а когато се налага и по-често.

Глава 3.11. ИМУНОЛОГИЯ

Автор: Д-р Дона Красневич дм (Програмен директор на Националния институт по обща медицинска наука, Национален институт на здравето, САЩ).



КРЕДИТИ: - http://www.freedigitalphotos.net/images/view_photog.php?photogid=721
- http://www.freedigitalphotos.net/images/view_photog.php?photogid=2888

ЗАЩО ПАЦИЕНТИТЕ С РММ2-CDG (CDG-1A) СА СКЛОННИ КЪМ ИНФЕКЦИИ? КАКВО ТРЯБВА ДА СЕ НАПРАВИ В ТЕЗИ СЛУЧАИ?

Само някои деца със CDG-1a боледуват по-често отколкото здравите. За всеки случай, когато детето с РММ2-CDG (CDG-1a) се разболее е необходимо да се консултира с лекар, по-бързо, отколкото здравото дете. Медицинската консултация и лечението ще намалят сериозно риска от усложнения. Това е особено важно, ако детето има заболяване, което води до повишаване на температурата, дехидратация, диария или повръщане. Болните деца се справят по-добре с инфекцията, когато са добре рехидратирани и нямат повишена температура.

КАКВО БИХТЕ КАЗАЛИ ЗА СКЛОННОСТТА КЪМ ИНФЕКЦИИ ПРИ ДРУГИТЕ ТИПОВЕ CDG?

Има някои типове CDG, при които болните имат повече проблеми с инфекциите и ваксинациите. В клиничното проследяване на децата с всеки тип CDG, които боледуват често от инфекции или при съмнение, че не отговарят на имунизациите трябва да се направи консултация с имунолог и да бъдат проведени имунологични изследвания.

Глава 3.12.

ОБЩИ ПОЛОЖЕНИЯ

Автор: Проф. д-р Як Якен дм (Център за метаболитни болести, Католически университет, Льовен, Белгия) и Д-р Белен Перес Дуенас дм (Катедра по неврология на Болница Сант Хуан де Део, Барселона, Испания).



КРЕДИТИ: http://www.freedigitalphotos.net/images/view_photog.php?photogid=2880

ПЪРВА ЧАСТ. ПРОФ

д-р Як Якен дм (Център за метаболитни болести, Католически университет, Льовен, Белгия).

- **Трябва ли да избягва излагане на детето на слънце?**

По принцип децата с CDG не са по-чувствителни към слънцето, отколкото здравите.

- **Какво трябва да направи родителя, когато детето има диария?**

Лекуващият екип трябва да назначи терапия на диарията, температурата и да се мониторира кръвната захар.

- **Как трябва да реагира родителя, когато детето се разболее и как да общува с лекарите, които не са запознати с проблемите на вродените дефекти на гликозилиране?**

Вашият лекар трябва да реши дали ситуацията е сериозна и дали детето се нуждае от хоспитализация. Това се отнася не само за CDG, но и за другите метаболитни заболявания.

Опитайте се да си намерите лекар, който има опит с метаболитни заболявания.

- **Защо температурата и диарията са толкова опасни за пациентите с CDG?**

Те могат да бъдат животозастрашаващи при всички пациенти, които имат намалени резерви от вода, мускулна маса и/или мазнини.

- **Защо пациентите с CDG се потят толкова много?**

Засилената потна секреция не е признак на (известен) CDG.

ЧАСТ II.

Д-р Белен Перес Дуенас дм (Катедра по неврология на Болница Сант Хуан де Део, Барселона, Испания)

- **Кога трябва да се запознаем със симптомите или състоянията, които могат да се появят при нашето дете?**

Известно е, че по-голямата част от симптомите на CDG се извяват още в ранните етапи на развитие, т.е. през първата година от живота. Повишени чернодробни трансаминази, могат да се установят през първата година от живота, но през следващите години съществува тенденция за тяхното намаляване и нормализиране. Церебеларната атаксия и пониженият мускулен тонус могат да бъдат изяви още на ранен етап, така че когато детето усвои уменията като обръщане или седеж се очаква, че то ще задържи уменията си и ще придобие още с времето. Не се очаква дегенерация в развитието на засегатите деца. И все пак, някои проблеми като невропатията и ретинопатията се развиват едва на по-късни етапи от живота. Единственият начин те да бъдат установени е провеждането на редовни медицински прегледи при лекуващия лекар.

- **Има ли информация, свързана с продължителността на живота на пациентите с CDG?**

Най-тежките форми на CDG засягат фетуса на много ранен етап, дори още преди раждането. Според най-големите серийни проучвания съществува риск от ранна смърт при 25 % от новородените. От друга страна пациентите с неврологична форма на заболяването могат да имат по-добро качество на живота и при тях се наблюдава по-малък риск от летални усложнения. В тези съображения влизат някои медицински усложнения, които могат да се появят на всяка възраст като сърдечно заболяване, тежки инфекции или тромбоемболизъм.

- **Защо CDG е мултисистемно заболяване?**

При повечето типове CDG са въввлечени много органи и системи. Това се нарича мултисистемно засягане. Процесът гликозилиране е от основна важност за функционирането на много протеини в тялото, вкл. ензими, кръвосъсирващи фактори, структурни и транспортни протеини, затова когато има нарушения в гликозилирането се наблюдава разнообразие от симптоми.

Глава 4. CDG И СПЕШНА ПОМОЩ

Автор: Д-р Дона Красневич дм (Програмен директор на Националния институт по обща медицинска наука, Национален институт на здравето, САЩ).



КРЕДИТИ: http://www.freedigitalphotos.net/images/view_photog.php?photogid=1750

КАКВИ МЕДИЦИНСКИ ИЗСЛЕДВАНИЯ ТРЯБВА ДА БЪДАТ НАПРАВЕНИ В УСЛОВИЯТА НА СПЕШНОСТ?

Когато детето с CDG се разболее, трябва да му бъде оказана педиатрична помощ. По време на хоспитализацията трябва да се обърне специално внимание на рехидратацията и да се изключи инфекция. Трябва да бъдат назначени чернодробни функционални тестове (които могат да бъдат повишени като част от клиничното протичане на CDG), кръвна захар (която може да бъде ниска) и албумин (който също може да бъде понижен).

Симптомите на едема (подуване, оток) се дължат на нисък албумин.

Деца с CDG са също в риск да направят гърчове или инсулто-подобни епизоди. Те могат да бъдат провокирани от температура или инфекция, така че понижаването на температурата може да намали риска от гърчове. Инсулто-подобните епизоди са чести при деца и тийнейджъри с CDG. Детето не може да движи ръката или крака си, изглежда много нещастно и уморено. Типично тези епизоди се подобряват клинично след няколко дни до седмица, до пълно възстановяване. Те трябва да бъдат лекувани с интравенозна флуидотерапия, докато детето е в състояние да приема течности през устата, за да се избегне дехидратация.

Деца и възрастните с CDG могат да имат проблеми с дълбоки венозни тромбози (ДВТ), които се изявяват с подуване, зачервяване и болка в областта на крака или ръката. При съмнение за ДВТ трябва да бъдат изследвани коагулационните фактори, протеин С, протеин S и антитромбин-III (които могат да бъдат ниски), да бъде направена доплерова сонография и да се назначи подходяща антикоагулантна терапия. Перикарният излив (течност около сърцето) може да бъде установен с ехокардиография, но обикновено остава безсимптомен. Изоставането във физическото и нервно-психическото развитие изискват дългосрочно проследяване и своевременно лечение.

КОИ ЛЕКАРСТВА ТРЯБВА ДА БЪДАТ ОТБЯГВАНИ?

Лекарства с чернодробен метаболизъм, напр. ацетаминофен, трябва да бъдат използвани единствено при необходимост в случай, че няма друг алтернативен медикамент със същото действие.

КОИ ЛАБОРАТОРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ ТРЯБВА ДА БЪДАТ НАПРАВЕНИ СЛЕД ПОСТАВЯНЕТО НА ДИАГНОЗАТА И ПРЕЗ КАКЪВ ПЕРИОД ОТ ВРЕМЕ ТРЯБВА ДА СЕ ПРОСЛЕДЯВАТ?

При поставяне на диагнозата трябва да бъдат проведени чернодробни функционални тестове, албумин, коагулационен статус, протеин С, протеин S и антитромбин III. Трябва да се направи ехография на сърцето и бъбреците. Повечето деца с CDG имат силна имунна система, но въпреки това им е трудно да се борят с инфекциите. В случаите, когато детето боледува често от инфекциозни заболявания трябва да се направи консултация с имунолог и да се проведат имунологични изследвания. Деца с CDG могат да бъдат имунизирани, при липса на противопоказания, установени от специалист педиатър. Веднъж в годината трябва да се проследява ПМК.

Глава 5. ДИАГНОСТИЧНИ МЕТОДИ ЗА CDG

Автори: Д-р Пас Брионес Годино (ИБЦ-Секция по вродени метаболитни болести, Върховен съвет за изследвания, Испания) и Д-р Рафаел Артух Ирибери дм (Звено по биохимия, Болница Сант Хуан де Део, Барселона, Испания).

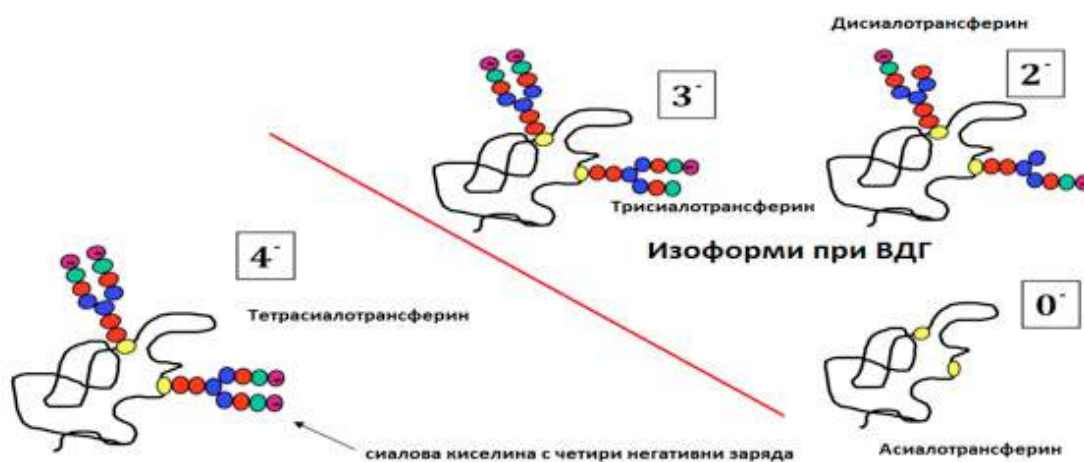


КРЕДИТИ: http://www.freedigitalphotos.net/images/view_photog.php?photogid=152

СКРИНИНГОВИ МЕТОДИ

Изоелектрично фокусиране на серумен трансферин.

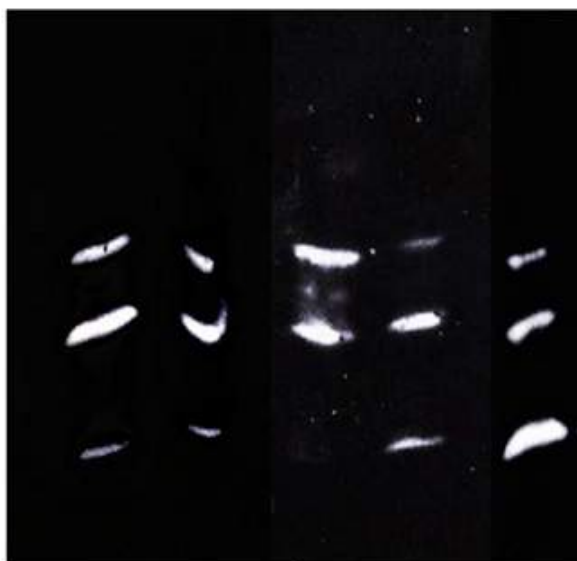
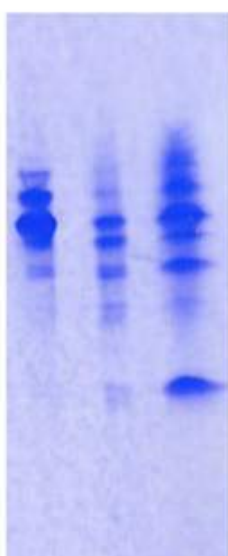
Изоелектрично фокусиране на серумен трансферин Tf (Tf-IEF) е най-широко разпространения скринингов метод за дефектите на N-гликозилиране, свързани с дефицит на сialова киселина. Трансферинът е серумен протеин. Той има няколко изоформи. В най-голяма количество е изоформата тетрасиалотрансферин. Тя съдържа две двойносиализирани биантенни олигозахаридни вериги. Всеки дефект в синтеза на тези вериги води до хипосиализация (вж дясната страна на Фигура 25).



ФИГУРА 25. Изоелектрично фокусиране на серумен трансферин Tf (Tf-IEF).

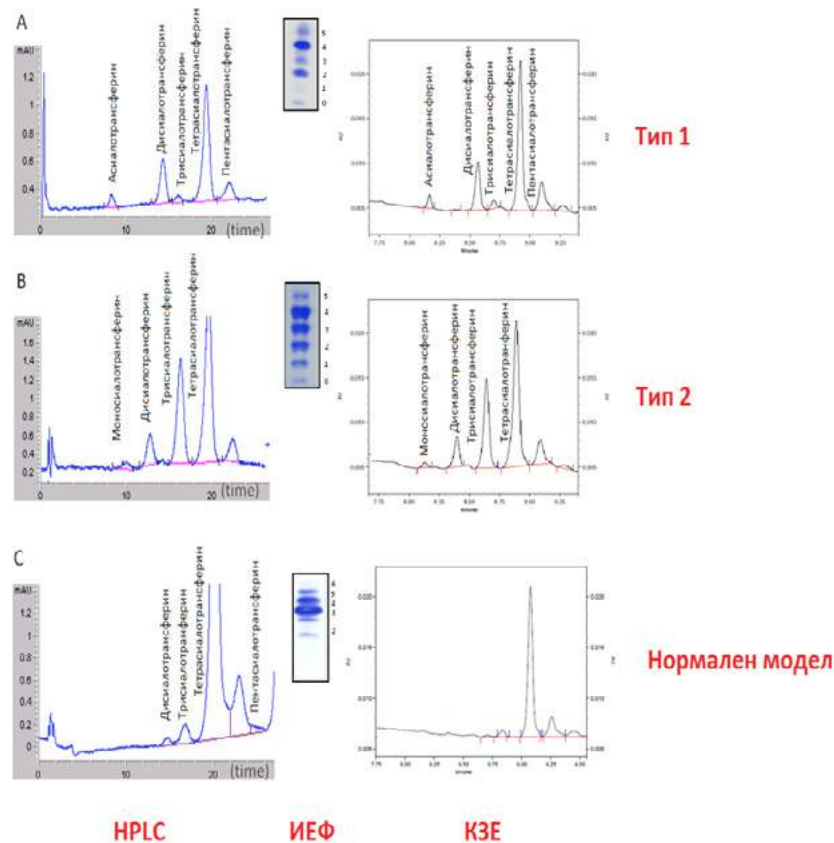
Трансферин
(N-гликозилиран протеин)

Аро С-III (O-гликозилиран протеин)



ФИГУРА 26. ИЕФ на серумен ароСIII позволява да бъдат изключени дефекти на кор-1-муцин тип О-дефекти на гликозилиране.

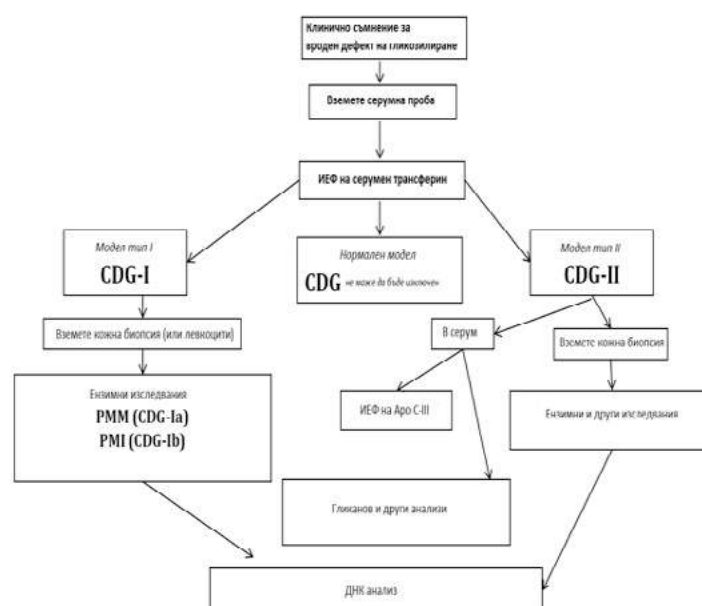
По настоящем за анализа на гликопротеините се използват и други маркери и/или методи като изследване на изоформите на серумен аро С-III с ИЕФ (Фигура 26).



ФИГУРА 27. ИЕФ е широко разпространен метод, въпреки че в някои лаборатории се използват други количествени методи като капиларно зонава електрофореза и HPLC.

Аро С-III е О-гликозилиран протеин. ИЕФ на този протеин позволява да се изключат или потвърдят дефекти на кор 1 муцин - тип дефекти на О-гликозилиране. При някои дефекти на гликозилиране се установяват едновременно модел тип 2 на трансферин и нарушен модел на аро С-III. ИЕФ е широко разпространен метод, въпреки че в някои лаборатории се използват за скрининг други количествени методи като капиларно зонава електрофореза и HPLC (Фигура 27)

ДИАГНОСТИЧЕН ПЪТ



Фигура 28. Алгоритъм на диагностичния път, използван при клинично съмнение за вродени дефекти на гликозилиране.

Глава 6. ЛЕЧЕНИЕ НА CDG

Автори: Селия Перес Серда и Белен Перес Гонзалес (Диагностичен център за молекулни болести, Център по молекулярна биология, ЦИБЕРЕР, Автономен университет).

Преводач и рецензент: Д-р Ванеса Ферейра (Португалска асоциация за CDG и други редки болести) и д-р Мария Антония Виласека (Гия метаболита, Болница „Сант Хуан Де Део“, Барселона, Испания)



КРЕДИТИ: http://www.freedigitalphotos.net/images/view_photog.php?photogid=1708

ЩЕ ИМА ЛИ СКОРО ЛЕЧЕНИЕ НА PMM2-CDG (CDG-1A)?

По настоящем няколко изследователски групи проучват различни възможности за съвременно лечение на PMM2-CDG. Разбира се, за да се постигне успех, усилията трябва да се обединят.

Нашата изследователска група се опитва да намери специфична терапия за мутации, засягащи процесинга на мРНК т.нар. **терапия с антисенс олигонуклеотиди**. Принципът е свързване с комплементарни участъци на мРНК и блокиране на белтъчния синтез в рибозомите. Антисмисловите олигонуклеотиди могат да блокират и сплайсинга на пре мРНК (изрязването на некодиращите участъци и съединяването на кодиращите), като по този начин премахват от зрялата мРНК участъци, кодиращи тежки заболявания.

Прилагаме този метод при интронни мутации, които представляват 5 до 10 % от всички мутации, причиняващи метаболитни заболявания. Вече сме идентифицирали няколко подобни мутации и успешно прилагаме антисенс терапия в клетките на пациенти с органични ацидурии и вродени дефекти на гликозилиране (Rincon et al. 2007, Vega et al. 2009; Perez et al. 2009). За провеждането на лечението е необходимо да се познава отговорния ген, мутациите които причиняват заболяване и ефектът на тези промени върху функцията на кореспондиращите протеини. Изучаването на ефекта на идентифицираните мутации и влиянието им върху клетъчните и тъканните функции, които те предизвикват ще улесни индивидуализираната терапия за всеки пациент.

Основният проблем пред клиничното приложение на антисенс олигонуклеотидите е тяхната ефикасност и безопасност. Също така се правят съвременни проучвания за използването на наночастици или вирусни вектори, които позволяват точно и ефективно освобождаване. (Perez et al, 2010).

Друг тип съвременна терапия е с **фармакологични шаперони**, които се използват за да подобрят нагъването на мутиралите протеини. (Bernier et al. 2004). Те са били успешно изпробвани върху така нар. „конформационни“ заболявания, като фенилкетонурия, болест на Gaucher, кистична фиброза и други, където е възможно да се постигне възстановяване „ин витро“ на функционалната активност на някои от идентифицираните мутантни гени. (Pey et al. 2008).

В последно време бяха установени някои мутации на гена PMM2, кодиращ фосфоманомулазата, които водят до нарушения в нагъването на протеина. Те могат да станат кандидати за използването на подобни терапии. Трябва да се отбележи, че всички пациенти с дефицит на PMM2 носят поне един алел с мутация, която има остатъчна активност, който в повечето случаи кореспондира на мутантен ген, засягащ конформацията на генния продукт. (Vega et al, 2011).

Огромно предизвикателство е да намерим подходящия шаперон от библиотеката с 10 000 лекарства, което може да бъдат специфично използвано за лечението на този тип мутации, идентифицирани в протеина на PMM2.

БИБЛИОГРАФИЯ:

- Perez B, Rincon A, Jorge-Finnigan A, Richard E, Merinero B, Ugarte M, Desviat LR (2009). Hum Mutat 30: 1676-82.
- Pérez B, Rodriguez-Pascua L, Vilageliu L, Grinberg D, Ugarte M, LR. Desviat 2010. J Inher Metab Dis (in press).
- Pey AL et al. 2008. J Clin Invest 118(8):2858-67.
- Rincon A, Aguado C, Desviat LR, Sanchez-Alcudia R, Ugarte M, Perez B. 2007. Am J Hum Genet 81(6).
- Vega AI, Perez-Cerda C, Desviat LR, Matthijs G, Ugarte M, Perez B. 2009. Hum Mutat. 30, 795-803.
- Vega AI, Pérez-Cerdá C, Abia D, Gámez A, Briones P, Artuch R, Desviat LR, Ugarte M, Pérez B. J Inher Metab Dis. 2011 Aug;34(4):929-39. Epub 2011 May 4.

Глава 7.

CDG – ЛЕЧЕНИЕ И РАЗВИТИЕ НА ТЕРАПИИТЕ

Автор: Мерел Лидъм, Австралийски представител на CDG пациентите и майка на дете със заболяването.



КРЕДИТИ: - http://www.freedigitalphotos.net/images/view_photog.php?photogid=2280
- http://www.freedigitalphotos.net/images/view_photog.php?photogid=901

7.1. НЯКОИ РАЗСЪЖДЕНИЯ ВЪРХУ ГОВОРА И КОМУНИКАЦИЯТА ПРИ РММ2-CDG (CDG-1A)

Нашата дъщеря Морган е на 18 години и ние непрекъснато ѝ помагаме да подобрява комуникационните си умения. Като малка тя беше много активно дете и разбираше всичко, но нямаше развита реч. По това време все още не подозирахме, че тя е с диагноза CDG1A, но знаехме, че има церебеларна хипоплазия, дизартрия (разстройство на речта) и диспраксия на говора (трудности във волевото програмиране, комбиниране, организиране, съгласуване и продуциране на говорни звукове и невербални движения) в допълнение към тежката атаксия.

По това време започнаха да се провеждат научни изследвания, които доказваха, че церебелумът участва не само в планирането на двигателни програми и координацията им, но в процесите на мисленето и е включен в различни лингвистични функции.

Тя беше още много малка, когато осъзнахме, че ще има проблеми с общуването, а също така и с речниковия запас, което беше истинско предизвикателство за нас.

Докато работехме върху физическите ѝ способности, вярвахме, че работата върху езиковите ѝ умения е не по-малко важна за щастлив и интересен живот.

Ние не се стремяхме само да развием естествената реч на нашето дете, но искахме да ѝ дадем и техническо средство, с което тя да комуникира независимо и без реч. От много малка започна да използва стратегиите на Augmentative and Alternative Communication (AAC) и по-расна използвайки едновременно естествената си реч и AAC. Препоръчвам Ви да прочетете статията за независимата комуникация.

A Communication Independence Model for People with Severe Communication Disabilities
http://www.speechpathology.com/articles/article_detail.asp?article_id=215.

На мен статията ми помогна да осъзная важността на независимата комуникация с малкото дете, защото понякога ми се струваше, че разбирах какво иска детето и че AAC не са необходими и ми костваха прекалено много усилия.

Докато четях усетих, че ще се чувствам по-добра майка, когато общувам по-добре с моето дете!

Тази статия ми показва, че хората със сложни комуникационни потребности са често зависими от значимия възрастен, за да изпратят или да интерпретират техните комуникационни съобщения. Тя демонстрира как тези хора могат да общуват по-пълноценно, когато техните партньори променят комуникационните си стратегии и очаквания. Започнахме да работим много рано върху способностите за общуване на Морган, но по това време AAC услугите бяха много ограничени и ние сами въведохме и поддържахме нейните AAC системи. По настоящем AAC системите са много по-разпространени и все повече терапевти се научават да ги използват.

Ранна интервенция при деца с комплексни комуникационни потребности
<http://aackids.psu.edu/index.php/page/show/id/1>

AAC осигурява начини не само за просто наименоване (напр. куче, лъжица) или отправяне на молби (например бисквитка или напитка), но също така модели и възможности за обсъждане, задаване на въпроси, споделяне на наблюдения и дори пеене. Ние искахме Морган не само да отговаря, но също така и самата тя да започва разговори. Много трудно е да се интегрират AAC стратегиите в ежедневието, но веднъж след като Морган го направи и можеше да казва много неща, стана забавно. Ние видяхме, как тя като стана способна да комуникира все по-успешно, започна да развива личността си и да преотдолява смущението си.

Инструкции относно грамотността на деца със специфични увреждания
<http://aacliteracy.psu.edu/>

Тъй като знаехме, че Морган изпитва трудности при ходене и говорене, решихме, че е много важно да я научим да чете. Така че от много ранна възраст започнахме да използваме на нейното AAC устройство текст, символи и картини, чрез които също може да се говори и да бъдат комбинирани в изречения. Ние също използвахме някои традиционни фонологични

похвати, като, например римуване на думи. Морган се научи да чете на 6 години в основното училище. До 8 години тя използваше системата от символи и думи, но по-късно започна да използва устройства текст – говор.

Пубертетна възраст

Морган започна да разчита в живота си на нейната AAC система за комуникация - Lightwriter SL40, текст – говор устройство с предсказване на думите. В нейните ранна и средна училищна възраст тя не се налагаше да я използва много често, защото учителката и децата разбираха речта ѝ, така че нейните комуникационни потребности не бяха толкова затруднени.

Ние се гордеем, че тя съумя да напише сама статия за комуникацията и да танцува на конференцията на Международното общество за Augmentative and Alternative Communication в Барселона.

<http://www.isaac-online.org/en/home.shtml>

Уебсайтът ISAAC ще ви помогне да установите контакт в своята страна за повече информация, относно AAC.

Други връзки: <http://www.complexchild.com/developmental.html>

Глава 7.2.

ТРУДОВА ТЕРАПИЯ НА ДЕЦА С CDG

Автор: Беатрис Санс, детски трудов терапевт, Професор в Университета на Крал Хуан Карлос. Алкорсон, Мадрид, Испания)

Превод: Д-р Ванеса Ферейра (Португалска асоциация за CDG и други редки болести)

Рецензент на превода: Мерел Лидъл, Представител на австралийските пациенти и майка на дете с CDG

Трудовата терапия е “социално-здравна дисциплина, която развива, възстановява или поддържа ежедневната дейност и трудовите умения на пациенти с физически, умствени или социални дефицити”.

Трудотерапевтът е специално обучен и квалифициран специалист за провеждането на трудова терапия. Той насърчава децата да участват в различни ежедневни дейности, които са от основно значение за емоционалното им благополучие като: игра, свободни занимания, самообслужване (хранене, обличане и хигиена) и училищни занимания.

КАКВО МОЖЕ ДА НАПРАВИ ТРУДОТЕРАПЕВТА ЗА ДЕЦАТА С CDG?

- 1) Да използва игри и дейности от ежедневиия живот, с които да се подобри умението на детето за обличане.
- 2) Подпомага децата, които избягват някои миризми или храни, да опитат нови храни и да подобрят толерантността си към храненето.
- 3) Извършва дейности, които помагат на децата да увеличат мускулната сила на ръцете си и консултират семействата за нови адаптационни средства, примерно за поддържането на химикалката или лъжицата.
- 4) Проектират столове или маси, подходящи за децата, които нямат контрол на главата или тялото и могат да поддържат положението на тялото така, че то да може да изпълнява ежедневиите си дейности.
- 5) Трудотерапевтът може да покаже на родителите как да играят с децата си, така че те да бъдат улеснени в координираното използване на очите, ръцете и контрола на главата.
- 6) Идентифицират подходящите играчки за децата с ограничено зрение или с трудности при манипулация с ръцете.
- 7) Дава препоръки относно поведението на родителите при децата с нарушен мускулен тонус и начина, по който да ги обличат, да ги хранят и да играят с тях.
- 8) Консултират родителите за всички необходими адаптационни уреди в дома (премахване на архитектурни бариери, инсталиране на уреди за прикрепване при ходене и други), за да се насърчава независимостта на децата в тяхната среда.
- 9) Улесняват координираните движения на очите при кривогледство или при други нарушения на очната координация, които пречат на нормалното зрение на детето.
- 10) Колаборират си с други професионалисти, включени в грижите около детето и развиват съвместни стратегии, за да се подобри тяхната дейност в ежедневиия живот на детето.
- 11) Трудотерапевтът проектира различни адаптационни методи, за да се развият в децата с увреждания необходимите сензорно-моторни умения, за се хранене, рисуване, самостоятелна игра.
- 12) Той работи съвместно с родителите и учителите, за да се преотдолеят бариерите, свързани с участието на децата в социалния живот и за изграждане на собственото им себеуважение.

НЯКОИ ПОЛЕЗНИ ВРЪЗКИ ЗА ИНФОРМАЦИЯ

- **APTOCAM.** Asociación Profesional de Terapeutas Ocupacionales de la Comunidad Autónoma de Madrid. C/ Serrano 79. Bajo Derecha. 28006. Tf. 91 4115297. www.aptocam.org.
- **APETO.** Asociación Profesional Española de Terapia Ocupacional. C/ Modesto Lafuente 63, 3ºC. 28003 Madrid. Tf. 91 5535608. www.apeto.com.
- **AEIS.** Asociación Española de Integración Sensorial. Apartado de Correos 38032. Madrid 28031. Tf. 689499568. www.integracionsensorial.es.
- **AETB.** Asociación Española de Terapeutas formados en el concepto Bobath. C/ Mirador de la Reina 113-115. 28035 Madrid. Teléfono 647988249. www.asociacionbobath.es

Глава 7.3.

ФИЗИОТЕРАПИЯ ПРИ ДЕЦАТА С CDG

Автор: Паула Давила Мартинес (Физиотерапевт, специализирал Бобат (кърмачета, деца и възрастни). ЦПЕЕ Принцеса София, Мадрид.

Превод: Д-р Ванеса Ферейра (Португалска асоциация за CDG и други редки болести)

Рецензент на превода: Мерел Лидъл, Представител на австралийските CDG пациенти и майка на дете с CDG.

Физиотерапията играе важна роля в ранната интервенция при децата с CDG.

Тя се прилага основно за подобряване и коригиране на позата, възстановяване на обхвата на движенията, както и обучение на болните деца за поддържане на равновесието, координацията и в дейности от ежедневието със съществено значение за тяхното нервно-психическо развитие.

Основната цел на физиотерапевта е да се подобрят самостоятелността, функционалните способности на детето, придобиването на независимост и включването му в училищния, семейния живот и игрите с приятели.

За постигането на тази цел работата на физиотерапевта не се ограничава само до извършване на физикалните процедури, но трябва да включва и:

- Ръководство за програми по физиотерапия

Ние обучаваме родителите и други членове на семейството как да подобрят позата на детето, как да го поставят да седи правилно, да се изправя, да се изкачва по стълби, да кара триколка, да стои изправено и др. Не трябва да забравяме, че да учиш е необходимост и детето трябва да упражнява наученото в различен контекст.

- Програми за ежедневни дейности

Ние обучаваме и развиваме уменията на детето за извършване на дейности, които са лесни за изпълнение и които разширяват ползите от физиотерапевтичните процедури.

- Препоръки относно програми за свободното време.

Физиотерапевтът може да Ви посъветва с какво да се занимава детето в свободното време, например адаптативни спортове, плуване, и ще му помогне да подобри своите функционални умения. elastische orthesen, en meer.

- Избор и препоръки за асистиращи технологии.

Асистиращите технологии са различни методи и техники, които приложени според указанията на производителите, модифицирани или индивидуализирани, се използват за подобряване или повишаване на функционалните особености на индивидите с увреждания. Така например системите за придвижване (различни типове инвалидни колички, патерици, адаптирани триколки и др.), позициониращи системи (за изправяне, столове за училищни стаи и др.), динамични ортези на стъпалата, ластични ортези и др.

С оглед на поставените задачи или предприетите действия, които са необходими за тяхното изпълнение е важно винаги да се отчитат индивидуалните потребности на конкретно дете (вида на проблема, възрастта, степента на увреждане, когнитивното ниво и др.) и нуждите на семейството.

И разбира се, за да се постигне успех, физиотерапевтът трябва да бъде част от интердисциплинарния екип от специалисти (трудов терапевт, логопед, ортопедичен техник, учители, лекари и др.) и да работи в сътрудничество с родителите и другите семейни членове за постигане на общите цели в полза на детето и семейството.

Лекуващият физиотерапевт трябва да е всеотдаен към детето в стремежа си да го предпази от бъдещи усложнения и да насърчи активното му участие в лечебния процес.

Интересни уебсайтове:

<http://www.iser.com/physical-therapy.html>

http://specialchildren.about.com/od/therapies/Therapies_Learn_More_About_How_They_Help_Your_Child.htm

Глава 7.4.

РОЛЯТА НА РАННАТА ИНТЕРВЕНЦИЯ ПРИ ДЕЦА С CDG

Автор: Мария Луиза Пендас Санчес, Психолог, специализирал Ранна интервенция, Специален педагог.

Превод: Д-р Ванеса Ферейра (Португалска асоциация за CDG и други редки болести)

Рецензент на превода: Мерел Лидъл, Представител на австралийските CDG пациенти и майка на дете с CDG.

КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА РАННАТА ИНТЕРВЕНЦИЯ?

“Ранна интервенция” представляват социални услуги, насочени към деца под 6 годишна възраст, които имат нарушение в психомоторното развитие, към техните семейства и близката обкръжаваща среда. Тези дейности трябва да бъдат съобразени с развитието на детето като цяло чрез развитието на различни аспекти: моторни, емоционални и когнитивни, оптимизиращи интеграцията на детето в семейството, училището и обществото.

КОЙ Е ВКЛЮЧЕН В РАННА ИНТЕРВЕНЦИЯ?

Основната таргетна група на ранната интервенция са детето и неговите родители. Дейностите на този специалист са насочени към отдаването на директни услуги на децата и семействата чрез съвети и ръководство относно различни био-психо-социални аспекти чрез интердисциплинарен подход.

КЪДЕ СЕ ИЗВЪРШВА РАННА ИНТЕРВЕНЦИЯ?

В общността на детето в координация със специализиран отбор, отговорен за оценката, диагнозата и програмите за интервенция.

КАКВИ СА СПЕЦИФИЧНИТЕ ОСОБЕНОСТИ НА РАННАТА ИНТЕРВЕНЦИЯ ПРИ CDG?

- Намаляват се ефектите на CDG върху общото развитие на детето,
- Да се промотира оптималното развитие на детето,
- Да се предотвратят или намалят страничните ефекти на заболяването,
- Да се посрещнат нуждите на семейството и училищната среда,
- Поддържа активното участие на децата в общността.

Връзки:

<http://www.kidsource.com/kidsource/content/early.intervention.html>

<http://www.kidsource.com/NICHCY/infantpub.html>

<http://www.earlyinterventionsupport.com/>

Глава 7.5.

КАК ПЛУВАНЕТО МОЖЕ ДА ПОМОГНЕ НА МОЕТО ДЕТЕ?

Източник: Статия от Гия Метаболика

Inborn errors of metabolism and sports Mercedes Serrano a, M. Antònia Vilaseca b and Jaume Campistol,* aServei de Neurologia, Unitat de Malalties Metabòliques, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Barcelona, España aServei de Bioquímica, Unitat de Malalties Metabòliques, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

Глава 7.6.

РЕТ-ТЕРАПИЯ ПРИ ДЕЦА С CDG

<http://www.ctac.cat/portal/>

Глава 8.

РОЛЯТА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛИТЕ, ИНФОРМИРАНОСТТА И КОМУНИКАЦИЯТА ПРИ РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ

Глава 8.1.

БАЗОВИ НАУЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ ПРИ РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ

Автор: Мафалда Арайо, базов изследовател в ИБМЦ, Порто, Португалия



КРЕДИТИ: http://www.freedigitalphotos.net/images/view_photog.php?photogid=1152

БАЗОВИ НАУЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ ПРИ РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ

Редките болести са предизвикателна област за научни изследвания. Те засягат малко хора, диагнозата е много трудна и симптомите трудно могат да се дефинират и често се припокриват при различните заболявания.

Като цяло обаче редките заболявания засягат близо 250 милиона души по света (Shire, биофармацевтична компания) и 8 % от хората, ще бъдат засегнати от рядко заболяване в техния живот (Time magazine, Aug 2010). Развитието на терапии при тези заболявания среща две основни трудности: неразбирането на подлежащите патофизиологични механизми на заболяванията и липсата на интерес от страна на фармацевтичните компании.

Понякога се пренебрегва значението на базовите научни изследвания. Някои хора вярват, че парите от данъците не трябва да бъдат харчени от учени, които просто искат да знаят как са устроени нещата, а за намирането на лечение за някое животозастрашаващо заболяване. Тук е мястото да си припомним два отлични примера за базови научни изследвания. Така например нашето съвременно схващане за генетиката и наследствеността се основава на проучванията на Грегор Мендел (виж Dunn 2003) върху грахови зърна през 1860 г., и експериментите на Томас Морган с плодовите мухички в началото на 20 век (виж Miko 2008). Според Европейската организация по редки болести (EURORDIS) има между 5,000 и 7,000 различни генетични заболявания и 80% от тях са генетични.

Благодарение на напредъка на биохимията и генетиката резултатите от някои базови научни изследвания се трансформираха в успешни терапии на онкологичните заболявания. Простото наглед откритие на молекулярните маркери (молекули, които се установяват в нарушени нива или на необичайни места в организма) допринесоха много за диагнозата и прогнозата при някои видове рак.

В областта на редките заболявания тези открития ще позволят проектирането на нови, по-точни диагностични методи, които ще могат да бъдат интерпретирани от всеки лекар.

От друга страна съществува противоречие между напредъка на базовите научни изследвания за диагностика, което пък от своя страна води до липса на реални лекарствени средства до пациентите. Европейската терапевтична инициатива за редки болести (ERDITI) обединява усилията на академичните научни институции и фармацевтичните компании, за да бъдат насърчени изследванията в областта на терапията на редките болести.

Факт е, че големите мултинационални фармацевтични компании най-после осъзнават дълго пренебрегвания потенциал на пазара, проявяват интерес към закупуване на малки компании и инвестират свои средства в звената за научни изследвания на редките болести (Shaffer, 2010).

От основно значение е общественият и частния сектор да осигурят финансова подкрепа за базовите научни изследвания.

За щастие има институции, които са посветени на изследванията при редките болести и развиват нови методи за по-добро разбиране, диагнозата и лечението на тези пренебрегвани, често наричани заболявания „сираци“.

За постигането на тези цели е необходимо сътрудничеството между изследователите, лекарите и пациентите.

СТИПЕНДИИ ЗА НАУЧНИ ПРОУЧВАНИЯ:

- http://www.childrenshospital.org/cfapps/research/data_admin/Site2673/mainpageS2673P16.html
- <http://www.rarediseases.org/research/requests>
- http://www.action.org.uk/our_research/research_training_fellowship_holders
- <http://rarediseasefoundation.org/RDFGrants.html>
- http://www.tfrd.org.tw/english/laws/cont.php?kind_id=78&top1=What%20we%20do&top2=Patient%20Activity&top3=Scholarship
- <http://www.marionegri.it/mn/en/sezioni/formazione/borseDiStudio/borsaCurie.html>
- <http://www.findaphd.com/custadverts/4year/bham/minisite09/trans-3.asp>

БИБЛИОГРАФИЯ:

1. Is It Time We Paid More Attention to Rare Diseases?

By Frances Perraudin Saturday, Aug. 21, 2010, TIME magazine

2. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2003 Nov;88(6):F537-9.

Gregor Mendel, OSA (1822-1884), founder of scientific genetics. Dunn PM. Department of Child Health, University of Bristol, Southmead, UK. P.M.Dunn@bristol.ac.uk

3. Miko, I. (2008) Thomas Hunt Morgan and sex linkage. Nature Education 1(1)

4. EURORDIS.

5. ERDITI, The European Rare Disease Therapeutic Initiative.

6. Shaffer C., Pfizer explores rare disease path. Nature Biotechnology 28, 881882- 2010

Полезни връзки:

- (USA) Children's r.a.r.e. disease network: <http://www.crdnetwork.org/>
- <http://www.euroglycanet.org/>
- <http://www.eurordis.org/content/survey-patient-groups-research>
- <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>
- RareSpace: Обществена организация за всички, които искат да научат повече за редките болести и свързаните с тях проблеми.
- <http://www.medpedia.com/communities/274-RareSpace>
- The Global Genes Project (www.globalgenesproject.org), световна инициатива за откриване на редките болести.

Глава 8.2.

РОЛЯТА НА КОМУНИКАЦИЯТА ПРИ РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ

Автор: Себастиан Санчес, доктор по информационна медицина, бакалавър по Комуникация и история, Професор в университета във Валенсия

Превод: Д-р Ванеса Ферейра (Португалска асоциация за CDG и други редки болести)

Рецензент на превода: Мерел Лидъл, Представител на австралийските CDG пациенти и майка на дете с CDG.

В областта на общественото здраве, заболяванията с ниска честота се наричат „редки болести“. Те промениха в голяма степен нашето разбиране за универсалното здраве като цяло. За да се осигурят необходимите грижи за повече от 35 млн души по света, засегнати от около 8,000 различни заболявания е необходимо в ЕС да се развият нови взаимоотношения между пациентите и администраторите на общественото здраве, работещи в тази чувствителна област.

Факт е, че повече от 80% от тези заболявания са генетични. Те с различна степен на тежест, а необходимостта от ранна диагностика изисква мултидисциплинарен екип. Заболяването прави пациента много уязвим в сложната социална система. От съществено значение за хората с редки болести са препоръчаните от съвета на ЕС (2009/С 151/02), „принципи и основни универсални ценности, достъпа до висококачествено здравеопазване, равноправност и солидарност, възприети от заключителните разпоредби за ценностите и общите принципи на всички системи за здравеопазване в ЕС от 2 юни, 2006 г. „Така че е необходимо да се създават нови стратегии между обществените здравни институции, за да се подобри качеството на живот на пациентите и да се осигурят на техните семейства най-добрите лекарски практики. Много от редките болести са с генетичен произход и се откриват благодарение на значителния напредък в базовите изследвания в различни научни области, което налага да бъдат предвидени средства не само за диагностика, но и за генетични и клинични проучвания като част от бъдещите потребности на семействата.

От значение е не само да се направи точна и бърза диагноза, но също да се подобри прогнозата като резултат от научното развитие и трансфера на знанията от различни научни области.

Пациентът се оказва често в центъра на сложни социални взаимоотношения, където среща неуважение, неразбиране и няма качествена информация за заболяването.

В тази насока пациентските организации и лекарите, които се занимават с редки болести трябва да осигуряват подходяща информация в средствата за масово осведомяване. Необходимо е и зорко да бъде следено отношението на медиите към редките болести и към хората живеещи с тях.

Основната цел е социалната интеграция на хората с редки заболявания и промяна в обществените нагласи за приемането на заболяването като нормална част от живота, а не както в миналото равнозначно на слабост и социална изолация.

Накратко най-важното е да се избегне стигматизирането, повърхностното и стереотипното отношение и фокусиране само върху външните признаци на болестта. Трябва да се работи върху промяна на разбирането, че понятието „редки“ болести“ не идва от „чудновати“, за които много хора, включително и лекари никога не са чували, а от ниската им популационна честота.

В нашето съвременно общество средствата за масова информация могат да влияят върху формирането на обществените нагласи, затова е необходимо провеждане на широкомащабни информационни кампании, устойчиво присъствие и създаване на медиен интерес към редките болести включително и към вродените дефекти на гликозилиране (CDG).

Но още много път предстои да бъде извървян...

Полезни връзки към редките болести

- [Http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES) (portal for rare diseases and orphan drugs)
- [Http://www.ciberer.es/](http://www.ciberer.es/) (Biomedical Research Centre Network for Rare Diseases)
- [Http://ec.europa.eu/health/index_en.htm](http://ec.europa.eu/health/index_en.htm) (European Commission on public health)
- [Http://89.97.167.162/Home.aspx](http://89.97.167.162/Home.aspx) (European Project on Development Plans for Rare Diseases)
- [Http://www.enfermedades-raras.org/](http://www.enfermedades-raras.org/) (Spanish Federation for Rare Diseases)

Глава 9.

РЕЧНИК НА ТЕРМИНИТЕ

Автори: Д-р Мария Антония Виласека (Гия метаболика, Болница „Сант Хуан Де Део“ , Барселона, Испания) и Д-р Белен Перес Дуенас дм (Катедра по Неврология, Болница Сант Хуан де Део, Барселона, Испания)

Церебеларна хипоплазия:

генетично или спорадично заболяване, което се характеризира с непълно развитие на церебелума.

Микроцефалия:

Намален растеж или задръжка на растежа на главата, което води до по-малка обиколка на главата в сравнение с размерите, характерни за възрастта.

Гърчове:

Наличие на нарушена биоелектрическа активност в мозъка.

Инсулто-подобни епизоди:

Остри епизоди, при които се засяга мозъчното кръвообращение.

Атаксия:

Намалена възможност за координация на волевите мускулни движения.

Атрофия:

Редукцията на размера на даден орган, която се дължи на загуба на маса.

Хипотония:

Намален мускулен тонус.

Протеин-губеща ентеропатия:

Заболяване на храносмилателния тракт, при което се губят протеини, чрез изпражненията.

Дехидратация:

Екссесивна загуба на телесни течности.

Коагулопатии:

Тенденция да се кърви по-дълго от обикновеното, поради ниското ниво на коагулационни фактори.

Гастроезофагеален рефлукс:

Като следствие от понижения мускулен тонус на долния езофагеален сфинктер, стомашното съдържимо навлиза в хранопровода. При деца това може да причини различни последствия като дискомфорт след хранене, езофагит, кашлица, трудности при наддаване на тегло.

Кардиомиопатия:

Заболяване на сърдечния мускул.

Остеопения:

Редукция на костната плътност под нормалните стойности.

Масни възглавнички, нарушено разпределение на подкожната мастна тъкан и липодистрофия:

На фона на намален обем на подкожната тъкан, на места (предимно глутеусите и ръцете при децата с CDG) се наблюдава увеличено натрупване на масти.

Нистагъм:

неволево и неконтролирано движение на очите. Може да бъде хоризонтален, вертикален, ротаторен или комбинация от тях.

Ретинитис пигментоза:

Заболяване на ретината с прогресиращ ход, което се дължи на загуба на основните клетки на ретината - пръчици и конусчета. Симптомите са бавнопрогресиращо намаляване на зрителната острота и периферното зрително поле при запазено централно зрение.

Очна моторна апраксия:

Нарушена е способността за насочване на очите в определена посока, както и задържането на погледа. Децата компенсират това, чрез извършване на бързи движения на главата, които отминават обекта на погледа със задно коригиране, докато не постигнат средно положение на главата.

Глава 10.

ПОВИШАВАНЕ НА ВНИМАНИЕТО НА ОБЩЕСТВОТО КЪМ ПРОБЛЕМИТЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ С CDG

ГЛАСЪТ НА ПАЦИЕНТИТЕ С CDG

По настоящем пациентските организации с нестопанска цел, които представляват и защитават правата и интересите на хората с редки болести, непрекъснато се увеличават, както се увеличава и броя на новоткритите редки болести.

Пациентските организации работят за постигане на модерно, високо-качествено и ориентирано към пациента здравеопазване, изразяващо се в зачитане на правата, гарантиране на достъпа до лечение, осигуряване на високо качество на живот. Те непрекъснато се стремят към постигане на по-голямо обществено влияние, гражданско участие в управлението и контрола на здравната система, включване на представители на пациентите в управлението на структурите в системата на здравеопазването, подпомагане на съответните служби по отношение на информираността им по проблемите на редките болести и осигуряване на съвременно лечение с лекарства сираци.



Пациентски организации фондации:

Португалия
Испания
САЩ
Франция
Канада
Швеция
Дания
Германия

Ядро на активните CDG представители:

Холандия
Гърция
Аржентина
Еквадор
Бразилия
Финландия
Австралия

В тази връзка Португалската асоциация за вродени дефекти на гликозилирането и други редки метаболитни заболявания (APCDG-DMR) организира и координира редица конференции, симпозиуми, „научни кафета“ в различни области като нанотехнологиите, епидемиологията, медицината, фармакологията -лекарства-сираци и др.

Целта на всички тези срещи е да се постигне активно взаимодействие и сътрудничество между представители на различни съсловни организации за развитието на проблема и ангажиране на медийното внимание в различни аспекти от редките болести.

Заслужава да се отбележи, че много наши инициативи, свързани с повишаване на информираността и разпространението на знанията за вродените дефекти на гликозилиране се осъществиха с международно сътрудничество на пациентски организации, изследователи и клиницисти. Това са: (1) Практическото ръководство за семейства с CDG; (2) Детска приказка: „Гликоландия и цветните антени“ (3) Инструмент за информиране и разпространение на знания за CDG (4) CDG онлайн общество (5) Интернационално CDG лого (6) Магазин на CDG общността, (7) Кит за дисеминация на редките метаболитни болести и други.

По настоящем пациентите с редки болести са оправомощени на всички нива. Предприемти са национални стратегии и действия за увеличаване на високо-качествените здравни грижи в областта на редките болести и са осигурени насърчителни мерки за стимулиране на научни изследователските проекти, разработването и употребата на лекарства сираци, създаването на световни източници на информация и публикуването им включително и онлайн на различни езици, което гарантира подобряване на живота на хората, страдащи от редки заболявания.

Членството в Португалската асоциацията за CDG и други редки метаболитни заболявания дава възможност да се обединят гласовете на пациентите, лицата, които се грижат за тях и съпричастните към техните проблеми в една посока: Да се подкрепят нуждите на пациентите или хората, които се грижат за тях, да се осигури съвременна, надеждна информация за най-добрите практики в лечението и грижите за хора с тези заболявания.

Надеждата ни за по-доброто бъдеще на нашите близки: Лилияна, Мартин, Бруна, Елена, Айна, Иван, Морган и много други деца и възрастни, засегнати от редки болести ни дава основание да вярваме в нашия проект и да преотдоляваме трудностите, с които се изправяме „лице в лице“, докато подкрепяме и защитаваме правата им на всички правителствени нива.

Откъси от този текст са взети от: Световен конгрес по лекарства сираци с автор Ванеса Ферера, Президент на Португалската асоциация за вродени дефекти на гликозилиране и други редки метаболитни болести (APCDG-DMR).

ПОСЛЕДВАЙТЕ СЛЕДНИТЕ ВРЪЗКИ, ЗА ДА НАМЕРИТЕ ИЗТОЧНИЦИ ЗА СЕМЕЙСТВОТА С РЕДКИ МЕТАБОЛИТНИ БОЛЕСТИ И ТЕХНИТЕ ЗДРАВНИ АСОЦИАЦИИ.

- <http://www.apcdg.com>
- <http://www.guiametabolica.org>
- <http://www.rareconnect.org/en/community/cdg>

“Menina”

Eu sei no que acredito
Quem me dera saber menina quem és tu
E o que me queres dizer
Sei que
tudo vem dentro de ti
Acredito que queres vencer
Mas na vida a tua força vai ganhar
A tua coragem vai mostrar menina que és feliz
A tua valentia
é do tamanho do mundo
talvez seja aqui que vais mostrar
O quanto a tua vida nos diz.

(Поема, посветена на Лиляна Ферера).
От Розалия Феликс



PORTUGUESE
ASSOCIATION

WWW.APCDG.COM