

Съвременна Медицина

Modern
medicine

LXVI 1-2/2022



Съюз на българските медицински специалисти

1-2/2022

LXVI



Съвременна медицина

Орган на Съюза на българските медицински специалисти

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Главен редактор:

Проф. Б. Богов
E-mail: bbogov@gmail.com

Зам. гл. редактор:

Проф. Зл. Коларов
E-mail: zkolarov@abv.bg

Научен секретар:

Доц. Р. Кръстева
E-mail: krasteva_r@yahoo.com

Членове:

Проф. К. Ангелов
Проф. М. Георгиев
Проф. С. Монов
Чл.-кор. проф. А. Гудев
Проф. К. Янев
Доц. Р. Иванова
Проф. З. Каменов
Проф. Д. Костадинов
Проф. Г. Куртева
Проф. Ц. Кътова
Проф. М. Маринов
Проф. Л. Матева
Проф. В. Миланова
Проф. П. Минчев
Проф. К. Карамфилов
Проф. Л. Митева
Проф. Е. Наумова
Проф. Г. Начев
Проф. А. Николов
Проф. Д. Петрова
Проф. П. Переновска
Доц. М. Любомирова
Чл.-кор. проф. Н. Петров
Проф. Д. Буланов
Доц. К. Рамшев
Проф. Р. Рашков
Проф. И. Салтиров
Проф. Д. Свиначков
Доц. Д. Цонева-Тобова
Доц. М. Атанасова
Проф. Ю. Петрова
Акад. проф. Л. Трайков
Проф. В. Хаджидеков
Доц. Е. Хаджиев

СЪДЪРЖАНИЕ

Клинични случаи

Й. Младенова, К. Господинов, С. Тишева. На фокус: стрес-индуцирана кардиомиопатия, асоциирана с COVID-19 инфекция	3
С. Кордева, И. Лозев, И. Баташки, А. Баташки, Ж. Кардозо, Г. Чернев. Множествени себацейни карциноми на главата и шията, възникнали едновременно с метатипичен и аденоидно кистичен базалиом на лицето и себацеом на скалпа: първи случай в медицинската литература	9
С. Кордева, М. Дханараджан, Г. Чернев. Малки базалноклетъчни карциноми на назална и параназална област – серия от случаи с патогенетичен и терапевтичен въпрос	17

Обзори

К. Господинов, Й. Младенова, С. Тишева. Поглед над сърдечно-съдовите рискови фактори, съобразно последните препоръки в превантивната кардиология.....	32
М. В. Ганева. Мултисистемен инфламаторен синдром при деца – какво научихме за две години	38
Св. Ценов. Сърдечно-съдови заболявания в България – социална и икономическа значимост	44

На Вашето внимание

Изисквания към авторите	52
-------------------------------	----

Адрес на редакцията:

СБМС, София, 1431, ПК-63, ул. "Св. Георги Софийски" № 1

Включено е в международния регистър на периодичните издания – ISSN 0562-7192
и в БД Българска медицинска литература при ЦМБ, МУ – София

EDITORIAL BOARD**Editor in chief:**

Prof. B. Bogov

E-mail: bbogov@gmail.com**Deputy editor:**

Prof. Zl. Kolarov

E-mail: zkolarov@abv.bg**Scientific secretary:**

Assoc. prof. R. Krasteva

E-mail: krasteva_r@yahoo.com**Editorial staff:**

Prof. K. Angelov

Prof. M. Georgiev

Prof. S. Monov

Corr. memb. prof. A. Gudev

Prof. K. Yanev

Assoc. Prof. R. Ivanova

Prof. Z. Kamenov

Prof. D. Kostadinov

Prof. D. Kurteva

Prof. Ts. Katova

Prof. M. Marinov

Prof. L. Mateva

Prof. V. Milanova

Prof. P. Minchev

Prof. K. Karamfilov

Prof. L. Miteva

Prof. E. Naumova

Prof. G. Nachev

Prof. A. Nikolov

Prof. D. Petrova

Prof. P. Perenovska

Assoc. Prof. M. Lyubomirova

Corr. memb. prof. N. Petrov

Prof. D. Bulanov

Assoc. Prof. K. Ramshev

Prof. R. Rashkov

Prof. I. Saltirov

Prof. D. Svinarov

Assoc. Prof. D. Tsoneva-Tobova

Assoc. Prof. M. Atanasova

Prof. Yu. Petrova

Acad. prof. L. Traykov

Prof. V. Hadjidekov

Assoc. Prof. E. Hadzhiev

Case reports

Y. Mladenova, K. Gospodinov, S. Tisheva. The focus: a clinical case of stress-induced cardiomyopathy associated with COVID-19 infection..... 3

S. Kordeva, I. Lozev, I. Batashki, A. Batashki, J. C. Cardoso, G. Tchernev. Multiple sebaceous carcinomas of the head and neck arising simultaneously with metatypical and adenoid cystic BCCs of the face and sebaceoma of the scalp: first report in the medical literature 9

S. Kordeva, M. Dhanarajan, G. Tchernev. Small BCCs of the nasal and paranasal area: case series with pathogenetic and therapeutic update..... 17

Surveys

K. Gospodinov, Y. Mladenova, S. Tisheva. Review of cardiovascular risk factors according to the latest recommendations of preventive cardiology 32

M. V. Ganeva. Multisystem inflammatory syndrome in children – what have we learned for the last two years? 38

Sv. Tsenov. Cardiovascular diseases in Bulgaria – social and economic burden 44

To your attention

Requirements to authors..... 52

Editorial address:

UNION OF MEDICAL SPECIALISTS IN BULGARIA

1, Sv. G. Sofiysky, Sofia 1431 Bulgaria

СЪВРЕМЕННА МЕДИЦИНА 1-2/2022

Централна медицинска библиотека, МУ – София

Езикова редакция: *И. Митева, В. Цъклева, В. Колев (англ.)*Страниране: *Д. Александрова*

Печат: j-point plus

НА ФОКУС: СТРЕС-ИНДУЦИРАНА КАРДИОМИОПАТИЯ, АСОЦИИРАНА С COVID-19 ИНФЕКЦИЯ

Й. Младенова, К. Господинов, С. Тишева

Медицински университет – Плевен

Резюме. По време на пандемията с COVID-19 се наблюдава ръст на сърдечно-съдовите усложнения както в периода на острата фаза на заболяването, така и след него. Обект на настоящия клиничен случай е тако-цубо кардиомиопатията, която се индуцира по време на стрес и имитира остър коронарен синдром. Възможни механизми за възникването ѝ са генерализираното увеличение на стреса на организма, цитокиновата буря, микросъдовата дисфункция и повишеният симпатиков отговор по време на инфекцията. Разбирането на механизмите за възникване на тази кардиомиопатия има важно значение за инициране на терапия с оглед превенцията ѝ в условията на тази глобална криза.

Ключови думи: COVID-19, тако-цубо кардиомиопатия, остър коронарен синдром, цитокинова буря, микросъдова дисфункция

THE FOCUS: A CLINICAL CASE OF STRESS-INDUCED CARDIOMYOPATHY ASSOCIATED WITH COVID-19 INFECTION

Y. Mladenova, K. Gospodinov, S. Tisheva

Medical university of Pleven

Abstract. During the pandemic with COVID-19, an increase in cardiovascular complications was observed both during the disease and in the period after it. The subject of our clinical case is Takotsubo cardiomyopathy, which is induced during stress and mimics acute coronary syndrome. Possible mechanisms for its occurrence are generalized increase in body stress, cytokine storm, microvascular dysfunction and increased sympathetic response during infection. Understanding the mechanisms of this cardiomyopathy is important for initiating therapy for prevention it in this global crisis.

Key words: COVID-19, Takotsubo cardiomyopathy, acute coronary syndrome, cytokine storm, microvascular dysfunction

ВЪВЕДЕНИЕ

На 11 март 2020 г. Световната здравна организация (СЗО) обяви пандемията от COVID-19, причинена от SARS-CoV-2 [1]. Към момента на представянето на този клиничен случай по данни на Националния статистически институт в България сме във фазата на „затихване“. Съществуват малък брой клинично изявени случаи, но въпросът е какво ще бъде развитието с настъпване на есенно-зимния сезон.

SARS-CoV-2 е от семейство Coronaviridae. Може да засегне всички органи и системи

в човешкото тяло – дихателна, респираторна, гастроинтестинална, сърдечно-съдова система [2]. Първоначално публикуваните данни от Ухан, Китай, показват, че пациентите с изходни сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) са изложени на повишен риск на смъртност и заболяемост от COVID-19 в сравнение с пациенти без предшестващи такива. Тези данни бяха потвърдени и продължават да са актуални и към 2022 г. [3]. Този коронавирус може да доведе до възникването на редица състояния, като остър коронарен синдром, миокардит, кардиоми-

опатия или ритъмно-проводни нарушения [4]. Едно от усложненията, чиято честота драстично е нараснала по време на пандемията с COVID-19, е изявата на тако-цубо кардиомиопатията (КМП) [5].

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧНИЯ СЛУЧАЙ

Представяме клиничен случай на жена на 74 години, която постъпва в Спешно приемно отделение (СПО) на 20.03.2021 г. по повод на оплаквания от болка зад гръдната кост с разпространение към лявото рамо, започнала през нощта на 19/20.03.2021 г. Болката била с променящ се интензитет и продължителност, но поради персистирането ѝ пациентката потърсила екип на Центъра за спешна медицинска помощ. От 10 дни по повод на втрисане, но без регистриран фебрилитет и кашлица, е лекувана в дома с антибиотик III генерация цефалоспорин без ефект. При постъпване в СПО пациентката е с фебрилитет до 38,2° C.

Като единствено придружаващо заболяване съобщава за дългогодишна артериална хипертония – над 10 години, за която системно приема Лекарнидипин 10 mg сутрин. Отрича

рискови фактори за коронарна артериална болест по време на прегледа.

От физикалния преглед се установяват отклонения от страна на дихателната система: при двустранно везикуларно дишане в двете белодробни основи се аускултират дребни влажни хрипове. Пациентката е в еупнея. От ССС: ритмична сърдечна дейност, ясни тонове, без шумова находка, СЧ – 100 уд./мин. Измереното АН на всяка ръка в състояние на покой – 110/80 mm Hg.

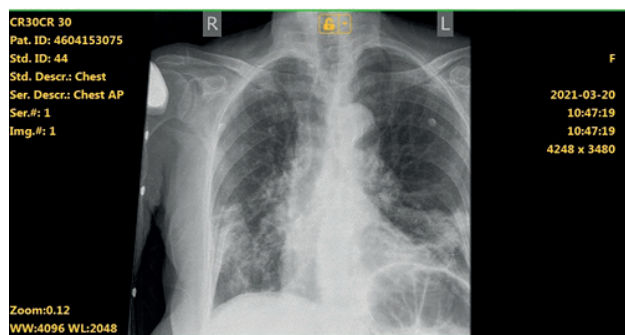
Взета е венозна кръв за изследване на пълна кръвна картина, биохимичен анализ и оценка на коагулационен статус. Изследванията са обобщени в табл. 1.

Проведените изследвания показаха сигнификантно повишение на маркерите за миокардна увреда.

Поради анамнестичните данни за инфекция на дихателната система се назначи и проведе рентгенография на бял дроб, сърце и медиастиnum (фиг. 1). От нея се наблюдават двустранно базално възпалителни инфилтрати и усилен перихилерен белодробен рисунък с маркиран интерлоб в дясно. Сърдечната сянка е с широка основа.

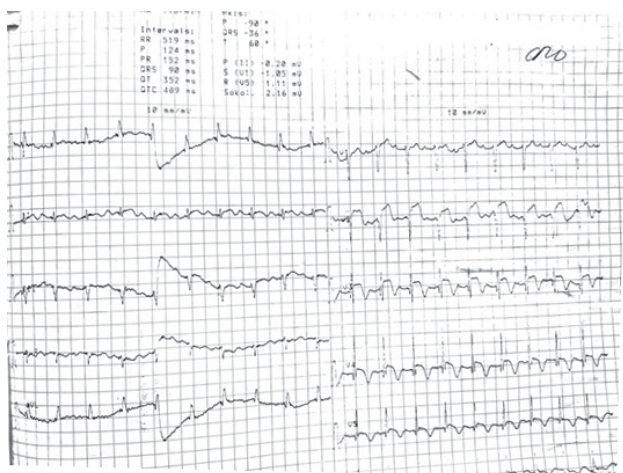
Таблица 1. Резултати от параклиничните изследвания

Показател	Резултат	Референтна стойност
Левкоцити	13.2 x 10 ⁹ g/l	до 10.0 x 10 ⁹ g/l
Еритроцити	4.14 g/l	до 5.4 g/l
Хемоглобин	127 g/l	над 120 g/l
Хематокрит	0.371	0.37-0.47
Общ холестерол	4.8 mmol/l	до 5.2 mmol/l
LDL-C	2.57 mmol/l	до 3.0 mmol/l
HDL-C	2.01 mmol/l	0.77-2.00 mmol/l
Триглицериди	0.48 mmol/l	до 2,3 mmol/l
Кръвна захар	4.23 mmol/l	до 6.0 mmol/l
КФК	266 IU; 55	до 190 IU
КФК/МВ фракция	57.6 IU; 11.3	до 24 IU
hs-тропонин	0.803 ng/dl; 0.745;	до 0.014 ng/dl
Урея	5.2 mmol/l	2-8.3 mmol/l
Креатинин	60 μmol/l	62-133 μmol/l
CRP	42.5	до 5.0
ASAT	60 IU/l	до 40 IU/l
ALAT	20 IU/l	до 40 IU/l



Фиг. 1. Рентгенография на бял дроб, сърце и медиастиnum

Осъществи се и електрокардиография (ЕКГ): синусов ритъм, СЧ – 116 уд./мин, ЛПХБ, конвексен тип ST елевация между 2,0 и 5,0 mm от V2-V6 с поява на бифазни Т-вълни (+/-) в същите (фиг. 2).



Фиг. 2. ЕКГ при постъпването в СПО

Предвид клиничните, лабораторните и ЕКГ данни за остър коронарен синдром пациентката постъпи по спешност в Клиника по кардиология. Започната бе подготовка за спешна инвазивна оценка на коронарното кръвообращение. От проведената предварително ЕхоКГ се установиха данни за ФИ по Симпсън на ЛК 38%, умерено – тежка хипертрофия на лявата камера – МКП/ЗСЛК – 13/12 mm. Диагностицираха се: лекостепенна митрална регургитация с диастолен кръвоток по типа на псевдонормализация; умерено-тежки аортна и трикуспидална регургитация. Повишено налягане в белодробната артерия. По отноше-

ние на кинетиката се визуализира хипо- до акинезия с балониране в апикалната част на ЛК и се обсъди диагнозата тако-цубо КМП в диференциалнодиагностичен план.

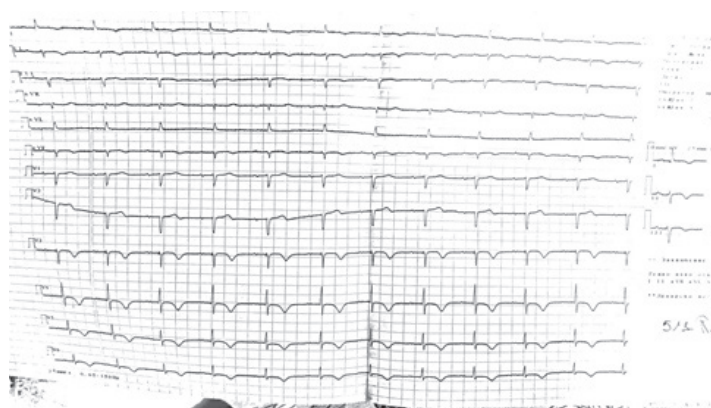
От проведената по спешност лява сърдечна катетеризация и вентрикулография се установиха коронарни артерии с неравности и плаки без сигнификантни стенози. От лява вентрикулография – типичен образ на тако-цубо КМП с предно-апикална акинезия и хиперконтрактилитет на базални сегменти с установена ФИ на ЛК 40%.



Фиг. 3. Апикално балониране на ЛК по време на лява вентрикулография

При постъпване в Клиниката на пациентката бе взет бърз антигенен тест поради данните за възпалителен процес в белия дроб, който беше с негативен резултат. Въпреки това поради анамнестичните данни, физикалната и рентгенографската находка се взе и PCR тест, който показва положителен резултат. Пациентката бе допълнително консултирана и с лекар – специалист по пневмология и фтизиатрия, и се започна системна терапия с антибиотик от групата на цефалоспорините. Терапията в Клиниката, която инициирахме и след това препоръчавме за дома, бе следната: ацетилсалицилова киселина 100 mg вечер, бисопролол 5 mg сутрин, триметазидин 2 по 35 mg дневно, росувастатин 20 mg вечер.

На 4-тия ден от хоспитализацията се проведе-
доха контролни ЕКГ (фиг. 4) и ЕхоКГ (фиг. 5).



Фиг. 4. Контролна ЕКГ на 4-тия ден от престоя
на пациентката в Клиниката

Наблюдаваха се промени в реполяризация-
та, като ST елевацията в прекордиалните
отвеждания от ЕКГ при постъпването вече
беше заменена със симетрични негативни
Т-вълни до максимална амплитуда от 5 mm.
Контролната ехокардиографска оценка пока-
за подобрение в кинетиката на ЛК миокард,
както и повишаване на глобалната ЛК сис-
толна функция – ФИ на ЛК по Симпсън – 51%.



Фиг. 5. Контролна ЕхоКГ на 4-тия ден от хоспи-
тализацията

ОБСЪЖДАНЕ

Тако-цубо КМП е известна още като „синд-
ром на разбитото сърце“. Често имитира ост-
ър коронарен синдром по време на остро

представяне и е придружена от обратимо
балониране на апикалната част на лявата
камера при отсъствие на ангиографска
коронарна стеноза. Това я прави диаг-
ноза на изключване [6]. Пациентите се
представят със симптоми, типични за
остър инфаркт на миокарда и ЕКГ про-
мени, най-често елевация на ST сег-
мента, по-рядко депресия, негативни
Т-вълни и/или удължен QT-интервал [7,
8]. От лабораторните изследвания се
регистрира покачване на маркерите за
миокардна увреда. Ехокардиографската
оценка показва апикално балониране
на лявата камера с акинезия, хипокинезия
или дискинезия на средните сегменти на ЛК
с хиперкинетизъм на базалните сегменти
[9]. Формата на ЛК напомня на традиционен
японски капан за октопод (фиг. 6).



Фиг. 6. Японски капан за октопод

В началната фаза на заболяването обичай-
но се наблюдава понижаване на ФИ на ля-
вата камера, като се подобрява с подострата
фаза. Такова подобрение има и в кинетиката
на левокамерния миокард [10]. По време на
сърдечна катетеризация коронарните арте-
рии са без стенози. В малък процент от слу-
чаите има коронарен спазъм – при до 10% от
случаите се наблюдава спонтанен такъв [11,
12, 13]. Нарастване на честотата на този тип
КМП в контекста на придружаваща COVID-19
инфекция е докладвана в кохортно проучва-
не на клиника в Кливлънд, САЩ, където от
всички 1914 пациенти, изследвани с остър

коронарен синдром и ST елевация, при 7,7% се среща стрес-индуцираната КМП [14]. Преди пандемията в същата кохорта пациенти само при 1,8% се наблюдава „синдромът на разбитото сърце“. Нарастване на честотата на пациенти с тако-цубо КМП и придружаващата COVID-19 инфекция е установено и от Европейската асоциация по сърдечно-съдово изобразяване (EACVI), която анализира 1216 COVID-19-позитивни пациенти с ехокардиография за определяне на потенциални сърдечно-съдови последици от вируса. Установява се, че при 2% от тях има данни за този вид КМП [15].

Точният механизъм за възникване на тако-цубо КМП не е известен, но се смята, че той е мултифакторен и е свързан със: коронарен вазоспазм, свръхотговор на имунната система (т.нар. цитокинова буря), микросъдова дисфункция и медирана от излишък на катехоламини миокардна увреда [16]. Наличието на психоемоционален стрес по време на COVID-19 инфекцията, свързан със социалната изолация, страха от „среща с вируса“ и последиците от него, вероятно също заема своето важно място

в генезиса на стрес-индуцираната КМП.[17] Определянето на връзката между тези две състояния има ключова роля с оглед подходящо индивидуализирано лечение. Според някои източници използването на антикоагулантно лечение и имunosупресивна терапия е подходящо при тако-цубо КМП и подлежаща COVID-19 инфекция в комбинация с бета-блокери, ACE инхибитори, статин, антиагрегант [18].

ИЗВОДИ

В условията на COVID-19 пандемията се наблюдава повишена честота на сърдечно-съдовите усложнения. Въпреки вече публикуваните материали за тези усложнения и връзката им с вируса от Ухан, все още има много празноти не само по отношение на механизмите на взаимовръзка, но и по отношение на възможностите за лечение. Опитът, който клиницистът натрупва при всеки нов клиничен случай, би бил от изключителна полза в търсене на оптималното лечение в сферата на редицата „неизвестности“.

Не е деклариран конфликт на интереси.

Библиография

1. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/whodirector-general-sopening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19%2D%2D-11-march-2020>. Accessed 12 March 2020
2. W-j G, Ni Z-y HY, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-20.
3. Nishiga M, Wang DW, Han Y. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(9):543-558.
4. Kwenandar F, Japar KV, Damay. Coronavirus disease 2019 and cardiovascular system: A narrative review. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;29.
5. Lang JP, Wang X, Moura F, et al. A current review of COVID-19 for the cardiovascular specialist. *Am Heart J*. 2020 Aug;226:29-44.
6. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001, 38:11-18. 10.1016/s0735-1097(01)01316-x
7. Bybee KA, Kara T, Prasad A, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2004, 141:858-865. 10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00010

8. Abe Y, Kondo M, Matsuoka R, et al. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *J Am Coll Cardiol*. 2003, 41:737-742. 10.1016/s0735-1097(02)02925-x
9. Seth PS, Aurigemma GP, Krasnow JM, et al. A syndrome of transient left ventricular apical wall motion abnormality in the absence of coronary disease: a perspective from the United States. *Cardiology*. 2003, 100:61-66. 10.1159/000073040
10. Pavin D, Le Breton H, Daubert C. Human stress cardiomyopathy mimicking acute myocardial syndrome. *Heart*. 1997, 78:509-511. 10.1136/hrt.78.5.509
11. Castillo Rivera AM, Ruiz-Bailén M, Rucabado Aguilar L. Takotsubo cardiomyopathy – a clinical review. *Med Sci Monit*. 2011, 17:135-147. 10.12659/msm.881800
12. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Time course of electrocardiographic changes in patients with tako-tsubo syndrome: comparison with acute myocardial infarction with minimal enzymatic release. *Circ J*. 2004, 68:77-81. 10.1253/circj.68.77
13. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper Gt. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation*. 1992, 85:790-804. 10.1161/01.cir.85.2.790
14. Jabri A, Kalra A, Kumar A Incidence of stress cardiomyopathy during the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA network open*. 2020;3(7):e2014780.
15. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(9):949-958.
16. Albuquerque JA, Marcondes-Braga FG, Moura LZ, et al. Coronavirus Disease 2019 and the Myocardium. *Arq. Bras. Cardiol* 2020 Jun;114(6):1051-1057.
17. Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun*. 2020.89:531-542.
18. Fazio G, Pizzuto C, Barbaro G, et al. Chronic pharmacological treatment in takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2008, 127:121-123. 10.1016/j.ijcard.2007.04.013

Адрес за кореспонденция:*Д-р Йоана Младенова Тодорова**e-mail: yoanamladenova89@gmail.com**e-mail: iolli_89@abv.bg***Address for correspondence:***Yoana Mladenova Todorova, MD**e-mail: yoanamladenova89@gmail.com**e-mail: iolli_89@abv.bg*

MULTIPLE SEBACEOUS CARCINOMAS OF THE HEAD AND NECK ARISING SIMULTANEOUSLY WITH METATYPICAL AND ADENOID CYSTIC BCCS OF THE FACE AND SEBACEOMA OF THE SCALP: FIRST REPORT IN THE MEDICAL LITERATURE

S. Kordeva¹, I. Lozev², I. Batashki³, A. Batashki³, J. C. Cardoso⁴, G. Tchernev^{1,5}

¹*Onkoderm – Clinic for Dermatology, Venereology and Dermatologic Surgery – Sofia*

²*Department of Common and Vascular Surgery, Medical Institute of Ministry of Interior – Sofia*

³*Medical Institute of Ministry of Interior – Sofia*

⁴*Department of Dermatology and Venereology, University Hospital of Coimbra, Portugal*

⁵*Department of Dermatology and Venereology, Medical Institute of Ministry of Interior – Sofia*

Abstract. Sebaceous carcinoma (SC), also called Meibomian gland carcinoma (when located on the eyelid), is a rare and aggressive type of skin cancer, usually located in distinctive anatomical areas, such as the head and neck regions. It can invade the skin locally and give rise to distant metastasis, which is associated with a poorer prognosis. Proven risk factors associated with this kind of cutaneous tumor include old age, white female population, sun damaged skin and genetic predisposition. Because of its rare occurrence, the condition is often misdiagnosed. Therefore, further awareness among the clinicians is important in order to achieve better and more adequate therapeutic approach. An overview of the condition is given and possible therapeutic options are discussed. We present the case of a white 85-year-old female patient with five different ulcerated, erythematous tumoral lesions on the face, head and neck areas, 2 of which later on confirmed histopathologically to be sebaceous carcinomas and another 2 confirmed as basal cell carcinoma – an adenoid cystic type of BCC and a metatypical BCC with no signs of metastatic development, and the last one identified as sebaceoma of the scalp. According to our knowledge and research, this is the first report in the world literature of a patient simultaneously developing sebaceous carcinomas alongside basal cell carcinomas and sebaceoma. Surgical approach as the most suitable therapeutic option is discussed.

Key words: sebaceous carcinoma, meibomian gland carcinoma, basal cell carcinoma, dermatologic surgery

МНОЖЕСТВЕНИ СЕБАЦЕЙНИ КАРЦИНОМИ НА ГЛАВАТА И ШИЯТА, ВЪЗНИКНАЛИ ЕДНОВРЕМЕННО С МЕТАТИПИЧЕН И АДЕНОИДНО КИСТИЧЕН БАЗАЛИОМ НА ЛИЦЕТО И СЕБАЦЕОМ НА СКАЛПА: ПЪРВИ СЛУЧАЙ В МЕДИЦИНСКАТА ЛИТЕРАТУРА

С. Кордева¹, И. Лозев², И. Баташки³, А. Баташки³, Ж. Кардозо⁴, Г. Чернев^{1,5}

¹*Онкодерма – Клиника по дерматология, венерология и дерматологична хирургия – София*

²*Отделение по обща и съдова хирургия, Медицински институт на МВР – София*

³*Медицински институт на МВР – София*

⁴*Department of Dermatology and Venereology, University Hospital of Coimbra, Portugal*

⁵*Отделение по дерматология и венерология, Медицински институт на МВР – София*

Резюме: Себацейният карцином, наричан също карцином на мейбомиевата жлеза, е изключително рядък и агресивен вид злокачествен тумор, обикновено локализиран в много ясно разграничени анатомични области, като областите на главата и шията. Възможно е туморът да инвазира локално в кожата или да даде далечни метастази, което е свързано с по-лоша прогноза. Доказани рискови фактори, свър-

зани с този вид кожен тумор, са напреднала възраст, бели жени, увредена от слънцето кожа и генетично предразположение. Поради изключителната си рядкост състоянието често се диагностицира погрешно. Следователно навременното му разпознаване от клиницистите е необходимо, за да се постигне по-добър и по-адекватен терапевтичен подход. Направен е кратък преглед на понятието себацеен карцином и са обсъдени възможните терапевтични опции. Представяме случай на бяла 85-годишна пациентка с пет ясно изразени, улцеро-пролиферативни, еритематозни туморни образувания по лицето, главата и шията, 2 от които по-късно потвърдени хистопатологично като себацейни карциноми, други 2 потвърдени като базалноклетъчни карциноми – аденоидно-кистичен тип и метатипичен, без признаци на метастатично развитие, и един идентифициран като себацеома на скалпа. Според нашите познания и изследвания този случай се класифицира като първия описан случай в световната литература с едновременно развитие на себацейни карциноми, базалноклетъчни карциноми и себацеома. Обсъжда се хирургичният подход като най-подходящ терапевтичен вариант.

Ключови думи: себацеен карцином, карцином на мейбомиевите жлези, базалноклетъчен карцином, дерматологична хирургия

INTRODUCTION

Sebaceous carcinoma (SC) is considered as a rare, aggressive type of skin cancer preferentially located on the head and neck, and particularly around the eyes, in the periocular area [1].

Originated from the sebaceous glands, it can appear in any part of the human body where these are present [1]. Higher incidence rate is seen mostly in white female patients with fair features, advanced age and history of sun damage in area of the face [1].

It can develop as a primary skin cancer, with *de novo* mutations, or in association with Muir-Torre syndrome (rare hereditary type of cancer characterized with cutaneous manifestations and visceral malignancies, a variant of Lynch syndrome) [2].

SC is considered an aggressive type of skin cancer, mainly because it can be locally destructive and it can give rise to distant metastasis [3]. Therefore, patients developing this type of tumor often have multiple comorbidities, which frequently makes the further treatment of the disease difficult [3].

CASE REPORT

A 85-year-old female patient presented to the dermatology department complaining primarily of a skin formation located in the left neck area, which had gradually increased in size for the past several months, later becoming ulcerated

(Fig. 1a/d). Similar skin lesions on the left supraorbital region and on the scalp were reported. After examination by a surgeon, she was referred for a dermatological examination and determination of further diagnostic and therapeutic approach.

The patient history was unremarkable: declares no past history of trauma or malignancy in the area, and she had no relevant family history. The patient reported history of multiple sunburns in child- and adulthood. She denied having allergies or taking any systemic medications. At the moment of the examination there was no palpable lymphadenopathy. She had slightly diminished general condition. Comorbidities: unspecified heart failure, angor pectoris. Moderately abundant subcutaneous adipose tissue. Otherwise, she was of adequate appearance for her age, of adequate contact, and oriented. The overall skin and visible mucous membranes were pale pink. The routine laboratory tests, including liver and kidney function, and complete blood count were in the optimal references and ratios.

A cardiologist and neurologist were consulted. The patient was diagnosed with essential (primary) hypertension. An ECG was performed, which showed a sinus rhythm with normal repolarization. The neurological examination showed damage to the left fibular nerve dating for many years. There were periodic com-

plaints of pain in the head and back, without meningo-radicular irritation syndrome; amaurosis; positive oral automatisms; paresis of the fibular nerve and total impairment dorsal flexion in the left foot; without paresis of central origin. A conclusion suggesting that invasive manipulations may be performed at moderately high risk was issued.

Dermatological examination showed a white female patient, fair-skinned with blue eyes, with multiple lesions on the face and neck area as followed: a large erythematous skin lesion, with multiple crusts and erosive surface on the right

supraorbital region (Fig. 1a); an erythematous lesion, with poorly defined borders, and with crusted surface on the occipital region (Fig. 1b); a smaller lesion on the left zygomatic region (Fig. 1c); an ulcerated erythematous lesion on the left nasal ala (Fig. 1c); and a firm prominent skin lesion on the left neck area, subauricular, about 2.5 cm in size, with ulceration and hemorrhagic surface (Fig. 1d) were being observed. Overall sun damaged aged skin with multiple telangiectasia, small fibromas under the eye area and scaly-crusted patches can be seen on the surrounding skin.

With the diagnostic suspicion of basal cell carcinomas a surgical treatment under local anesthesia was recommended, for which the patient gave her consent.

The affected areas were preoperatively marked (Fig. 2a-d) and the patient underwent surgery



Fig. 1. Overall sun damaged aged skin with multiple telangiectasia, fibromas under the eye area and peeling patches can be seen on the surrounding skin. Multiple larger lesions can be observed as followed: **1a:** Large erythematous skin lesion, with multiple crusts and skin surface peeling in the right supraorbital region; **1b:** A distinguished erythematous lesion, with unclear borders, crusts and patches in the occipital region of the head; **1c:** An ulcerative erythematous like lesion in the left area of the nose and a small erythematous skin lesion in the left zygomatic region; **1d:** Prominent skin lesion in the left neck area, subauricular, about 2.5 cm in size, with ulceration and contact bleeding



Fig. 2. The suspected lesions were preoperatively marked. **2a:** Lesion 1 located on left nasal ala; Lesion 2 located in the left zygomatic region; **2b:** Lesion 3 located on the right supraorbital region; **2c:** Lesion 4 located in the left neck area, subauricular; **2d:** Lesion 5 located in the occipital region of the head

with local anesthesia. Lesion 3 (Fig. 2b) located in the right supraorbital region was planned for an excision in multiple (2 or, if necessary, 3) surgical sessions. With elliptical skin incisions, several tumor formations were excised: in the area of the left cervical triangle (Fig. 3a-c), the left nasal ala (Fig. 3b), the left zygomatic area (Fig. 3e) and the right frontal area (Fig. 4c,d). The tumoral lesion of the occipital region was submitted to excision followed by a double-hatchet flap (Fig. 4a, 4b, 4f).



Fig. 3. Intraoperative images of lesions 1, 2 and 4 being removed, followed by defect closure. **3a,c:** Lesion 4: surgically removed with an elliptical excision; **3b:** Lesion 1 surgically removed with an elliptical excision; **3d:** Lesion 4 surgically removed; **3e:** Lesions 1 and 4 sutured with single interrupted stitches; **3f:** Lesions 1, 2 and 4: sutured with single interrupted stitches

The lesions were subsequently sent for histopathological verification: lesion 1 confirmed as metatypical carcinoma with no signs of metastatic development, abundant lymphatic stroma and extensive ulcer formation, size 10x2 mm with involved resection margins; lesion 2 confirmed as sebaceous carcinoma, measuring 5x2 mm and with clean resection margins; lesion 3 confirmed as an adenoid cystic type of basal cell carcinoma with dimensions of 6x4 mm and involved surgical

margins; lesion 4 diagnosed as sebaceous carcinoma measuring 21x12 mm with free resection margins; lesion 5 was diagnosed as a possible sebaceoma.

The operative wounds were closed with single interrupted sutures (Fig. 3d-f, Fig. 4e). Double hatchet flap technique with single interrupted sutures was used in the occipital region to close the defect after tumor excision (Fig. 4b,f). Uneventful postoperative period was seen with primary wound healing after the 7-8 day (Fig. 5a-d).



Fig. 4. Intraoperative images of lesions 3 and 5 being removed, followed by defect closure. **4a:** Lesion 5 surgically removed with elliptical excision; **4b:** Lesion 5: Defect closure with double hatchet flap technique with single interrupted sutures; **4c:** Lesion 3: clinical picture; **4d:** Lesion 3: surgically removed with elliptical excision; **4e:** Lesion 3: defect closure with single interrupted sutures; **4f:** Lesion 5: First post-operative day after defect closure with double hatchet flap technique with single interrupted sutures

Outpatient follow-up and removal of the sutures a few days after the surgery were performed. After one month the patient was with overall improved general condition, and a plan for a second additional excision for the lesions with involved surgical margins, namely on the left nasal ala area (Fig. 6c) and the one on the right supraorbital region (Fig. 6d), was accepted.



Fig. 5. Postoperative period – days 7-8; with primary wound healing; wound dressings with povidone iodine 10% ointment. **5a:** Lesions 1, 2 and 4: primary wound healing; wound dressings with povidone iodine 10% ointment; **5b:** Lesions 1 and 2: primary wound healing; wound dressings with povidone iodine 10% ointment; **5c:** Lesions 3 and 5: primary wound healing; wound dressings with povidone iodine 10% ointment; **5d:** Lesion 5: primary wound healing; wound dressings with povidone iodine 10% ointment; Lesion 3 slightly seen



Fig. 6. 1 month after the surgical intervention: Overall improved general condition with a plan for a few future additional excisions in the left area of the nose (Fig. 6c) and in the right supraorbital region (Fig. 6d). **6a:** Lesion 5 one month after surgical treatment; **6b:** Lesion 4 one month after surgical treatment; **6c:** Lesion 3 one month after surgical treatment; **6d:** Lesion 3 one month after surgical treatment; a slight view of Lesion 5 after one month can be seen, too

DISCUSSION

Sebaceous carcinoma (SC) is described as a rare malignant skin tumor accounting for less than 1% of all cutaneous malignancies [4]. Despite its low frequency, nowadays it is even more important for clinicians to accurately evaluate the disease and give proper diagnostic and therapeutical recommendations, as it can prevent further complications for the patient [5].

SC is also known as sebaceous gland carcinoma (SGC) because of its origin – the sebaceous cells [5]. This type of cancer can be classified into two types as, according to the

anatomical location – ocular and extraocular variants of SC [5].

Statistically, extraocular SC predominates, being located mainly on the neck area, as described in the present patient [6].

SC, when appeared in the ocular region, usually develops from the Meibomian glands (modified sebaceous glands), therefore, is also known as Meibomian gland carcinoma. Less frequently, it can arise from the sebaceous glands of Zeiss or the sebaceous glands presented in the ocular caruncle [7].

Typically described as less aggressive, extraocular cases can give distant lymph metas-

tasis, although local invasion is a more frequent clinical finding [8]. According to our patient's history, despite the slightly compromised general condition – including the local invasive tumor formations and the patient's comorbidities, there were no signs of locoregional or distant metastatic spread.

The molecular pathology of the skin neoplasms located in the head and neck areas are well understood [9]. Rather uncommonly, it can originate from a previously benign sebaceous neoplasms, or after *de novo* mutations – the majority of the cases [5]. A loss of a mismatch repair expression and microsatellite instability can be seen in the Muir-Torre syndrome, but not in the sporadic SC manifestations [9, 10].

This rare type of malignancy usually occurs in elderly white women, with peak rates in the 7th and 8th decades of life [11]. Risk factors such as old age, Muir-Torre syndrome, and sun damaged skin and immunosuppression are proved to play a significant role [12].

As mentioned above, there are 2 types of SC – both histology and clinically different [13]. In the extraocular variant, with predilection for the head and neck area, lesion ulcerations are more frequently seen, as seen in our patient [14]. It can have a basaloid growth pattern and can be mistaken for a basal cell carcinoma [13]. Distortion of the overlying epithelium and infiltrative growth are associated with a poor diagnosis [15].

The connection between SC and nevus sebaceous is interesting. Nevus sebaceous is a benign congenital skin condition, which in adulthood can develop secondary benign or malignant neoplasms [16]. These congenital onset manifestations are hamartomas of the pilosebaceous unit and are mostly seen on the scalp [17], face and neck area [18]. The most common secondary neoplasms, which can develop from a nevus sebaceous, are trichoblastoma, syringocystadenoma papilliferum, sebaceous adenoma, poroma and apocrine adenoma [19, 20, 21, 22, 23]. In adulthood different types of tumors – of epidermal and adnexal origins, may develop from a previous nevus sebaceous [20, 24]. Despite being a rare clinical finding, nevus

sebaceous can present in the form of transformation into sebaceous carcinoma [24, 25]. In this context, sebaceous carcinoma can be considered to be the result of late progression of a pre-existing nevus sebaceous [17]. However, we report a case with multiple solitary sebaceous carcinomas, which did not originate from a single nevus sebaceous nor were associated with any syndrome, yet arising alongside with 2 types of BCCs – one adenoid cystic and the other one metatypical, and a sebaceous tumor on the scalp consistent with sebaceoma. In this case, the sebaceous carcinoma had no relation to nevus sebaceous.

According to a population-based study, the risks of developing basal cell or squamous cell carcinoma in addition to SC, are not reportable to the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER Program), and thus such an analysis is not possible [26]. The overall risk of developing new cancer following SC was estimated to be more than 43% with greater risk for developing malignancies in the colon, ovaries, pancreas and late-onset ureter cancer [26, 27, 28, 29, 30]. The same study suggests that the risk of all cancers combined was relatively higher following the extraocular variant of SC [26].

The gold standard for the treatment of this disease is complete surgical excision, using wide local excision or Mohs micrographic surgery [31].

Other therapeutic options may include radiation therapy, cryotherapy and topical mitomycin C, which are mostly used in the ocular variant of SC [32, 33].

Differential diagnosis such as keratoacanthoma, dermoid or inclusion cysts, papilloma, keratosis [34] should be considered when examining the patient. Further examination should be done when differentiating SC from other types of skin neoplasms such as basal cell carcinoma with tendencies of sebaceous differentiation, sebaceous adenoma, squamous cell carcinoma with sebaceous differentiation and Merkel cell carcinomas [5, 35, 36, 37]. Pathologists and dermatopathologists can usually distinguish those conditions on the basis of morphology and,

when necessary, using histochemical and immunohistochemical techniques [37].

Despite different therapeutic approaches, we believe that the surgical approach remains as the most adequate option whenever possible. Our patient underwent a surgical procedure with multiple excisions for the suspected lesions, which resulted in overall good outcome. A second surgical procedure was appointed following the histopathological verification for the lesions in the left nasal ala area and the one in the right supraorbital region to guarantee free surgical margins.

CONCLUSIONS

Sebaceous carcinoma is a rare type of an aggressive malignant skin tumor, which is predominantly seen in elderly white women with sun-damaged skin. It can easily mimic benign

conditions and often leads to misdiagnosis and consequently to poor and/or late treatment. Any rapidly growing, prominent skin formation should be considered suspicious and clinicians of a multidisciplinary team must work together in order to achieve an accurate diagnosis and optimize the outcome.

We present the first reported case in the world literature with: 1) Multiple simultaneously developing sebaceous carcinomas, alongside, 2) Two basal cell carcinomas – adenoid cystic and metatypical types, and additionally a 3) tumorous formation of the scalp identified as sebaceoma.

In locally invasive skin tumors, especially in areas like the head and neck, surgical excision remains one of the best options for treatment. Our patient was successfully treated surgically despite the rare and serious diagnosis.

References

1. Dasgupta T, Wilson LD, Yu JB. A retrospective review of 1349 cases of sebaceous carcinoma. *Cancer*. 2009 Jan 1;115(1):158-65. doi: 10.1002/cncr.23952. PMID: 18988294.
2. Pancholi A, Collins D, Lindley R, Gandhi P. Muir-Torre syndrome: a case report and screening recommendations. *Ann R Coll Surg Engl*. 2008 Nov;90(8):W9-10. doi: 10.1308/147870808X360387. PMID: 18990276; PMCID: PMC2727817.
3. Husain A, Blumenschein G, Esmaili B. Treatment and outcomes for metastatic sebaceous cell carcinoma of the eyelid. *Int J Dermatol*. 2008 Mar;47(3):276-9. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.03496.x. PMID: 18289332.
4. Lee JH, Shin HK, Jang TJ. A Case of Rapidly Growing Extraocular Sebaceous Carcinoma. *Arch Craniofac Surg*. 2014 Apr;15(1):32-35. doi: 10.7181/acfs.2014.15.1.32. Epub 2014 Apr 10. PMID: 28913186; PMCID: PMC5556710.
5. Gall R, Ortiz-Perez S. Sebaceous Gland Carcinoma. [Updated 2022 Jan 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562223/>
6. Wick MR, Goellner JR, Wolfe JT 3rd, Su WP. Adnexal carcinomas of the skin. II. Extraocular sebaceous carcinomas. *Cancer*. 1985 Sep 1;56(5):1163-72. doi: 10.1002/1097-0142(19850901)56:5<1163::aid-cncr2820560533>3.0.co;2-a. PMID: 4016704.
7. Salazar-Villegas Á, Matas J, Palma-Carvajal F, et al. Sebaceous carcinoma of the caruncle. *J Fr Ophthalmol*. 2019 Oct;42(8):925-927. doi: 10.1016/j.jfo.2019.04.014. Epub 2019 Jun 6. PMID: 31178073.
8. Antuña SA, Méndez JG, Cincunegui JA, López-Fanjul JC. Metastatic lesion of the cervical spine secondary to an extraocular sebaceous carcinoma. *Acta Orthop Belg*. 1996 Dec;62(4):229-32. PMID: 9008967.
9. Kraft S, Granter SR. Molecular pathology of skin neoplasms of the head and neck. *Arch Pathol Lab Med*. 2014 Jun;138(6):759-87. doi: 10.5858/arpa.2013-0157-RA. PMID: 24878016.
10. Rajan Kd A, Burris C, Iliff N, et al. DNA mismatch repair defects and microsatellite instability status in periocular sebaceous carcinoma. *Am J Ophthalmol*. 2014 Mar;157(3):640-7.e1-2. doi: 10.1016/j.ajo.2013.12.002. Epub 2013 Dec 7. PMID: 24321472.
11. Tripathi R, Chen Z, Li L, Bordeaux JS. Incidence and survival of sebaceous carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Dec;75(6):1210-1215. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.046. Epub 2016 Oct 6. PMID: 27720512.
12. Sargen MR, Cahoon EK, Yu KJ, et al. Spectrum of Nonkeratinocyte Skin Cancer Risk Among Solid Organ Transplant Recipients in the US. *JAMA Dermatol*. 2022 Apr 1;158(4):414-425. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.0036. PMID: 35262623; PMCID: PMC8908231.
13. Kraleti S, Manyam S, Dawson K. Extraocular Sebaceous Carcinoma Presenting As a Nodule over the Zygoma. *Cureus*. 2020 Feb 3;12(2):e6858. doi: 10.7759/cureus.6858. PMID: 32181093; PMCID: PMC7053665.
14. Candelario NM, Sánchez JE, Sánchez JL, et al. Extraocular Sebaceous Carcinoma – A Clinicopathologic Reassessment. *Am J Dermatopathol*. 2016 Nov;38(11):809-812. doi: 10.1097/DAD.0000000000000591. PMID: 27763901.
15. Rao NA, Hidayat AA, McLean IW, Zimmerman LE. Sebaceous carcinomas of the ocular adnexa: A clinicopathologic study of 104 cases, with five-year follow-up data. *Hum Pathol*. 1982 Feb;13(2):113-22. doi: 10.1016/s0046-8177(82)80115-9. PMID: 7076199.

16. Basu P, Erickson CP, Calame A, Cohen PR. Nevus sebaceus with syringocystadenoma papilliferum, prurigo nodularis, apocrine cystadenoma, basaloid follicular proliferation, and sebaceoma: case report and review of nevus sebaceus-associated conditions. *Dermatol Online J.* 2020 Feb 15;26(2):13030/qt85k968bk. PMID: 32239888.
17. Izumi M, Tang X, Chiu CS, et al. Ten cases of sebaceous carcinoma arising in nevus sebaceus. *J Dermatol.* 2008 Nov;35(11):704-11. doi: 10.1111/j.1346-8138.2008.00550.x. PMID: 19120764.
18. Baigrie D, Troxell T, Cook C. Nevus Sebaceus. 2022 Apr 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 29494100.
19. Wali GN, Felton SJ, McPherson T. Management of naevus sebaceus: a national survey of UK dermatologists and plastic surgeons. *Clin Exp Dermatol.* 2018 Jul;43(5):589-591. doi: 10.1111/ced.13422. Epub 2018 Feb 20. PMID: 29460979.
20. El Ezzi O, de Buys Roessingh AS, Bigorre M, Captier G. Syndromic sebaceous nevus: current findings. *Int J Dermatol.* 2018 May;57(5):599-604. doi: 10.1111/ijd.13942. Epub 2018 Feb 16. PMID: 29453776.
21. Lihua J, Feng G, Shanshan M, et al. Somatic KRAS mutation in an infant with linear nevus sebaceous syndrome associated with lymphatic malformations: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2017 Nov;96(47):e8016. doi: 10.1097/MD.00000000000008016. PMID: 29381910; PMCID: PMC5708909.
22. Gu AK, Zhang XJ, Zhang LT, Ma FK. Nevus Sebaceous at an Unusual Location: A Rare Presentation. *Chin Med J (Engl).* 2017 Dec 5;130(23):2897-2898. doi: 10.4103/0366-6999.219147. PMID: 29176156; PMCID: PMC5717878.
23. Wang E, Lee JS, Kazakov DV. A rare combination of sebaceoma with carcinomatous change (sebaceous carcinoma), trichoblastoma, and poroma arising from a nevus sebaceus. *J Cutan Pathol.* 2013 Jul;40(7):676-82. doi: 10.1111/cup.12146. Epub 2013 Apr 2. PMID: 23550845.
24. Miller CJ, Ioffreda MD, Billingsley EM. Sebaceous carcinoma, basal cell carcinoma, trichoadenoma, trichoblastoma, and syringocystadenoma papilliferum arising within a nevus sebaceus. *Dermatol Surg.* 2004 Dec;30(12 Pt 2):1546-9. doi: 10.1111/j.1524-4725.2004.30552.x. PMID: 15606837.
25. Wu W, Modi GM, Mir MR, Srivastava D. Sebaceous Carcinoma Arising Within a Nevus Sebaceus Excised by Mohs Micrographic Surgery. *Dermatol Surg.* 2017 Sep;43(9):1181-1184. doi: 10.1097/DSS.0000000000001058. PMID: 28221180.
26. Dores GM, Curtis RE, Toro JR, et al. Incidence of cutaneous sebaceous carcinoma and risk of associated neoplasms: insight into Muir-Torre syndrome. *Cancer.* 2008 Dec 15;113(12):3372-81. doi: 10.1002/cncr.23963. PMID: 18932259; PMCID: PMC2613970.
27. Cohen PR, Kohn SR, Kurzrock R. Association of sebaceous gland tumors and internal malignancy: the Muir-Torre syndrome. *Am J Med.* 1991 May;90(5):606-13. PMID: 2029018.
28. Cohen PR, Kohn SR, Davis DA, Kurzrock R. Muir-Torre syndrome. *Dermatol Clin.* 1995 Jan;13(1):79-89. PMID: 7712655.
29. Akhtar S, Oza KK, Khan SA, Wright J. Muir-Torre syndrome: case report of a patient with concurrent jejunal and ureteral cancer and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Nov;41(5 Pt 1):681-6. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70001-0. PMID: 10534628.
30. Serleth HJ, Kiskin WA. A Muir-Torre syndrome family. *Am Surg.* 1998 Apr;64(4):365-9. PMID: 9544152.
31. Hou JL, Killian JM, Baum CL, et al. Characteristics of sebaceous carcinoma and early outcomes of treatment using Mohs micrographic surgery versus wide local excision: an update of the Mayo Clinic experience over the past 2 decades. *Dermatol Surg.* 2014 Mar;40(3):241-6. doi: 10.1111/dsu.12433. Epub 2014 Jan 25. PMID: 24460730.
32. Azad S, Choudhary V. Treatment results of high dose rate interstitial brachytherapy in carcinoma of eye lid. *J Cancer Res Ther.* 2011 Apr-Jun;7(2):157-61. doi: 10.4103/0973-1482.82922. PMID: 21768703.
33. Hata M, Koike I, Maegawa J, et al. Radiation therapy for primary carcinoma of the eyelid: tumor control and visual function. *Strahlenther Onkol.* 2012 Dec;188(12):1102-7. doi: 10.1007/s00066-012-0145-9. Epub 2012 Oct 28. PMID: 23104519.
34. Wali UK, Al-Mujaini A. Sebaceous gland carcinoma of the eyelid. *Oman J Ophthalmol.* 2010 Sep;3(3):117-21. doi: 10.4103/0974-620X.71885. PMID: 21120046; PMCID: PMC2992157.
35. Gavriilidis P, Barbanis S, Theodorou V, Christoforidou B. Extraocular sebaceous carcinoma mimicking benign sebaceous cyst. *BMJ Case Rep.* 2013 Jan 29;2013:bcr2012008176. doi: 10.1136/bcr-2012-008176. PMID: 23365173; PMCID: PMC3603600.
36. RulonDB, HelwigEB. Cutaneous sebaceous neoplasms. *Cancer.* 1974 Jan;33(1):82-102. doi: 10.1002/1097-0142(197401)33:1<82::aid-cncr2820330115>3.0.co;2-4. PMID: 4129561.
37. Ansai S, Hashimoto H, Aoki T, et al. A histochemical and immunohistochemical study of extra-ocular sebaceous carcinoma. *Histopathology.* 1993 Feb;22(2):127-33. doi: 10.1111/j.1365-2559.1993.tb00090.x. PMID: 7681028

Address for correspondence:

Prof. Dr Georgi Tchernev
Onkoderma – Clinic for Dermatology,
Venereology and Dermatologic Surgery
26 General Skobelev, Bg – 1606 Sofia
e-mail: georgi_tchernev@yahoo.de
Phone: 00359885588424

Адрес за кореспонденция:

Проф. д-р Георги Чернев
„Онкодерма“ Клиника за дерматология,
венерология и дерматологична хирургия
бул. „Ген. Скобелев“ № 26, 1606 София, България
e-mail: georgi_tchernev@yahoo.de
тел.: 0885588424

SMALL BCCS OF THE NASAL AND PARANASAL AREA: CASE SERIES WITH PATHOGENETIC AND THERAPEUTIC UPDATE

S. Kordeva¹, M. Dhanarajan¹, G. Tchernev^{1,2}

¹Onkoderma – Clinic for Dermatology, Venereology and Dermatologic Surgery – Sofia

²Department of Dermatology and Venereology, Medical Institute of Ministry of Interior – Sofia

Abstract. Basal cell carcinoma (BCC) is a common non-melanoma skin cancer, often with a location preference in the sun-exposed areas of the human body, such as the face and neck area. It is presented mostly in the elderly population due to a numerous risk factors – genetic predisposition, history of sunburns in childhood, UV-radiation, Fitzpatrick skin type 1&2, male sex and old age. An overview of the world literature has been done, with a discussion mainly focused on the risk factors and the pathogenesis, which results in the development of new therapeutic approaches. We present a case series of four selected small BCCs, located in the nasal and paranasal areas, staged 1 T1N0M0 – one confirmed as a nodular type of BCC, which were successfully removed with surgery. In 4 non-related case reports, we are discussing once again – surgery as the most effective method in managing tumor lesions.

Key words: basal cell carcinoma, Hedgehog pathway, imiquimod, Hedgehog inhibitors, surgery

МАЛКИ БАЗАЛНОКЛЕТЪЧНИ КАРЦИНОМИ НА НАЗАЛНА И ПАРАНАЗАЛНА ОБЛАСТ – СЕРИЯ ОТ СЛУЧАИ С ПАТОГЕНЕТИЧЕН И ТЕРАПЕВТИЧЕН ЪПДЕЙТ

С. Кордева¹, М. Дханараджан¹, Г. Чернев^{1,2}

¹Онкодерма – Клиника по дерматология, венерология и дерматологична хирургия – София

²Катедра по дерматология и венерология, Медицински институт на МВР – София

Резюме. Базалноклетъчният карцином (БКК) е най-често срещаният немеланоцитен рак на кожата, с предилекция на разпространението си предимно в изложените на слънце области на човешкото тяло, като лицето и областта на шията. Проявява се най-вече при по-възрастното население поради множество рискови фактори – генетична предразположеност, анамнеза за слънчеви изгаряния в детството, ултравиолетова радиация, кожа тип 1 и 2 по Фицпатрик, мъжки пол и напреднала възраст. Направен е преглед на световната литература, като дискусията е фокусирана основно върху рисковите фактори и патогенезата, която води до разработването на нови терапевтични подходи. Представяме поредица от случаи от четири избрани малки БКК, разположени в назалните и параназалните области, стадий 1 T1N0M0 (един, от които потвърден като нодуларен тип БКК), които бяха успешно оперативно отстранени. В 4 несвързани случая отново ще обсъдим хирургията като най-ефективен метод на лечение за туморни лезии.

Ключови думи: базалноклетъчен карцином, Hedgehog път, имиквимод, Hedgehog инхибитори, хирургия

INTRODUCTION

Basal cell carcinoma (BCC) is the most common skin malignancy among non-melanoma skin cancers with incidence rates rapidly increasing every year (1). Proven risk factor for developing

this type of skin cancer remains the UV-exposure in aged fair-skinned population (2, 3).

This non-melanoma skin cancer has a slow progression with metastatic incidence between 0.0028-0.55% (4). Distant metastasis are ex-

tremely rare, therefore BCC has a reputation of a cancer with good prognostic data, although in some histopathological subtypes, as in the metatypical type of BCC, it can have a poor prognosis and outcome (5).

BCC located in the nasal and paranasal areas are with a higher risk of local recurrence (6).

Pathogenesis, mainly the activation of the Hedgehog signaling pathway, plays a huge role in the development of this non-melanoma skin cancer (7).

Dermatoscopy and reflectance confocal microscopy (RCM) are used nowadays in the diagnosis of BCC (7).

Surgery remains the first-line therapy, although new therapeutic approaches are set on the horizon (7). Sometimes the difficult tumor location, as in located on face and neck areas, requires a more precise technique, which will result later on with a more aesthetically pleasant outcome for the patient (8).

We present 4 non-related cases of basal cell carcinomas, developed in the nasal and paranasal areas, in elderly patients with long term sun-exposure. The early diagnosis lead to the successful surgical treatment of the lesions resulting in a more define clinical outcome. An overview of the world literature and possible therapeutic options are being discussed.

CASE REPORT 1

A 56-year-old female reported to the dermatology department primary complaints of a tumor formation located on the right nasal area, which was gradually increasing in size for the last 2 months.

The patient underwent multiple surgical excisions over the past couple of months due to two recurrent basal cell carcinoma lesions. She reported four radical excisions of BCCs in the past; two of them located in the nasal area (first excision was 7 years prior to the consult located on the left nasal area and the other was a more recently excised one – couple of months prior to the examination) and another excision, which resulted in a re-excision due to an unclear resection margins. The patient was presented with

a request for a dermatological examination and determination of further diagnostic and therapeutic approach.

No allergies or any forms of skin cancer in any family member were reported, and the patient declared no past history of trauma or malignancy in the area. Otherwise – a woman of visible age corresponding to the real one, adequate, afebrile. Skin and visible mucous membranes were pale pink, and no enlarged lymph nodes were palpable. Onychomycosis was noted. Systemic medication: Tibolone 2,5 mg administrated once daily.

The dermatological examination showed an erythematous eroded infiltrated tumor formation with a rounded shape and a pronounced peripheral pearl-like edge on the right side of the nose, 0.8 mm – 1 cm in size (Fig. 1a-c).

Routine laboratory data, including liver and kidney function, complete blood counts and a cardiology consultation were done, resulting without abnormalities.

Surgical excision of the lesion was recommended. After thorough disinfection of the operative field with povidone iodine, the lesion was preoperatively marked (Fig. 1c) and under local anesthesia with lidocaine 2% and adrenaline, an operative intervention was performed to remove the tumor formation in the area of the right side of the nose, by elliptical excision (Fig. 1d). The defect was closed by single interrupted stitches (Fig. 1e, f). A dressing was made with povidone iodine. The material was sent for histological verification. The result showed basal cell carcinoma stage T1N0M0, with flare-up and infiltration in one of the resection lines. Smooth postoperative period with primary wound healing took place. No subsequent complications occurred (Fig. 1f). Outpatient follow-up and removal of the sutures 14 days after the surgery were performed, combined with daily dressings with povidone iodine 10%. After hospitalization scar removal silicone gel 2 times a day for 2 months was prescribed. Reoperation was planned, but after the patient's refusal, she was discharged with recommendations for reoperation, radiotherapy and was referred to an oncocommittee.



Fig. 1. Erythematous eroded infiltrated tumor formation with a rounded shape and a pronounced peripheral pearl-like edge on the right side of the nose, 0.8 mm – 1 cm in size

1a: Preoperative picture of the tumor formation before surgical excision

1b: Intraoperative view of the tumor formation before surgical excision

1c: Preoperative marking of the lesion

1d: Intraoperative view: the tumor formation is removed by an elliptical excision

1e: Intraoperative view: closure of the defect using single interrupted stitches

1f: Postoperative photograph of the patient with closed defect and good aesthetic result

CASE REPORT 2

A 70-year-old male reported to the dermatology department primary complaints of a tumor formation located on the left nasal area, which was gradually increasing in size for the last 3 years.

The patient's comorbidities include arterial hypertension, for which he takes Amlodipine 5 mg once daily. No allergies or any forms of skin cancer in any family member were reported, and the patient declared no past history of trauma or malignancy in the area. Otherwise the patient is of visible age corresponding to the real one, adequate, afebrile. Skin and visible mucous

membranes were pale pink, and no enlarged lymph nodes were palpable.

Routine laboratory data, including liver and kidney function, complete blood counts were done with slight abnormalities: MCV – 99.1 fl (normal range 79.0-93.3 fl), MCH – 33.5 pg (normal range 26.7-31.9 pg), granulocytes – 72.2% (normal range 50-70%), lymphocytes – 18.5% (normal range 20-40%), cholesterol 7.22 mmol/l (normal range less than 5.17 mmol/l), LDL – 4.8 mmol/l (normal range less than 2.6

mmol/l), glucose – 6.36 mmol/l (normal range 3.9-5.6 mmol/l), alkaline phosphatase – 38.0 IU/l (normal range 44-147 IU/l).

The dermatological examination showed an oval tumor-like lesion, 1.5 cm in size, with pronounced peripheral edge and slight desquamation on the left side of nasal area (Fig. 2a).

Surgical management by excision of the lesion was recommended.

The patient agreed and underwent surgery with local anesthesia using lidocaine 2% and adrenaline. The lesion was removed by an elliptical excision (Fig. 2b) and the defect was closed by single interrupted stitches (Fig. 2c). A dressing was made with povidone iodine. The material was sent for histological verification. The result showed nodular type of basal cell carcinoma stage 1 T1N0M0, with clear on the 2nd and 1st resection margins. Smooth postoperative period with primary wound healing took place. No subsequent complications occurred (Fig. 2d). Outpatient follow-up and removal of the sutures 14 days after the surgery were performed, combined with daily dressings with povidone iodine 10%. After hospitalization scar removal silicone gel two times a day for two months was prescribed. The patient was referred to an oncology hospital for a follow-up.



Fig. 2. An oval tumor-like lesion, 1,5 cm in size, with pronounced peripheral edge and slight desquamation on the left side of nasal area

2a: Preoperative picture of the tumor formation before surgical excision

2b: Intraoperative view: the tumor formation is removed by an elliptical excision

2c: Intraoperative view: closure of the defect using single interrupted stitches

2d: Postoperative picture of the patient with closed defect and good aesthetic result

CASE REPORT 3

A 67-year-old female reported to the dermatology department with primary complaints of a tumor formation located on the left nasal area, which was gradually increasing in size for the last one year and a half.

The patient has a history of basal cell carcinoma lesion, confirmed with histopathology, located on the right nasal area. Post brachytherapy for ocular melanoma located in the left eye. She also reported thyroid nodules in the past.

The patient's comorbidities include ocular melanoma, hypertensive heart without congestive heart failure, for which she takes Bisoprolol fumarate 5 mg half a tablet twice daily. Other sys-

temic medications taken: Ibandronic acid 150 mg once a month. The patient declared no allergies or any form of skin cancer in any family member. Otherwise, the patient was of a visible age corresponding to the real one, adequate, afebrile. Skin and visible mucous membranes were pale pink.

The dermatological examination showed an oval tumor-like lesion, 1.5 cm in size, with pronounced peripheral pearl-like edge and slight desquamation on the left side of nasal area (Fig. 3a).

Routine laboratory test were done, resulting without abnormalities. A cardiologist and a surgeon were consulted. The patient was without data for coronary insufficiency. Enlarged lymph nodes were not palpable. Surgical removal of the lesion was recommended.

Due to the typical clinical and dermatoscopic morphology in favor of BCC, the patient underwent surgical removal of the tumor formation without preliminary biopsy. The lesion was preoperatively marked (Fig. 3a). Under local anesthesia using lidocaine 2% and adrenaline, the tumor formation was removed by an elliptical excision (Fig. 3b) and the defect was closed by single interrupted stitches (Fig. 3c). A dressing was made with povidone iodine. The material was sent for histological verification. The result confirmed basal cell carcinoma stage 1 T1N0M0, with superficial development. Smooth postoperative period with primary wound healing took place. No subsequent complications occurred (Fig. 3d). Outpatient follow-up and removal of the sutures 10-14 days after the surgery were performed, combined with daily dressings with povidone iodine 10%. After hospitalization scar removal silicone gel two times a day for two months was prescribed. The patient was referred to an oncology hospital for follow-up.

CASE REPORT 4

A 58-year-old male reported to the dermatological clinic primary complaints of a tumor formation located on the right paranasal area. The patient noticed an increase in size over the past couple of months. He was presented with a request for

a dermatological examination and determination of further diagnostic and therapeutic approach. No allergies or any form of skin cancer in any family member were reported, and the patient declared no past history of trauma or malignancy in the area. No comorbidities or administrated systemic medications were reported. The routine blood tests also showed no signs of abnormalities. Otherwise, a male patient of a visible age corresponding to the real one, adequate, afebrile. Skin and visible mucous membranes were pale pink, and no enlarged lymph nodes were palpable.

The dermatological examination showed a nodular tumor formation, located on the right paranasal area, which was elevated, with exophytic shape on the surface and periphery without ulceration (Fig. 4a,b).

The patient underwent surgical removal of the tumor formation. The lesion was preoperatively marked (Fig. 4b) and removed with an elliptical excision under local anesthesia (Fig. 4c). The defect was closed by single interrupted stitches (Fig. 4d, e). A dressing was made with povidone iodine. The material was sent for histological verification. The result confirmed nodular basal cell carcinoma stage 1 T1N0M0. Smooth postoperative period with primary wound healing and good aesthetic result were noted (Fig. 4f). No subsequent complications occurred. Out-patient follow-up and removal of the sutures 10-14 days after the surgery were performed, combined with daily dressings with povidone iodine 10%. After hospitalization scar removal silicone gel two times a day for two months was prescribed.



Fig. 3. An oval tumor-like lesion, 1,5 cm in size, with pronounced peripheral pearl-like edge and slight desquamation on the left side of nasal area

3a: Preoperative marking of the tumor formation

3b: Intraoperative view: the tumor formation is removed by an elliptical excision

3c: Intraoperative view: closure of the defect using single interrupted stitches

3d: Postoperative picture of the patient with closed defect and good aesthetic result



Fig. 4. Nodular tumor formation, located on the right paranasal area; elevated, with exophytic shape on the surface and periphery, without ulceration

4a: Preoperative picture of the tumor formation before surgical excision

4b: Intraoperative view of the tumor formation before surgical excision. Preoperative marking of the lesion

4c: Intraoperative view: the tumor formation is removed by an elliptical excision

4d,e: Intraoperative view: closure of the defect using single interrupted stitches

4f: Postoperative picture of the patient with closed defect and good aesthetic result

DISCUSSION

Basal cell carcinoma (BCC) is the most common type of non-melanoma skin cancer (NMSC) in the Caucasian population, with higher incidence rate in the elderly population (9). Gender prevalence was being observed, with around 39% increased risk for the men developing BCC and around 28% for the women (10).

NMSC is being diagnosed every year with a total of 3.5 million new cases, in which BCC incidences are accountable for 80% of all cases (11). An increase of BCC cases by 10% each year is being observed (12). A prognosis of 40-50% of all patients with a primary malignancy developing one or multiple BCC within 5 years, was being observed (11, 12).

As we age, our body slows down its physiological functions which can be seen in our decreased DNA repair capacity, resulting in cellular damage and risk of cancer (13). Although aging and cancer formation may seem opposite events, they may share a rather relevant connection (13).

Fair-skinned patients aged 65 and above, with life-long cumulative sun exposure, are at highest risk for developing BCC (14). Some studies implicate that UVB radiation of a wavelength of 280-320 nm, with some additional risk factors, may play a role in the pathogenesis of the BCC formation (15). UVB radiation can potentially generate point mutations in the p53 gene, located in the chromosome 17p, resulting in 40-50% of all BCCs incidences (15). UVA and UVB are proved to have a strong accelerating point in the cancer formation mainly because of its direct cell damage and induction of oxidative stress and chronic inflammatory processes (16). Therefore, a history of sun-burns in childhood are established to be critical points, resulting in the development of skin cancer formations in adulthood (17).

The p53 protein and Melanocortin-1 receptor (MC1R) are also considered high risk factors for the development of BCC (18, 19). Mutations in the p53 gene are resulting in a defect gene expression of the p53 protein, which in combination with sun exposure are leading to the BCC formation (20).

Besides family history, old age and male sex, indoor tanning devices, with an estimated risk of 29% for BCC, are another proven risk factor for a later-on manifestation of non-melanoma skin cancer (21). They are even listed as class 1 carcinogen by the International Agency for Research on Cancer (22). Although UV radiation is a known risk factor in the pathogenesis of BCC, high doses of psoralen and ultraviolet A (PUVA) therapy used in the treatment for psoriasis, are with insignificance (23).

Another high risk for developing BCC is set due to the location of the lesions – nasal and paranasal areas mostly (24). High recurrence rate is mostly seen in this so-called H-zones of the face (24). Head and neck regions are showed to be mostly affected (25).

BCC is derived from the basal cell layer of the epidermis, which is linked to a constant cell dividing in order to replace the lost ones (26). The lesions can be described as small oval basaloid cells, gathered within trabeculae or nests with peripheral palisading cells and centrally located cells (26). If we observe the growth pattern, we can clearly differentiate morphologically the subtypes – superficial, pigmented, cystic, nodular, adenoid and the ones with more aggressive outcome – micronodular, infiltrative, basosquamous and sclerosing form (26).

In order to understand the nature of the BCC formations, we must discuss the pathogenesis.

There are numerous risk factors contributing to the tumor formation – UV light exposure, especially in low Fitzpatrick skin phototypes, inherited diseases or syndromes, such as Gorlin-Goltz syndrome, Gardner's syndrome, history of skin cancer in the family, DNA repair deficiencies, immunosuppression; poisons, such as arsenic, ionizing radiation and a possible skin trauma are all linked to the BCC development (27, 28).

A key role in the pathogenesis of the BCC plays the dysregulation of the Hedgehog (Hh) pathway, which is responsible for the embryonic development (29). In adults its functions are limited to skin repair and maintaining the somatic stem cells and pluripotent cells (30). The development of the inherited or sporadic types of BCC

is being linked to a mutation in Patched (PTC), a Hh transmembrane receptor gene (31). PTCH1 gene encodes a protein which acts as a receptor for Hh ligands Sonic (Shh), Indian (Ihh) and Desert (Dhh) (26). The Sonic hedgehog protein (Shh) is responsible for the growth during the vertebrate development (32). It binds to the PTC, which has an important role in the regulation, as it works as a tumor-suppressor protein in basal cell carcinoma (32). By inactivating PTC function, the overexpression of the Sonic Hedgehog (Shh) in the epidermis is increasing resulting in the loss of PTC function, or in other words – it has a carcinogenic effect (31). Abnormal Hh signaling, resulted from a deletion in the PTCH1 gene, is observed in 95% of the sporadic BCC (33, 34).

The Hh pathway is well known in the pathogenesis of BCC, but with the recent technological achievements, more light has been put in some additional signaling molecules – inactivating mutations of the Hippo-YAP pathway, mutations in the promoter regions of TERT and DPH3-OXNAD1 genes (typically seen in a lot of skin cancers, including BCC) or MYCN, PPP6C and STK19 (observed in the melanoma development) (35), (36). Small cases of reported BCCs have mutations in the PTCH2 gene, a homologue of PTCH1 (36).

Photosensitivity caused by medications are by any means adverse drug reactions (37). With the help of UV-radiation or visible light, the skin reacts abnormally, resulting in photoallergy or phototoxicity (38). Photosensitizing drugs are radiation-absorbing compounds combining UV light (with 180-380 nm wave length), visible light (380-700 nm) and infrared rays (700 nm – 3 μ m) (39).

Many substances, chemicals or drugs can provoke this types of skin reactions (38). Some medications are known for their properties to increase the skin perception to the UV-light, resulting in skin damage that can lead to non-melanoma skin cancer (NMSC) – including basal cell carcinoma (40). Different types of drug classes can induce this kind of reaction, such as medications prescribed for bacterial infections or arterial hypertension (41). In a population-based

follow-up study, the increased risk of BCCs has been linked to a cumulative use of high-ceiling diuretics with an even stronger effect in patients with a predisposition to sunburn (42).

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), antimicrobials, antihypertensives and antineoplastic drugs are summarized as some of the most reported photosensitizing drugs on the market (43, 44, 45).

Some of the drug classes, which will not be a part of the discussion, but should be noted are the nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antihyperlipidemic drugs, psychotropic drugs, antifungals, antibacterials, antimalarials, antiretrovirals, antineoplastic agents, systemic retinoids, hormonal contraceptives, ranitidine, esomeprazole and the antihypertensive drugs, which will be our main focus (39).

A briefly summary of these medications inducing photosensitivity will be mentioned (39).

The thiazide medications have phototoxic characteristics alone, and in combination with the UVA radiation as a trigger factor, for a DNA damage (46). Calcium channel blockers absorb UVA radiation, resulting in the accumulation of reactive oxygen species (ROS) (47).

1-100 per 100,000 patients treated with thiazide diuretics are estimated to be experiencing photosensitivity, with hydrochlorothiazide use causing pseudoporphyria, cutaneous lupus erythematosus, erythema, eczema, etc. (48, 39, 49, 50).

Photosensitive lichenoid eruption and erythematous rash with pruritus are linked to the ACE inhibitors use (51); valsartan (an ARB drug class) induces pruritic rash (52); facial telangiectasia is linked with with amlodipine and nifedipine, calcium channel blockers (53); diltiazem causes photoallergic dermatitis with hyperpigmentation manifestation (54), tilisolol (a beta blocker) is linked to photoallergic reaction after UVA exposure (55), amiodarone – with manifestations of erythema, edema, blue-grey pigmentation and retinal phototoxicity (39, 56, 57, 58).

Drug-induced photocarcinogenesis is a result of a long-term use of photosensitizing medications, which remains to this date a very debat-

able topic among the clinicians, due to several non-medical-related issues (43).

Blood pressure-lowering agents, such as angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), angiotensin 2 receptor blockers (ARBs), direct rennin inhibitors (DRI), alpha- and beta-blockers, aldosterone antagonists, calcium-channel blockers and diuretics are used for the treatment of different medical conditions, in particular hypertension, sometimes with the requirement of combination therapy (59).

ARBs, in particular valsartan, losartan, irbesartan, telmisartan, olmesartan, are used in the everyday practice for conditions such as arterial hypertension, heart failure and diabetic nephropathy (60). Angiotensin 2 type-1 (AT1R) and type-2 (AT2R) receptors are now proved to be involved in the cell proliferation regulation, inflammation, angiogenesis, tissue remodeling which all have a role in the cancer manifestation (61). Further investigation has been done, linking the ACE inhibitors and AT1R antagonists to tumor progression, vascularization and tumor metastasis, and AT2R with a similar role on the matter (61).

The development of various neoplasms is already being observed after introducing some drug therapies (62). Based on the randomized controlled trials, ARBs are being linked to a modestly increased risk of new cancer diagnosis (63). First traces of valsartan-contaminated products with traces of N-nitrosodimethylamine (NDMA) found in the active ingredient was done in 2018 (64). NDMA is classified as a potent carcinogen used in the rocket fuel production with detected risks for different tumor development (65). This resulted in product withdrawal from the market (66). Later on, another carcinogen was found in the valsartan products – N-nitrosodiethylamine (NDEA) (67). The mechanism of action of the ARBs, in the face of losartan, has been done, which proves the inhibition of the Na⁺/H⁺ exchanger isoform 1 (NHE1) and the migration of human melanoma cells (MV3), but promotes the MV3 cell adhesion and invasion (68).

Case of possible drug-induced high-risk epithelial tumor – basal cell carcinoma located near

the eye area, has been carried out, providing the consideration of the role of nitrosamines as inducers for various types of skin malignancies, including basal cell carcinoma (69). Due to the reported cases in the world literature and with the above mentioned information, we can conclude that sartans must be acknowledged as potential triggers for the development of cutaneous cancers (70, 71).

In conclusion, drug-mediated carcinogenesis is not a myth, but rather reality (63). Antihypertensive medications, and in particular the sartans, have been associated in the scientific literature since 2010 with a “modestly high incidence” of all types of cancer (63).

In modern days, as the technology progresses, many photosensitizing and carcinogenic medications are being produced, some of which intended for mass production. When unwanted side effects occur, as clinicians we are obligated to warn the patient of a potential drug-related side effect. Prescribing a medication with a potential (and now proven) risk, without previously informing the patient is a serious matter and should be carefully discussed.

The diagnosis of basal cell carcinoma is based on clinical, dermatoscopic features and histopathological verification, especially in high risk areas (72). Trichoepithelioma, a benign skin tumor, can sometimes mimic the clinical and histological findings in BCC lesions (73). In this case, a CD34 staining pattern can distinguish those two conditions (73). Differential diagnosis can be done also with trichoblastoma, basaloid SCC, melanocytic lesion, actinic keratosis, basaloid follicular hamartoma, some adnexal neoplasms and malignant tumors such as Merkel cell carcinoma and sebaceous carcinoma (36, 74, 75). Clinicians should be aware of these conditions as it sometimes can be hard to distinguish those, resulting in inadequate treatment and even fatal outcome for the patient. Therefore few steps must be done, before taking a decision for a therapeutic option – 1) full dermatological examination, 2) palpation of the lymph nodes or/and 3) ultrasound of the local, distant and abdominal lymph nodes. A noninvasive option for basal cell carcinoma detection is

the reflectance confocal microscopy (RCM) with endogenous backscattered contrast (76). Biopsy remains the gold standard for the verification of melanoma and non-melanoma skin cancers (77). Nowadays with the technological modernization, the skin cancers can not only be detected via numerous imaging techniques but also used in the differential diagnosis, for example: high wave-number Raman spectroscopy (78), fluorescence polarization (79), multiphoton laser scanning microscopy (80), fluorescence lifetime imaging (81) and optical coherence tomography (77).

Several different types of treatments are available for managing BCCs – surgical approach with Mohs surgery or margin control techniques, topical therapies with 5% imiquimod, 5% fluorouracil, cryotherapy, curettage, electrocautery, laser ablation, photodynamic therapy, Hedgehog inhibitors, immunotherapy, radiotherapy and in patients with the nevoid basal cell carcinoma syndrome – an additional close surveillance with often dermatological examinations are recommended (72). Therapy options besides the more scientifically proven ones, with a promising future profile, will be also mentioned.

Clinical trials are being made for a future immunotherapy with anti-programmed cell death 1 (PD-1) antibodies (72).

Treatment options for locally advanced and metastatic BCCs are limited (82). Understanding the Hedgehog pathway leads to the creation of Hedgehog inhibitors (HPI), often used in BCCs when surgery or radiation therapy are not possible (83). Topical administration of Patidegib, a HPI, has shown to be effective regarding the tumor shrinkage (84). Despite its limitations – Vismodegib, another Hedgehog pathway inhibitor, has shown to be effective regarding spontaneous BCC and Gorlin-Golz syndrome (82). However, because of the side effects, such as taste and hair loss, many patients are discontinuing the oral hedgehog inhibitors, which results in the recurrence of BCCs (84). Regarding the Vismodegib therapy, an increased risk for developing squamous cell carcinomas (SCCs) are being demonstrated (85).

Adults with superficial BCC can benefit from topical treatment with Imiquimod 5% cream (86). The anti-tumor effect of the medication is a result from the possible nature of the drug – a toll-like receptor-7 agonist which acts as a trigger for the apoptosis in the BCC cells (86). Imiquimod can also be an alternative for a nodular BCC (nBCC) in patients contraindicated for a surgical treatment or simply declining it (87). Topical 5% Fluorouracil can be used in small superficial BCCs with low risk locations, which again cannot benefit from a more reliable treatment (88). High rates of side effects are observed in both topical monotherapies (88).

Cryosurgery and curettage-cryosurgery can be used in low-risk BCCs when standard surgical excision cannot be done due to technical difficulties regarding the tumor location, like in the mid-face area (89). In some cases it can have results equivalent to those accomplished with photodynamic therapy or surgery (90). Overall, cryosurgery should not be a first choice therapy for BCCs located in the face area due to the high recurrence risk and eventually poor cosmetic outcome (91).

Curettage is another used method, in which the clinician uses a curette to scrape off the tumor and then with the combination of electrocautery (to control the bleeding) the wound margins are treated for any residual tumor cells (91). As the cryosurgical method, this too must be avoided due to the high recurrence rates in the face area (92). A nonsurgical option for low-risk basal cell carcinoma is the carbon dioxide laser ablation (93). However, due to the destruction of the tumor formation, a histopathological verification of the lesion is not possible. Post-laser BCCs patients with a more aggressive histological recurrence rates are reported (94).

Photodynamic therapy (PDT) is an innovative medical procedure, which uses molecules, called photosensitizers, for their capacity to concentrate selectively in the tumorous cells (95). These molecules are carrying energy which will be discharged in the tissue, resulting in photodynamic reactions and further tumor destruction (95). Although it has good cosmetic outcome, it

remains as a less effective option than the surgical treatment (96).

Radiation therapy, or radiotherapy, can be used in Stage 1 and 2 basal cell carcinomas or in recurrent BCCs, with cure rates only lower to the Mohs micrographic surgical technique (97).

A couple of honorable mentions regarding future BCC treatment, some of which need further investigation and research, are mentioned below. Retinoids are an “old school” medications, used for skin cancer therapy (98). 13-cis retinoic acid (isotretinoin), etretinate or acitretin, administered systemically at high doses in the treatment for Gorlin-Golz syndrome and other conditions, have shown to have a preventive effect regarding newly developed BCCs lesions (98, 99, 100). The down sides of the therapy are mainly related to the systemic toxicities linked with the long-term use (99, 100).

Tazarotene, an approved medication for acne, psoriasis and photoaging, applied topically, according to some studies, can be used as chemoprevention for Hh-pathway-induced BCCs with some additional mutations in the p53 (98, 101). However, this can be applied for very selective cases of superficial and nodular undifferentiated BCCs (102).

Data for nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for a possible chemopreventive effect in BCC seems to be weak and inconsistent (103).

A future therapy with alpha-difluoromethylornithine (DFMO) has shown promising data, suggesting a decreased incidence of BCC by 30% (98, 104).

Photochemoprevention in skin cancer with natural products, such as curcumin, seems a very easy and cheap therapeutic approach but still need further evaluation (105, 106, 107). Promising studies has been done with curcumin, a potent antioxidant and chemopreventive agent inducing curcumin-mediated apoptotic cell death in human basal cell carcinoma cells (107).

There are multiple other therapeutic approaches and possibilities described in the world literature, but will not be mentioned due to limited data or required further investigation.

Despite the different types of treatment options mentioned above, we believe that the surgical treatment is the most reliable approach for managing tumor formations.

Metatypical basal cell carcinoma (MTBCC) or basosquamous carcinoma, can be described as a histopathological mixture of both basal and squamous cell carcinomas, in which transition zone between them is not always present (108). It has high recurrence local rate and potential for distant metastatic spread, therefore complete resection with wide negative surgical margins should be the option clinicians go for (108, 109). Traditional surgical excision is the commonly used technique for all types of BCCs, which includes excision of the tumor formation until normal surgical tissue is achieved to ensure clear surgical margins and reduced chances for cancer recurrences (110).

Mohs micrographic surgery is a surgical approach which incorporates color coding the edges first, before the actual removal of the skin tumor (110). Under microscope evaluation, the excised lesion is viewed and if any residue is present, further excision is being made only in the colored area and again examined under microscope (110). The procedure is done until clean surgical margins are detected (110). It is considered the better alternative because it has the highest chances for disease curing with minimal wound defect (110). Mohs surgery is an option in high-risk lesions located mostly in the middle face or when a better cosmetic outcome is preferred by the patient (109, 111).

In more complicated cases of BCC, surgery alone is not always the optimal treatment. In more advanced or location-wise difficult to manage lesions, surgery followed by reconstruction flaps for direct wound closure combined with simple interrupted sutures are often used (112). This approach guaranties a more acceptable cosmetic outcome (112).

Scalping surgery can be used in more advanced cases of BCC, within radical removal of multiple lesions is required (113). Meshed skin graft transplantation can be used in order to close the remaining full-thickness defect (113). For ex-



ample in Gorlin–Golz syndrome, this method allows clinicians to remove multiple BCCs with an advantage of three-dimensional surgical margin control (113, 114). The overall cure rate was shown to be between 94-98% (113).

For small and medium-size defects, a more preferable approaches are the local flaps with rotational techniques, Limberg flap, island flaps and V-Y advancement flaps (115, 116).

CONCLUSION

Basal cell carcinoma is a non-melanoma skin cancer, with a rather good prognosis. Multiple risk factors may contribute to the development, resulting in different clinical and histopathological subtypes.

Multidisciplinary approach with a well-aware team of clinicians should be involved in the treatment of the condition in order to achieve the best possible outcome for each presented patient.

As clinicians, we must emphasize the importance of the outpatient follow-up. Often dermatological examinations can be of a huge significance in an early malignancy detection, resulting in a more adequate and even personal therapeutic approach.

Despite the innovative new therapeutic options, the surgical removal, especially with the Mohs micrographic surgical approach, once again, proves to be the better option for tumor eradication.

References

1. Wollina U, Tchernev G. Advanced basal cell carcinoma. *Wien Med Wochenschr.* 2013 Aug;163(15-16):347-53. doi: 10.1007/s10354-013-0193-5.
2. Bauer A, Diepgen TL, Schmitt J. Is occupational solar ultraviolet irradiation a relevant risk factor for basal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis of the epidemiological literature. *Br J Dermatol.* 2011 Sep;165(3):612-25. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10425.x.
3. Wollina U. Nonmelanoma skin cancer on the rise. *J Cutan Aesthet Surg.* 2012 Jan;5(1):11.
4. McCusker M, Basset-Seguín N, Dummer R et al. Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. *Eur J Cancer.* 2014 Mar;50(4):774-83. doi: 10.1016/j.ejca.2013.12.013.
5. Gropper AB, Girouard SD, Hojman LP et al. Metastatic basal cell carcinoma of the posterior neck: case report and review of the literature. *J Cutan Pathol.* 2012 May;39(5):526-34. doi: 10.1111/j.1600-0560.2012.01871.x.
6. Wollina U, Bennewitz A, Langner D. Basal cell carcinoma of the outer nose: overview on surgical techniques and analysis of 312 patients. *J Cutan Aesthet Surg.* 2014 Jul;7(3):143-50. doi: 10.4103/0974-2077.146660.
7. Fania L, Didona D, Morese R et al. Basal Cell Carcinoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines.* 2020 Oct 23;8(11):449. doi: 10.3390/biomedicines8110449.
8. Tchernev G, Wollina U, Temelkova I. High-Risk Basal Cell Carcinomas of the Head and Neck: Selected Successful Surgical Approach in Three Bulgarian Patients! Open Access Maced J Med Sci. 2019 May 30;7(10):1665-1668. doi: 10.3889/oamjms.2019.360.
9. Perera E, Gnaneswaran N, Staines C et al. Incidence and prevalence of non-melanoma skin cancer in Australia: A systematic review. *Australas J Dermatol.* 2015 Nov;56(4):258-67. doi: 10.1111/ajd.12282.
10. Miller DL, Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer in the United States: incidence. *J Am Acad Dermatol.* 1994 May;30(5 Pt 1):774-8. doi: 10.1016/s0190-9622(08)81509-5.
11. Bakshi A, Chaudhary SC, Rana M et al. Basal cell carcinoma pathogenesis and therapy involving hedgehog signaling and beyond. *Mol Carcinog.* 2017 Dec;56(12):2543-2557. doi: 10.1002/mc.22690.
12. Green A. Changing patterns in incidence of non-melanoma skin cancer. *Epithelial Cell Biol.* 1992 Jan;1(1):47-51.
13. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L et al. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013 Jun 6;153(6):1194-217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039.
14. Sreekantaswamy S, Endo J, Chen A et al. Aging and the treatment of basal cell carcinoma. *Clin Dermatol.* 2019 Jul-Aug;37(4):373-378. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.06.004.
15. Gailani MR, Leffell DJ, Ziegler A et al. Relationship between sunlight exposure and a key genetic alteration in basal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 1996 Mar 20;88(6):349-54. doi: 10.1093/jnci/88.6.349.
16. Snaird VA, Damian DL, Halliday GM. Nicotinamide for photoprotection and skin cancer chemoprevention: A review of efficacy and safety. *Exp Dermatol.* 2019 Feb;28 Suppl 1:15-22. doi: 10.1111/exd.13819.
17. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD et al. Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 1995 Feb;131(2):157-63.
18. Koseoglu RD, Sezer E, Eyibilen A et al. Expressions of p53, cyclinD1 and histopathological features in basal cell carcinomas. *J Cutan Pathol.* 2009 Sep;36(9):958-65. doi: 10.1111/j.1600-0560.2008.01204.x.

19. Tchernev G, Lozev I, Pidakev I et al. High-Risk BCC Of the Lower Eyelid in Patient with Presternal Located Cutaneous Melanoma and BCC Of the Shoulder: Melolabial Advancement Flap Combined with Undermining Surgical Approach As Promising Complex One Step Treatment Option! Open Access Maced J Med Sci. 2018 Nov 21;6(11):2147-2151. doi: 10.3889/oamjms.2018.408.
20. Giglia-Mari G, Sarasin A. TP53 mutations in human skin cancers. Hum Mutat. 2003 Mar;21(3):217-28. doi: 10.1002/humu.10179.
21. Wehner MR, Shive ML, Chren MM et al. Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012 Oct 2;345:e5909. doi: 10.1136/bmj.e5909.
22. El Ghissassi F, Baan R, Straif K et al. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens-part D: radiation. Lancet Oncol. 2009 Aug;10(8):751-2. doi: 10.1016/s1470-2045(09)70213-x.
23. Stern RS, PUVA Follow-Up Study. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. J Am Acad Dermatol. 2012 Apr;66(4):553-62. doi: 10.1016/j.jaad.2011.04.004.
24. Yalcin O, Sezer E, Kabukcuoglu F et al. Presence of ulceration, but not high risk zone location, correlates with unfavorable histopathological subtype in facial basal cell carcinoma. Int J Clin Exp Pathol. 2015 Nov 1;8(11):15448-53.
25. Tourli I, Langner D, Haroske G et al. Basal cell carcinoma of the head-and-neck region: A single center analysis of 1,750 tumors. Georgian Med News. 2016 Jan;(250):33-9.
26. Gambini D, Passoni E, Nazzaro G et al. Basal Cell Carcinoma and Hedgehog Pathway Inhibitors: Focus on Immune Response. Front. Med. 2022;9:893063. doi: 10.3389/fmed.2022.893063
27. Cabrera HN, Gómez ML. Skin cancer induced by arsenic in the water. J Cutan Med Surg. 2003 Mar-Apr;7(2):106-11. doi: 10.1177/120347540300700202.
28. Voicu C, Mihai M, Lupu M et al. Pigmented Paraaxillary Located "Complex" Basal Cell Carcinoma Imitating clinically irritated Melanocytic Lesion – Succesfull Surgical Approach in Bulgarian Patient. Open Access Maced J Med Sci. 2017 Jul 24;5(4):497-500. doi: 10.3889/oamjms.2017.141.
29. Campione E, Di Prete M, Lozzi F et al. High-Risk Recurrence Basal Cell Carcinoma: Focus on Hedgehog Pathway Inhibitors and Review of the Literature. Chemotherapy. 2020;65(1-2):2-10. doi: 10.1159/000509156.
30. Le H, Kleinerman R, Lerman OZ et al. Hedgehog signaling is essential for normal wound healing. Wound Repair and Regeneration, 2008;16:768-773. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00430.x>
31. Fan H, Oro AE, Scott MP, Khavari PA. Induction of basal cell carcinoma features in transgenic human skin expressing Sonic Hedgehog. Nat Med. 1997 Jul;3(7):788-92. doi: 10.1038/nm0797-788.
32. Stone DM, Hynes M, Armanini M et al. The tumour-suppressor gene patched encodes a candidate receptor for Sonic hedgehog. Nature. 1996 Nov 14;384(6605):129-34. doi: 10.1038/384129a0.
33. Epstein E. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. Nat Rev Cancer 2008;8, 743-754. <https://doi.org/10.1038/nrc2503>
34. Otsuka A, Levesque MP, Dummer R, Kabashima K. Hedgehog signaling in basal cell carcinoma. J Dermatol Sci. 2015 May;78(2):95-100.
35. Pellegrini C, Maturo MG, Di Nardo L et al. Understanding the Molecular Genetics of Basal Cell Carcinoma. Int J Mol Sci. 2017 Nov 22;18(11):2485. doi: 10.3390/ijms18112485.
36. Dika E, Scarfi F, Ferracin M et al. Basal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review. Int J Mol Sci. 2020 Aug 4;21(15):5572. doi: 10.3390/ijms21155572.
37. Hofmann GA, Gradl G, Schulz M et al. The frequency of photosensitizing drug dispensings in Austria and Germany: a correlation with their photosensitizing potential based on published literature. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Mar;34(3):589-600. doi: 10.1111/jdv.15952.
38. Dubakienė R, Kuprienė M. Scientific problems of photosensitivity. Medicina (Kaunas). 2006;42(8):619-24.
39. Kowalska J, Rok J, Rzepka Z, Wrzeński D. Drug-Induced Photosensitivity-From Light and Chemistry to Biological Reactions and Clinical Symptoms. Pharmaceuticals (Basel). 2021 Jul 26;14(8):723. doi: 10.3390/ph14080723.
40. Stern RS. Photocarcinogenicity of drugs. Toxicol Lett. 1998 Dec 28;102-103:389-92. doi: 10.1016/s0378-4274(98)00237-9.
41. Robinson SN, Zens MS, Perry AE et al. Photosensitizing agents and the risk of non-melanoma skin cancer: a population-based case-control study. J Invest Dermatol. 2013 Aug;133(8):1950-5. doi: 10.1038/jid.2013.33.
42. Ruiter R, Visser LE, Eijgelsheim M et al. High-ceiling diuretics are associated with an increased risk of basal cell carcinoma in a population-based follow-up study. Eur J Cancer. 2010 Sep;46(13):2467-72. doi: 10.1016/j.ejca.2010.04.024.
43. Hofmann GA, Weber B. Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, potential mechanisms and clinical consequences. J Dtsch Dermatol Ges. 2021 Jan;19(1):19-29. doi: 10.1111/ddg.14314.
44. Ferguson J. Photosensitivity due to drugs. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2002 Oct;18(5):262-9. doi: 10.1034/j.1600-0781.2002.02778.x.
45. Blakely KM, Drucker AM, Rosen CF. Drug-Induced Photosensitivity-An Update: Culprit Drugs, Prevention and Management. Drug Saf. 2019 Jul;42(7):827-847. doi: 10.1007/s40264-019-00806-5.
46. Matsuo I, Fujita H, Hayakawa K, Ohkido M. Lipid peroxidative potency of photosensitized thiazide diuretics. J Invest Dermatol. 1986 Nov;87(5):637-41. doi: 10.1111/1523-1747.ep12456307.
47. Onoue S, Igarashi N, Yamada S, Tsuda Y. High-throughput reactive oxygen species (ROS) assay: an enabling technology for screening the phototoxic potential of pharmaceutical substances. J Pharm Biomed Anal. 2008 Jan 7;46(1):187-93. doi: 10.1016/j.jpba.2007.09.003.
48. Gómez-Bernal S, Alvarez-Pérez A, Rodríguez-Pazos L et al. Photosensitivity due to thiazides. Actas Dermosifiliogr. 2014 May;105(4):359-66. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2013.01.010.

49. Lowe GC, Henderson CL, Grau RH et al. A systematic review of drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 2011 Mar;164(3):465-72. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10110.x. Epub 2011 Feb 17. Erratum in: *Br J Dermatol.* 2014 Apr;170(4):999.
50. Green JJ, Manders SM. Pseudoporphyria. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Jan;44(1):100-8. doi: 10.1067/mjd.2000.111338.
51. Kanwar AJ, Dhar S, Ghosh S. Photosensitive lichenoid eruption due to enalapril. *Dermatology.* 1993;187(1):80. doi: 10.1159/000247209.
52. Frye CB, Pettigrew TJ. Angioedema and photosensitive rash induced by valsartan. *Pharmacotherapy.* 1998 Jul-Aug;18(4):866-8.
53. Bakkour W, Haylett AK, Gibbs NK et al. Photodistributed telangiectasia induced by calcium channel blockers: case report and review of the literature. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2013 Oct;29(5):272-5. doi: 10.1111/phpp.12054.
54. Scherschun L, Lee MW, Lim HW. Diltiazem-associated photodistributed hyperpigmentation: a review of 4 cases. *Arch Dermatol.* 2001 Feb;137(2):179-82.
55. Miyauchi H, Horiki S, Horio T. Clinical and experimental photosensitivity reaction to tilisolol hydrochloride. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1994 Dec;10(6):255-8.
56. Jaworski K, Walecka I, Rudnicka L et al. Cutaneous adverse reactions of amiodarone. *Med Sci Monit.* 2014 Nov 21;20:2369-72. doi: 10.12659/MSM.890881.
57. Harris L, McKenna WJ, Rowland E et al. Side effects of long-term amiodarone therapy. *Circulation.* 1983 Jan;67(1):45-51. doi: 10.1161/01.cir.67.1.45.
58. Joshi KM, Gill MK. Amiodarone: A potential risk factor for retinal phototoxicity. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2016 Dec 30;5:119-123. doi: 10.1016/j.ajoc.2016.12.019.
59. Destro M, Cagnoni F, D'Ospina A et al. New strategies and drugs in the treatment of hypertension: monotherapy or combination? *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov.* 2010 Jan;5(1):69-81. doi: 10.2174/157489010790192629.
60. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003 May 21;289(19):2560-72. doi: 10.1001/jama.289.19.2560.
61. Deshayes F, Nahmias C. Angiotensin receptors: a new role in cancer? *Trends Endocrinol Metab.* 2005 Sep;16(7):293-9. doi: 10.1016/j.tem.2005.07.009.
62. Tchernev G, Bitolska A, Patterson JW. Telmisartan (and/or nitrosamine) – induced occult melanoma: first reported case in world literature. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021 Sep;14(9):1075-1080. doi: 10.1080/17512433.2021.1938547.
63. Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY et al. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2010 Jul;11(7):627-36. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70106-6.
64. D'Arrigo T. FDA issues statement as valsartan recalls grow. *AphA*, September 4. 2018. Retrieved from <https://www.pharmacist.com/article/fda-issues-statement-valsartan-recalls-grow>
65. Shanley A. After Valsartan Recalls, Regulators Grapple with Nitrosamine Contamination in APIs
66. Howard J. [August 28, 2018]; Valsartan recall: 4 things patients should know. *CNN*.
67. Herman A. Another Potential Carcinogen Found in Valsartan. [September 17, 2018]; *NEJM Journal Watch*.
68. Olschewski DN, Hofschroer V, Nielsen N et al. The Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonist Losartan Affects NHE1-Dependent Melanoma Cell Behavior. *Cell Physiol Biochem.* 2018;45(6):2560-2576. doi: 10.1159/000488274.
69. Tchernev G, Oliveira N, Kandathil LJ, Patterson JW. Valsartan (or/and Nitrosamine) Induced BCC and Dysplastic Nevi: Current Insights. *Clin Res Dermatol Open Access* 2021;8(4): 1-6. DOI: 10.15226/2378-1726/8/4/001147
70. Tchernev G, Temelkova I. Valsartan Induced Melanoma?! First Description in Medical Literature! *Open Access Maced J Med Sci.* 2018 Dec 18;6(12):2378-2380. doi: 10.3889/oamjms.2018.517.
71. Tchernev G, Temelkova I. Olmesartan/valsartan induced giant achromatic cutaneous melanoma: "modified" one-step surgical approach with favourable outcome. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2019 Nov-Dec;33(6):1775-1777.
72. Peris K, Fargnoli MC, Garbe C et al. European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer.* 2019 Sep;118:10-34. doi: 10.1016/j.ejca.2019.06.003.
73. Kirchmann TT, Prieto VG, Smoller BR. CD34 staining pattern distinguishes basal cell carcinoma from trichoepithelioma. *Arch Dermatol.* 1994 May;130(5):589-92.
74. Stanoszek LM, Wang GY, Harms PW. Histologic Mimics of Basal Cell Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2017 Nov;141(11):1490-1502. doi: 10.5858/arpa.2017-0222-RA.
75. Requena L, Sangüeza O. Cutaneous Adnexal Neoplasms. Springer International Publishing; Cham, Switzerland: 2017.
76. Sahu A, Cordero J, Wu X et al. Combined PARP1-Targeted Nuclear Contrast and Reflectance Contrast Enhance Confocal Microscopic Detection of Basal Cell Carcinoma. *J Nucl Med.* 2022 Jun;63(6):912-918. doi: 10.2967/jnumed.121.262600.
77. Rossi AM, Sierra H, Rajadhyaksha M, Nehal K. Novel approaches to imaging basal cell carcinoma. *Future Oncol.* 2015 Nov;11(22):3039-46. doi: 10.2217/fon.15.231.
78. Nijssen A, Maquelin K, Santos LF et al. Discriminating basal cell carcinoma from perilesional skin using high wave-number Raman spectroscopy. *J Biomed Opt.* 2007 May-Jun;12(3):034004. doi: 10.1117/1.2750287.

79. Yaroslavsky AN, Salomatina EV, Neel V et al. Fluorescence polarization of tetracycline derivatives as a technique for mapping non-melanoma skin cancers. *J Biomed Opt.* 2007 Jan-Feb;12(1):014005. doi: 10.1117/1.2435710.
80. Paoli J, Smedh M, Wennberg AM, Ericson MB. Multiphoton laser scanning microscopy on non-melanoma skin cancer: morphologic features for future non-invasive diagnostics. *J Invest Dermatol.* 2008 May;128(5):1248-55. doi: 10.1038/sj.jid.5701139.
81. Galletly NP, McGinty J, Dunsby C et al. Fluorescence lifetime imaging distinguishes basal cell carcinoma from surrounding uninvolved skin. *Br J Dermatol.* 2008 Jul;159(1):152-61. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08577.x.
82. Hansel G, Tchernev G, Chokoeva AA et al. Failure of vismodegib in advanced Basal cell carcinoma. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2015 Jan-Mar;29(1 Suppl):11-3.
83. Dummer R, Ascierto PA, Basset-Seguín N et al. Sonidegib and vismodegib in the treatment of patients with locally advanced basal cell carcinoma: a joint expert opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Jan.
84. Epstein EH, Lear J, Saldanha G et al. Hedgehog pathway inhibition by topical patidegib to reduce BCC burden in patients with basal cell nevus (Gorlin) syndrome. *J Clin Oncol.* 2018;36(15 Suppl):e21626.
85. Mohan SV, Chang J, Li S et al. Increased Risk of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma After Vismodegib Therapy for Basal Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol.* 2016 May 1;152(5):527-32. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.4330.
86. Oldfield V, Keating GM, Perry CM. Imiquimod: in superficial basal cell carcinoma. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6(3):195-200; discussion 201-2. doi: 10.2165/00128071-200506030-00006.
87. Huang CM, Kirchhof MG. Topical Imiquimod as a Treatment Option for Nodular Basal Cell Carcinoma: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg.* 2020 Sep/Oct;24(5):495-503. doi: 10.1177/1203475420931770.
88. Love WE, Bernhard JD, Bordeaux JS. Topical imiquimod or fluorouracil therapy for basal and squamous cell carcinoma: a systematic review. *Arch Dermatol.* 2009 Dec;145(12):1431-8. doi: 10.1001/archdermatol.2009.291.
89. Samain A, Boullié MC, Duval-Modeste AB, Joly P. Cryosurgery and curettage-cryosurgery for basal cell carcinomas of the mid-face. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Jul;29(7):1291-6. doi: 10.1111/jdv.12798.
90. Tchanque-Fossuo CN, Eisen DB. A systematic review on the use of cryotherapy versus other treatments for basal cell carcinoma. *Dermatol Online J.* 2018 Nov 15;24(11):13030/qt49k1c38t.
91. Smith V, Walton S. Treatment of facial Basal cell carcinoma: a review. *J Skin Cancer.* 2011;2011:380371. doi: 10.1155/2011/380371.
92. Kopf AW, Bart RS, Schrager D et al. Curettage-electrodesiccation treatment of basal cell carcinomas. *Arch Dermatol.* 1977 Apr;113(4):439-43.
93. Hibler BP, Sierra H, Cordova M et al. Carbon dioxide laser ablation of basal cell carcinoma with visual guidance by reflectance confocal microscopy: a proof-of-principle pilot study. *Br J Dermatol.* 2016 Jun;174(6):1359-64. doi: 10.1111/bjd.14414.
94. Jung DS, Cho HH, Ko HC et al. Recurrent basal cell carcinoma following ablative laser procedures. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Apr;64(4):723-9. doi: 10.1016/j.jaad.2010.02.040.
95. Matei C, Tampa M, Poteca T et al. Photodynamic therapy in the treatment of basal cell carcinoma. *J Med Life.* 2013 Mar 15;6(1):50-4.
96. Wang H, Xu Y, Shi J et al. Photodynamic therapy in the treatment of basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2015 Jan;31(1):44-53. doi: 10.1111/phpp.12148.
97. Wilder RB, Kittelson JM, Shimm DS. Basal cell carcinoma treated with radiation therapy. *Cancer.* 1991 Nov 15;68(10):2134-7. doi: 10.1002/1097-0142(19911115)68:10<2134::aid-cnrc2820681008>3.0.co;2-m.
98. So PL, Tang JY, Epstein EH. Novel investigational drugs for basal cell carcinoma. *Expert Opin Investig Drugs.* 2010 Sep;19(9):1099-112. doi: 10.1517/13543784.2010.504714.
99. Kraemer KH, DiGiovanna JJ, Moshell AN et al. Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of oral isotretinoin. *N Engl J Med.* 1988 Jun 23;318(25):1633-7. doi: 10.1056/NEJM198806233182501.
100. George R, Weightman W, Russ GR et al. Acitretin for chemoprevention of non-melanoma skin cancers in renal transplant recipients. *Australas J Dermatol.* 2002 Nov;43(4):269-73. doi: 10.1046/j.1440-0960.2002.00613.x.
101. Ogden S, Samuel M, Griffiths CE. A review of tazarotene in the treatment of photodamaged skin. *Clin Interv Aging.* 2008;3(1):71-6. doi: 10.2147/cia.s1101.
102. Bianchi L, Orlandi A, Campione E et al. Topical treatment of basal cell carcinoma with tazarotene: a clinicopathological study on a large series of cases. *Br J Dermatol.* 2004 Jul;151(1):148-56. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.06044.x.
103. Grau MV, Baron JA, Langholz B et al. Effect of NSAIDs on the recurrence of nonmelanoma skin cancer. *Int J Cancer.* 2006 Aug 1;119(3):682-6. doi: 10.1002/ijc.21878.
104. Bailey HH, Kim K, Verma AK et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 skin cancer prevention study of {alpha}-difluoromethylornithine in subjects with previous history of skin cancer. *Cancer Prev Res (Phila).* 2010 Jan;3(1):35-47. doi: 10.1158/1940-6207.
105. Filip A, Clichici S, Daicovicu D et al. Photochemoprevention of cutaneous neoplasia through natural products. *Exp Oncol.* 2009 Mar;31(1):9-15.
106. Limtrakul P, Lipigorngoson S, Namwong O et al. Inhibitory effect of dietary curcumin on skin carcinogenesis in mice. *Cancer Lett.* 1997 Jun 24;116(2):197-203. doi: 10.1016/s0304-3835(97)00187-0.
107. Jee SH, Shen SC, Tseng CR et al. Curcumin induces a p53-dependent apoptosis in human basal cell carcinoma cells. *J Invest Dermatol.* 1998 Oct;111(4):656-61. doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00352.x.
108. Martin RC 2nd, Edwards MJ, Cawte TG, Sewell CL, McMasters KM. Basosquamous carcinoma: analysis of prognostic factors influencing recurrence. *Cancer.* 2000 Mar 15;88(6):1365-9.



109. Tchernev G, Ananiev J, Cardoso JC, Wollina U. Metatypical Basal cell carcinomas: a successful surgical approach to two cases with different tumor locations. *Maedica (Bucur)*. 2014 Mar;9(1):79-82.
110. Narayanan K, Hadid OH, Barnes EA. Mohs micrographic surgery versus surgical excision for periocular basal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec 12;2014(12):CD007041. doi: 10.1002/14651858.CD007041.pub4.
111. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D et al. Basosquamous carcinoma: treatment with Mohs micrographic surgery. *Cancer*. 2005 Jul 1;104(1):170-5. doi: 10.1002/cncr.21143.
112. Tchernev G, Voicu C, Mihai M et al. Basal Cell Carcinoma Surgery: Simple Undermining Approach in Two Patients with Different Tumour Locations. *Open Access Maced J Med Sci*. 2017 Jul 24;5(4):506-510. doi: 10.3889/oamjms.2017.143.
113. Wollina U, Langner D, Hansel G et al. Scalping Surgery – Dermatologic Indications beyond Curative Primary Skin Cancer Surgery. *Open Access Maced J Med Sci*. 2017 Jul 19;5(4):414-419. doi: 10.3889/oamjms.2017.115.
114. Lo Muzio L. Nevroid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). *Orphanet J Rare Dis*. 2008 Nov 25;3:32. doi: 10.1186/1750-1172-3-32.
115. Tchernev G, Philipov S, Chokoeva AA et al. A Patient with Multiple Keratinocytic Cancers (MKC): Uncommon Presentation in a Bulgarian Patient. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018 Jan 13;6(1):120-122. doi: 10.3889/oamjms.2018.010.
116. Kwon KH, Lee DG, Koo SH et al. Usefulness of v-y advancement flap for defects after skin tumor excision. *Arch Plast Surg*. 2012 Nov;39(6):619-25. doi: 10.5999/aps.2012.39.6.619.

Address for correspondence:

Prof. Dr Georgi Tchernev
Onkoderma – Clinic for Dermatology,
Venereology and Dermatologic Surgery
26 General Skobelev
Bg – 1606 Sofia
e-mail: georgi_tchernev@yahoo.de
Phone: 00359885588424

Адрес за кореспонденция:

Проф. д-р Георги Чернев
„Онкодерма“ Клиника за дерматология,
венерология и дерматологична хирургия
бул. „Ген. Скобелев“ № 26
1606 София, България
e-mail: georgi_tchernev@yahoo.de
тел.: 0885588424

ПОГЛЕД НАД СЪРДЕЧНО-СЪДОВИТЕ РИСКОВИ ФАКТОРИ, СЪОБРАЗНО ПОСЛЕДНИТЕ ПРЕПОРЪКИ В ПРЕВАНТИВНАТА КАРДИОЛОГИЯ

К. Господинов, Й. Младенова, С. Тишева

Медицински университет – Плевен

Резюме. Сърдечно-съдовите заболявания са водеща причина за заболяемост и смъртност в световен мащаб. Процентът на смъртност през последните години намалява в страните с високи доходи, но се увеличава в страните с нисък или среден доход. Това определя значимостта на подобряване превенцията на тези заболявания чрез адекватен контрол върху основните сърдечно-съдови рискови фактори, като: дислипидемия, тютюнопушене, артериална хипертония, захарен диабет. В този процес централна роля заема пациентът, а общопрактикуващият лекар и кардиологът работят заедно за осъществяването на профилактиката и управлението на тези рискови фактори.

Ключови думи: превантивна кардиология, рискови фактори, сърдечно-съдов риск

REVIEW OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS ACCORDING TO THE LATEST RECOMMENDATIONS OF PREVENTIVE CARDIOLOGY

K. Gospodinov, Y. Mladenova, S. Tisheva

Medical University – Pleven

Abstract. Cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity and mortality worldwide. Mortality rates have been decreasing in recent years in high-income countries, but increasing in the low- and middle-income countries. This determines the importance of improving the prevention of these diseases through adequate control of major cardiovascular risk factors such as: dyslipidemia, smoking, hypertension, diabetes. The patient plays a central role in this process, and the general practitioner and the cardiologist work together to prevent and manage these risk factors.

Key words: preventive cardiology, risk factors, cardio-vascular risk

Превантивната кардиология обхваща всички аспекти на познанието, свързани с превенцията на преждевременното сърдечно-съдово заболяване – било неговата проява, било неговата прогресия – с цел предотвратяване на животозастрашаващи сърдечно-съдови събития и намаляване на сърдечната смъртност. Сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) остават най-голямата причина за смърт в световен мащаб. Повече от 17 милиона души са починали от ССЗ през 2008 г. и 10% от глобалната тежест на заболяванията, измерена в години живот с увреждания, се приписват на ССЗ. Повече от 3 милиона от тези смъртни

случаи са настъпили при хора на възраст под 60 години и до голяма степен биха могли да бъдат предотвратени [1]. Процентът на преждевременните смъртни случаи от ССЗ варира от 4% в страните с високи доходи до 42% в страните с ниски доходи и има нарастващи неравенства в появата и изхода от ССЗ между страните и социалните класи. През последните десетилетия смъртните случаи от ССЗ намаляват в страните с високи доходи, но се увеличават бързо в страните с ниски и средни доходи [2]. Атеросклеротичните сърдечно-съдови заболявания (ASCVD) заемат централно място,

когато се обсъжда профилактиката на сърдечно-съдовите заболявания в клиничната практика. Доказателства за атеросклероза са открити при аутопсии на тийнейджъри и млади хора [3], което предполага, че атероматозният процес, завършващ с клинично изяви коронарни събития, може да започне рано в живота [4]. Освен това нарастващ брой доказателства, свързват ранното развитие на живота на човека, детството и юношеството, с нивата на рисковите фактори при възрастни. Това предполага, че коронарната болест се развива през целия живот и че излагането на причинни фактори в ранна възраст също е важно [5].

РИСКОВИ ФАКТОРИ

През последните няколко десетилетия бяха идентифицирани основни рискови фактори за ASCVD. Основните причинно-следствени и модифицируеми рискови фактори за ASCVD са липопротеини, съдържащи аполипопротеин-В в кръвта, от които липопротеините с ниска плътност (LDL) са най-разпространени, високо артериално налягане, тютюнопушене и захарен диабет (ЗД). Рисковите фактори се делят на: модифицируеми и немодифицируеми.

1. Модифицируеми рискови фактори

1. Кръвни липиди и дислипидемия

Плазмата съдържа няколко вида липиди: триглицериди, фосфолипиди, холестерол, холестеролни естери и свободни мастни киселини. Има два начина за транспортиране на липиди в тялото. Осъществява се екзогенен транспорт на хранителни липиди от тънките черва до периферните тъкани и черния дроб. Ендогенният път започва в черния дроб, преминава през кръвния поток и периферната тъкан и завършва отново в черния дроб.

- Общият серумен холестерол е ясно свързан с риска от ИБС, като намаляването на общия холестерол с 1 mmol/L е свързано с намаляване на смъртността от ИБС, вариращо около 50% при мъже и жени на

възраст 40-49 години и 17% при тези на възраст 70-79 години [6]. Статините ефективно намаляват нивата на холестерола с между 1,0 и 2,8 mmol/L (в зависимост от лекарството, дозата и придържането към терапията).

- LDL-C е основният липопротеин, транспортиращ холестерол в плазмата, и е фракцията, която най-много участва в атерогенезата. Продължителното понижаване на LDL-C е свързано с по-нисък риск от ASCVD и резултатите от рандомизирани контролирани проучвания (RCT) показват, че понижаването на LDL-C безопасно намалява риска от ССЗ дори при ниски нива на LDL-C, напр. LDL-C < 1,4 mmol/L (55 mg/dL) [7]. Плазменият LDL-C може да бъде измерен директно с помощта на ензимни техники или ултрацентрифугиране, но в клиничната медицина най-често се изчислява по формулата на Friedewald:

$$\text{LDL-C} = \text{общ холестерол} - \text{HDL-C} - \frac{\text{триглицериди}}{5} \text{ в mg/dL}$$

Препоръки на ESC за профилактика на ССЗ според нивата на LDL-C (19):

- При пациент с много висок риск при първична или вторична профилактика: Използва се терапевтичен режим, който постига $\geq 50\%$ намаление на LDL-C спрямо изходното ниво. Цел за LDL-C от < 1,4 mmol/L (< 55 mg/dL).
- При пациент, който не употребява статини, това ще изисква високоинтензивна LDL-C понижавача терапия. При текущо лечение за понижаване на LDL е необходима повишена интензивност на лечението.
- При пациент с висок риск: Използва се терапевтичен режим, който постига $\geq 50\%$ намаление на LDL-C спрямо изходното ниво. Цел за LDL-C < 1,8 mmol/L (< 70 mg/dL).
- При пациент с умерен риск: цел за LDL-C < 2,6 mmol/L (< 100 mg/dL).
- При пациент с нисък риск: цел за LDL-C < 3,0 mmol/L (< 116 mg/dL).
- HDL-C е най-малкият вид липопротеин и транспортира приблизително 20-30% от

плазмения холестерол. Той има защитна и силна обратна връзка със събитията с ИБС. По този начин повишаването на HDL с 1 mg/dl е свързано с намаляване с 2-3% на общия риск от ССЗ [8].

- Триглицеридите се свързват с риск от сърдечно-съдови заболявания, но техните нива са склонни да бъдат реципрочни на концентрациите на HDL-C. Тяхната роля като независим рисков фактор остава спорна и настоящите стратегии за контрол са насочени към тях само в специални случаи [9].
- Липопротеиновият холестерол без висока плътност (non-HDL-C) обхваща всички атерогенни (апо-В-съдържащи) липопротеини и се изчислява като: non-HDL-C = общ холестерол – HDL-C. Връзката между non-HDL-C и сърдечно-съдовия риск е поне толкова силна, колкото връзката с LDL-C.

2. Аполипопротеини

- Апо-В основен липопротеин от семейството на атерогенните липопротеини (VLDL, IDL, LDL). Анализът на АпоВ се препоръчва за оценка на риска, особено при хора с високи нива на триглицериди (ТГ), захарен диабет (ЗД), затлъстяване, метаболитен синдром или много ниски нива на LDL-C. Може да се използва като алтернатива на LDL-C, ако има възможност за неговото определяне, като основно измерване за скрининг, диагностика и управление, и може да бъде предпочитан пред non-HDL-C при хора с високи нива на ТГ, ЗД, затлъстяване или много ниски нива на LDL-C.
- Липопротеинът (а) – Lp(a), е LDL частица с Апо(a) част, ковалентно свързана с неговия АпоВ компонент. Lp(a) има подобна структура на плазминогена и се свързва с рецептора на плазминогена, което води до повишена тромбоза (протромботичен фактор). Измерването на Lp(a) трябва да се обмисли поне веднъж в живота на всеки човек, ако е възможно, за идентифициране на хора, които са наследили изключително

повишено ниво на Lp(a) ≥ 180 mg/dL (≥ 430 mmol/L) и следователно имат много висок риск от ASCVD през целия живот [10].

Интервенции в начина на живот за намаляване нивата на общия холестерол и LDL-C: **избягване** на хранителните трансмазнини; **намаляване** на: наситени мазнини, прекомерното телесно тегло; **увеличаване** на: диетичните фибри, на обичайната физическа активност.

Интервенции в начина на живот за намаляване нивата на липопротеини, богати на ТГ – **намаляване** на: прекомерното телесно тегло, приема на алкохол, общото количество въглехидрати, приема на моно- и дизахариди; **увеличаване** на: обичайната физическа активност, използване на добавки от n-3 полиненаситени мазнини.

Интервенции в начина на живот за повишаване нивата на HDL-C – **избягване** на трансмазнини; **увеличаване** на: обичайната физическа активност; **намаляване** на: прекомерното телесно тегло, въглехидратите и тяхната замяна с ненаситени мазнини; умерената консумация при тези, които приемат алкохол, може да продължи; спиране на тютюнопушенето.

Лекарства за лечение на дислипидемии - статини, инхибитори на абсорбцията на холестерол, секвестранти на жлъчни киселини, PCSK9 инхибитори, Mipomersen, Lomitapide, Inclisiran, Fibrates, никотинова киселина.

3. Артериална хипертония (АХ)

Многобройни наблюдателни и експериментални проучвания свързват високото артериално налягане (АН) с неблагоприятните сърдечно-съдови резултати и връзката е характеризирана както на метаболитни, така и на функционални нива [11]. Повишеното АН е рисков фактор за развитието на коронарна артериална болест (КАБ), сърдечна недостатъчност (СН), мозъчносъдова болест (МСБ), артериално заболяване на долните крайници, хронично бъбречно заболяване (ХБН) и предсърдно мъждене (ПМ). Няколко фактора определят нивата на АН, включително хронично

чен стрес [12], физическа активност и телесно тегло; но диетата и особено приемът на сол играят основна роля [13]. Понижаването на средното АН с 10 mm Hg намалява риска от смърт от КАБ с 30% и риска от смърт от инсулт с 40%. Препоръки на ESC за профилактика на ССЗ: < 140/90 mm Hg. Прием на сол: < 5 g общ прием на сол на ден [19].

4. Тютюнопушене

Един пушач през целия си живот има 50% вероятност да умре поради тютюнопушене и средно ще загуби 10 години живот във връзка с това. Рискът от ССЗ при пушачи под 50 години е пет пъти по-висок, отколкото при непушачи. Продължителното пушене е по-опасно за жените, отколкото за мъжете. В световен мащаб след АХ тютюнопушенето е водещият рисков фактор за години на живот, свързани с увреждания [14]. Препоръки на ESC за превенция на ССЗ: Пациентът не трябва да се излага на тютюн под каквато и да е форма [19].

5. Затлъстяване

Индекс на телесна маса (ИТМ) – измерен като тегло (в kg), разделено на височина на квадрат (в m²) – се е увеличил значително в световен мащаб при деца, юноши и възрастни. Затлъстяването е силно свързано с диабет и повишава риска за ССЗ. Независимият ефект от затлъстяването вероятно е малък, което предполага, че по-голямата част от свързания с него риск се медира от по-близки рискови фактори, като систолно АН, повишен холестерол и ЗД [15]. Препоръки на ESC за превенция на ССЗ: BMI 20-25 kg/m² и обиколка на талията < 94 cm (мъже) и < 80 cm (жени) [19].

6. Захарен диабет

ЗД тип 1, тип 2 и преддиабетът са независими рискови фактори, увеличавайки риска от ASCVD с около два пъти в зависимост от популацията и терапевтичния контрол. Механизмите, водещи до засилено развитие на атеросклероза при хора с диабет, са сложни и вероятно включват ендотелната дисфункция, възпалителните медиатори, модификацията на липид-

ния метаболизъм, АХ и бъбречното увреждане [16]. Препоръки на ESC за профилактика на ССЗ: HbA1c: < 7% (< 53 mmol/mol) [19].

7. Адинамия

Физическата активност може да предотврати ССЗ чрез пътища, медирирани от други рискови фактори, като повишаване на нивата на HDL-C, намаляване на АН, подобряване на инсулиновата резистентност и глюкозния толеранс, както и намаляване на риска от ЗД тип 2. Препоръки за профилактика на ССЗ: поне 150-300 минути/седмично физическа активност с умерена интензивност или 75-150 минути/седмично аеробна физическа активност с умерена интензивност [17, 19].

8. Диетични модели и други хранителни фактори

Препоръки за превенция на ССЗ: Въпреки че много от данните са наблюдателни, може да се установи причинно-следствена връзка за благоприятните ефекти от приема на плодове и зеленчуци, ядки, пълнозърнести храни и риба, както и за вредните ефекти на трансмастните киселини, храни и напитки с висок гликемичен индекс и преработено месо. Освен това средиземноморският хранителен модел и диетата DASH са показали благоприятни ефекти, потвърдени в рандомизирано контролирано проучване [18]. Препоръки за превенция на ССЗ: Наситените мастни киселини трябва да представляват < 10% от общия енергиен прием, чрез заместване с полиненаситени мастни киселини, мононенаситени и въглехидрати от пълнозърнести храни; над > 200 g плодове на ден (> 2-3 порции), над > 200 g зеленчуци на ден (> 2-3 порции); червеното месо трябва да се намали до максимум 350-500 g седмично, по-специално преработеното месо трябва да се сведе до минимум. Рибата се препоръчва 1-2 пъти седмично, по-специално мазна риба, Подсладените със захар напитки, като безалкохолни напитки и плодови сокове, трябва също да бъдат редуцирани [19].

9. Алкохол

Връзката между приема на алкохол и риска от ИБС е сложна. Връзката е описана

като „J“-образна, с повишен риск при висока консумация на алкохол и нулева консумация, и по-нисък риск при нисък до умерен прием. Препоръки за превенция на ССЗ: Консумацията на алкохол трябва да бъде ограничена до максимум 100 g на седмица [19].

II. Немодифицируеми рискови фактори

Пол, възраст и раса

Мъжете над 45 години и жените след менопауза имат висок риск от КАБ.

III. Модификатори на потенциалния риск

- Фамилната анамнеза за преждевременно ССЗ е прост индикатор за риска от ССЗ, отразяващ генетичното взаимодействие и взаимодействието на околната среда
- Етническа принадлежност
- Психосоциални фактори
- Оценяването на калция на коронарните артерии (CAC) може да прекласифицира риска от ССЗ нагоре и надолу в допълнение към конвенционалните рискови фактори
- Социално-икономически детерминанти – ниският социално-икономически статус и стресът на работа са независимо свързани с развитието и прогнозата на ASCVD и при двата пола.
- Хронично бъбречно заболяване
- Мозъчносъдова болест
- Заболяване на периферните артерии
- Възпалителни състояния
- Инфекции (вирус на човешкия имунодефицит, грип, пародонтит)
- Нарушения на съня и обструктивна сънна апнея
- Психични разстройства
- Неалкохолна мастна чернодробна болест [19].

СТРАТИФИКАЦИЯ НА РИСКА

Има много системи за оценка на риска от ACVD като Framingham, ASSIGN (модел на Scottish Intercollegiate Guidelines Network),

Q-Risk и SCORE. В предишните препоръки на ESC за превенция (2016) и управление на дислипидемии (2019) се използва системата SCORE. Според новата препоръка на ESC за превенция на ССЗ (2021) за привидно здрави хора на възраст 40-69 години алгоритъмът SCORE2 се използва за оценка на 10-годишния риск от фатално и нефатално (инфаркт на миокарда, инсулт) ССЗ. За привидно здрави хора на възраст > 70 години се използва SCORE2-OP. Последните са калибрирани към четири групи държави (нисък, умерен, висок и много висок риск от ССЗ), които са групирани въз основа на националните нива на смъртност от ССЗ, публикувани от C3O.

Предотвратяването на ССЗ чрез лечение на рискови фактори обикновено се извършва с перспектива за цял живот. Рискът от ССЗ през целия живот може да бъде приблизително оценен чрез клиничен опит с клинични критерии като възраст, (промяна в) нива на рискови фактори, модификатори на риска и др., или оценен при очевидно здрави хора, пациенти с установена ASCVD и лица със ЗД тип 2 със скор за оценка на риска през целия живот на пациента. Рискът през целия живот е оценка на възрастта, при която има 50% вероятност дадено лице или да е претърпяло ССЗ, или да е починало. Доживотна полза е числената разлика между прогнозираната възраст, при която има 50% вероятност дадено лице или да е претърпяло ССЗ, или да е починало със и без предложено лечение [20]. Всичко това показва, че контролът на рисковите фактори е от основно значение за намаляване на риска от боледуване и инвалидизация, което би довело до намаляване на социално-икономическите и здравните разходи в нашето общество. Значима роля в осигуряване проследяването и контрола върху рисковите фактори за ССЗ има правилната и своевременна колаборацията

Библиография

1. Mendis S, Puska P, Norrving B. (eds). Global atlas on cardiovascular disease prevention and control, 2011. Geneva: World Health Organization.
2. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. Am J Public Health 1951; 41: 279-86.
3. Berenson GS, Wattigney WA, Tracy RE, et al. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (the Bogalusa Heart Study). Am J Cardiol 1992; 70: 851-8.
4. Law M, Wald N, Stampfer M, et al. Why heart disease mortality is low in France: the time lag explanation. Br Med J 1999; 318: 1471-80.
5. Labarthe DR, Dai S, Day RS, et al. Findings from Project HeartBeat!: their importance for CVD prevention. Am J Prev Med 2009; 37: S105-S115.
6. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. Lancet 2007; 370: 1829-39.
7. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J 2017;38:2459-2472.
8. Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. Br Med J 2009; 338: b92.
9. Gandotra P, Miller M. The role of triglycerides in cardiovascular risk. Curr Cardiol Rep 2008; 10: 505-11.
10. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk
11. Schiffrin EL, Canadian Institutes of Health Research Multidisciplinary Research Group on Hypertension. Beyond blood pressure: the endothelium and atherosclerosis progression. Am J Hypertens 2002; 10: 115S-122S.
12. Chandola T, Brunner E, Marmot M. Chronic stress at work and the metabolic syndrome: prospective study. Br Med J 2006; 332: 521-5.
13. He FJ, MacGregor GA. A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes. J Hum Hypertens 2009; 23: 363-84.
14. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2018;392:1923-1994.
15. The Emerging Risk Factors Collaboration. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. Lancet 2011; 377: 1085-95.
16. Hurst RT, Lee RW. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management. Ann Intern Med 2003; 139: 824-34.
17. Warburton DER, Nicol CW, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: the evidence. Can Med Assoc J 2006; 174: 801-9.
18. Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L. Components of a cardioprotective diet. Circulation 2011; 123: 2870-91.
19. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice
20. Berkelmans GFN, Gudbjornsdottir S, Visseren FLJ et al. Prediction of individual life-years gained without cardiovascular events from lipid, blood pressure, glucose, and aspirin treatment based on data of more than 500 000 patients with Type 2 diabetes mellitus. Eur Heart J 2019;40:2899-2906.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Йоана Младенова Тодорова
e-mail: yoanamladenova89@gmail.com
e-mail: iolli_89@abv.bg

Address for correspondence:

Yoana Mladenova Todorova, MD
e-mail: yoanamladenova89@gmail.com
e-mail: iolli_89@abv.bg

МУЛТИСИСТЕМЕН ИНФЛАМАТОРЕН СИНДРОМ ПРИ ДЕЦА – КАКВО НАУЧИХМЕ ЗА ДВЕ ГОДИНИ

М. В. Ганева

Клиника по ревматология и кардиология, СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“, МУ – София

Резюме. Мултисистемният инфламаторен синдром (Multisystem inflammatory syndrome – MIS-C), наблюдаван се при деца 2-6 седмици след прекаран COVID-19, е хиперинфламаторно състояние, характеризиращо се с фебрилитет и мултиорганна дисфункция, засягаща кожа, лигавици, сърце, гастроинтестинален тракт, нервна система, както и лабораторни данни на възпаление. Честотата му се равнява на около 316/1 000 000 инфектирани със SARS-CoV-2 индивиди на възраст < 21 години. Средната възраст на изява на MIS-C е 9 години. Сред пациентите с MIS-C се докладва изразено сърдечно-съдово засягане под формата на миокардит, шок, ехокардиографски данни за редуцирана фракция на изтласкване и наличие в част от случаите на коронарни аневризми. Това и сходството на MIS-C с болестта на Кавазаки (васкулит на средните съдове, наблюдаван в детска възраст и свързан с развитие на аневризми на коронарните артерии) налага бърз диагностичен и терапевтичен алгоритъм, включващ приложение на интравенозен имуноглобулин, кортикостероид, инотропни медикаменти и други. Своевременното разпознаване на това сравнително ново хиперинфламаторно състояние и започването на терапия са от ключово значение за благоприятната му еволюция.

Ключови думи: мултисистемен инфламаторен синдром, деца, COVID-19

MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN – WHAT HAVE WE LEARNED FOR THE LAST TWO YEARS?

M. V. Ganeva

Department of Rheumatology and Cardiology, University Children's Hospital "Prof. Ivan Mitev", MU – Sofia

Abstract. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), observed 2-6 weeks after COVID-19 is a hyperinflammatory condition, characterized by fever, multiorgan dysfunction involving skin, mucous membranes, heart, gastrointestinal tract, nervous system, and laboratory evidence of inflammation. Its incidence is around 316/1 000 000 SARS-CoV-2 infections in patients < 21 years of age. The median age of onset is 9 years. Patients with MIS-C might have prominent cardiovascular involvement, including myocarditis, shock, echocardiographic findings of decreased function, and coronary-artery aneurysms. Given the abovementioned and the similarities between MIS-C and Kawasaki's disease, a vasculitis of childhood that can cause coronary-artery aneurysms, most patients with MIS-C are treated with intravenous immune globulin, glucocorticoids, inotropes. Timely recognition and initiation of treatment of this relatively new hyperinflammatory condition are crucial for its favorable evolution.

Key words: multisystem inflammatory syndrome, children, COVID-19

Пандемията COVID-19, обявена в началото на март 2020 г. от Световната здравна организация (СЗО), постави редица предизвикателства пред всички здравни системи по света.

Известно е, че сред децата се наблюдава по-леко протичане на COVID-19. Към

23 юни 2022 г. докладваните случаи на COVID-19 сред деца в САЩ са 13 692 213, което представлява 18.8% от всички случаи (1). В България към 26 юни 2022 г. докладваните случаи сред лица под 19 години са 94 661, или 8.09% от всички случаи (2).

Независимо от по-лекото протичане на инфекцията сред децата, скоро след оповестяването на пандемията последваха първите описания на рядко, но сериозно, новонаблюдавано хиперинфламаторно състояние, свързано с COVID-19. През април 2020 г. бяха докладвани първите случаи сред деца и подрастващи във Великобритания и Италия (3, 4). По-късно бяха дадени и наименования и дефиниции на това състояние. На 1 май 2020 г. Кралският колеж във Великобритания го нарича педиатричен инфламаторен мултисистемен синдром, временно асоцииран със SARS-CoV-2 (PIMS – Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome), а СЗО и Центърът за превенция и контрол на заболяванията (CDC) го наричат мултисистемен инфламаторен синдром при деца

(MIS-C – Multisystem Inflammatory Syndrome in Children) (5, 6, 7).

Дефиницията на това състояние включва класически белези на възпаление, като фебрилитетът е водещ белег и е налице мултиорганна дисфункция, засягаща кожа, лигавици, сърце, гастроинтестинален тракт, нервна система, както и лабораторни данни на възпаление. Основната разлика в дефинициите на трите институции е необходимостта от доказателство за предшестваща инфекция. Кралският колеж във Великобритания не изисква такова доказателство, докато СЗО и Центърът за контрол и превенция на заболяванията изискват такова доказателство, потвърдено чрез PCR, антигенен тест или серология, или данни за контакт с болен с COVID-19 през последните 4 седмици (таблица 1).

Таблица 1. Сравнение на критериите за диагноза MIS-C

	RCPCH5	СЗО6	CDC7
Възраст	Всички деца, не е уточнено	0-19 години	< 21 години
Фебрилитет	Персистиращ $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$	Фебрилитет ≥ 3 дни	$\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ за ≥ 24 часа или субективно усещане за температура ≥ 24 часа
Клинични симптоми	Органно засягане И Допълнителни белези – коремна болка, объркване, конюнктивит, кашлица, диария, главоболие, лимфаденопатия, промени в мукозни мембрани, оток на шията, обрив, респираторни симптоми, оток на длани и стъпала, синкоп, повръщане	Поне 2 от следните: • Обрив, конюнктивит и кожно-лигавично възпаление • Хипотония или шок • Сърдечно засягане – миокардна дисфункция, перикардит, валвулит или аномалии на коронарни съдове; $\uparrow$ тропонин/BNP/NTproBNP • Коагулопатия • Гастроинтестинален тракт	Тежко състояние И Засягане на ≥ 2 органа – Възможни ЕКГ промени – проводни нарушения, ST-елевация, исхемия, ниски волтажи – Възможни ехоКГ промени – z-score ≥ 2 в проксималните коронарни артерии, вентрикулна дисфункция, митрална инсуфициенция, перикардит
Лабораторни белези на възпаление	Всички изброени: неутрофилия $\uparrow$ CRP лимфопения	Което и да е от изброените: $\uparrow$ CYE; $\uparrow$ CRP; $\uparrow$ прокалцитонин	1 или повече: $\uparrow$ CRP; $\uparrow$ CYE; $\uparrow$ фибриноген; $\uparrow$ прокалцитонин; $\uparrow$ D-димер; $\uparrow$ феритин; $\uparrow$ LDH; $\uparrow$ IL-6; неутрофилия; лимфопения; хипоалбуминемия
SARS-CoV-2	(+) или (-) PCR	(+) PCR; (+) серология; (+) антигенен тест; вероятна скорошна експозиция	(+) PCR; (+) серология; (+) антигенен тест; експозиция в последните 4 седмици

Легенда: RCPCH – Royal College of Paediatrics and Child Health; CDC – Centers for Disease Control and Prevention; CYE – скорост на утаяване на еритроцитите; LDH – лактатдехидрогеназа; IL-6 – интерлевкин-6

MIS-C се наблюдава най-често средно 4 седмици (интервал 2-6 седмици) след пика на COVID-19 за даден район. Използвайки данните от докладваните случаи на MIS-C в 7 региона в САЩ и свързвайки ги с докладваните позитивни резултати при тестване за SARS-CoV-2 в същите региони, е изчислена честота на MIS-C около 316/1 000 000 инфектирани със SARS-CoV-2 индивиди на възраст < 21 години (8). Броят на докладваните към 27 юни 2022 г. случаи на MIS-C в САЩ е 8639, като са регистрирани 70 смъртни случая сред тях (9). Средната възраст на пациентите е 9 години и 98% от тях са имали положителен тест за SARS-CoV-2, а останалите 2% са били в контакт с болен с COVID-19.

Все още не е напълно изяснена патофизиологията на мултисистемния инфламаторен синдром и защо се развива при някои деца, а при други не се наблюдава. Различни теории съществуват във връзка с патофизиологията му – това представлява един хиперинфламаторен отговор, резултат на процес, медиран чрез суперантиген (10), активация на специфичен вид Т-лимфоцити (11) и/или наличие на по-висок титър антитела (12).

През пролетта на 2020 година с нарастващия брой описания и докладвания на мултисистемния инфламаторен синдром след COVID-19 при деца се наложи вземането на бързи решения относно имуномодулиращата терапия без необходимото количество данни, базирани на доказателства, и без да бъдат напълно разбирани патофизиологичните характеристики на MIS-C. Впоследствие се разработиха и съществуват няколко международни регистъра, в два от които участва и България (екип на Клиника по ревматология и кардиология към СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“), информация за демографски, клинични и лабораторни характеристики, терапия и изход при мултисистемния инфламаторен синдром сред деца. Това са HyperPED-COVID регистърът към PRINTO (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation) с включени 59 центъра от цял свят, включително и България, и повече от 1100 пациенти до момента, консорциумите

BATS (Best Available Treatment Study, включващ центрове от Австрия, Аржентина, Белгия, Бразилия, България, Германия, Гърция, Египет, Зимбабве, Индия, Испания, Италия, Канада, Кения, Коста Рика, Малта, Мексико, Норвегия, Обединеното кралство, Панама, Парагвай, Перу, Полша, Русия, САЩ, Турция, Украйна, Унгария, Финландия, Франция, Холандия, Хонконг, Хондурас, Чили, Швеция, Швейцария) и Overcoming COVID-19 Investigators (включващ учени от 30 щата от САЩ).

До настоящия момент в Клиниката по ревматология и кардиология към СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ са били хоспитализирани 31 деца с MIS-C – 15 момичета и 16 момчета на средна възраст 7.35 години. Фебрилитет е наблюдаван при всички тях, а гастроинтестинална симптоматика и сърдечно засягане (миокардит) – при 22 съответно (70.9%) и 19 (61.3%) от децата. Предстои данните да бъдат обработени статистически и да се публикуват. В престижното списание The New England Journal of Medicine, брой 385(1) от юли 2021 г. се откриват две едновременни публикации на BATS и на Overcoming COVID-19 Investigators (13, 14). Съвсем скорошна публикация от края на юни 2022 г. в официалното списание на Американската колегия по ревматология (ACR Open Rheumatology Journal) разглежда и сравнява резултатите от двете кохорти – BATS и Overcoming COVID-19 Investigators (15).

Консорциумът BATS демонстрира и резюмира данните за 614 деца от 32 държави за периода юни 2020-февруари 2021 г. (13). При 490 деца са изпълнени критериите за диагноза MIS-C на C3O (7). Средната възраст на децата с MIS-C е 8.6 (4.7-12) години, а 62.7% от тях са момчета. При 390 (80.6%) от децата са установени SARS-CoV2 антитела, при 42 (8.68%) не са установени антитела, а при оставащите 10.7% не са изследвани. Положителен SARS-CoV-2 PCR се докладва в 23% от случаите на MIS-C. Почти всички деца (96.3%) са били с фебрилитет при постъпването. Абдоминална симптоматика е описана при 67.7% – диария сред 243 (51.3%) и повръщане сред 275 (58.8%) деца. Обрив е

наблюдаван при 323 (65.9%) деца. Белези, наподобяващи васкулит на средните съдове на Кавазаки, също са докладвани често – 55% от децата с MIS-C са били с промени в оралната мукоза, 62% – с инекция на конюнктиви, а 40.6% – с едем или еритем на длани и стъпала, а при 37.6% е регистрирана лимфаденопатия. Кашлица и респираторен дистрес са описани съответно при 22% и 15.4% от пациентите. Средните стойности на CRP при постъпването като показател на подлежаща хиперинфламация са били повишени – 150 (90-230) mg/L. Наблюдавани са повишени стойности на D-димер 2300 (1000-4300) ng/mL. При 192 деца е приложена монотерапия с интравенозен имуноглобулин (ИВИГ). Монотерапия с глюкокортикостероид (ГКС) е проведена при 78 от децата. Комбинация от ИВИГ и ГКС е използвана при 186 пациенти. Кислородотерапия се е наложила при 41 (8.37%) деца, а инотропна поддръжка – при 68 (13.9%). Апаратна вентилация е осъществена при 6 (1.22%) деца. Статистическата обработка на данните, свързани с терапията на всички 614 пациенти, не установява различия в бързината на възстановяване между подгрупите, лекувани с монотерапия с ИВИГ, с монотерапия с ГКС и подгрупата, при която е прилагана комбинация ИВИГ плюс ГКС. Сред децата, покриващи критериите на СЗО за MIS-C, е установено умерено ниво на доказателство за полза от приложението на монотерапия с ГКС в сравнение с монотерапия с ИВИГ по отношение на двете поставени първични крайни цели – нужда от инотропна поддръжка или апаратна вентилация на или след 2-рия ден от началото на терапията и намаляване на тежестта на MIS-C.

По-различни са заключенията в публикацията на Overcoming COVID-19 Investigators, описваща 518 деца на средна възраст 8.7 години (58% момчета) с MIS-C, хоспитализирани в САЩ за периода 15 март-31 октомври 2020 г. (14). Диагнозата MIS-C е поставена на базата на критериите на Центъра за контрол и превенция на заболяванията (6). При над половината от пациентите – 286 (55%),

са въввлечени пет или повече органа, а 196 (38%) от децата отговарят на пълните или непълните критерии за болестта на Кавазаки (16). Вазопресорни медикаменти са използвани при 245 (47%) от пациентите. В интензивен сектор са лекувани 385 (74%) от децата с MIS-C, а при 9 (2%) е регистриран смъртен изход. Ехокардиография е извършена при 501 деца, а дисфункция на лява камера и аневризми на коронарните артерии са установени съответно при 212 (47%) и 64 (13%) пациенти. Първичната крайна цел на това проучване е да се определи наличието на сърдечно-съдова дисфункция (левокамерна дисфункция – фракция на изтласкване < 55% при провеждане на ехокардиография или шоково състояние и нужда от вазопресори) на или след 2-рия ден от започване на лечение. При извършване на съчетан анализ на коефициент на вероятност се установява, че първоначална терапия с ИВИГ плюс ГКС (проведена при 103 деца) се асоциира с по-нисък риск от сърдечно-съдова дисфункция на или след 2-рия ден от началото на терапията в сравнение с монотерапия с ИВИГ (проведена при 103 деца) – 17% (18/103) срещу 31% (32/103); отношение на рисковете 0.56; 95% доверителен интервал [CI] 0.34 до 0.94. Включването на допълнителен медикамент (втора доза ИВИГ, ГКС или биологичен агент) също по-рядко се наблюдава сред пациентите, лекувани с комбинацията ИВИГ плюс ГКС, в сравнение с тези, лекувани само с ИВИГ – 34% срещу 70%; съотношение на рисковете 0.49; 95% CI 0.36 до 0.65.

Резултатите на двете описани проучвания са сравнени и обобщени в съвместна публикация на BATS и Overcoming COVID-19 Investigators (15). Обяснява се какви са причините за наблюдаваните различия в резултатите, свързани с терапията на MIS-C. Пациентите в кохортата на Overcoming COVID-19 Investigators са с по-често засягане на сърдечно-съдовата система в сравнение с пациентите, включени в BATS, съответно 87.1% срещу 79.4%, $p = 0.008$. Освен

това включените в кохортата Overcoming COVID-19 Investigators деца по-често са хоспитализирани в интензивен сектор (61.0% срещу 44.8% в BATS кохортата, $p < 0.001$) и по-често се налага приложение на инотропни медикаменти при тях (39.5% срещу 22.9%, $p < 0.001$).

Важен етап в тежестта на протичане и предотвратяване на развитието на MIS-C и свързаната с това хоспитализация и в немалка част от случаите интензивна терапия е ваксинацията. От май 2021 г. е разрешена ваксинацията срещу SARS-CoV-2 при деца над 12 години, а от октомври 2021 г. – и при деца над 5-годишна възраст. Публикация от началото на 2022 година на екип от САЩ, обхващаща периода юли-декември 2021 г., показва, че приложението на две дози на ваксината на Pfizer-BioNTech се свързва с високо ниво на протекция [(91% ефективност на ваксината 91% (95% CI = 78-97%)] срещу развитие на MIS-C сред подрастващи на възраст 12-18 години (17). Описани са 102 случая на MIS-C, като 62 (61%) от тях са за хоспитализирани в интензивен сектор. При 38 от тези 62 деца са прилагани самостоятелно или в комбинация или механична вентилация (9/38), или вазоактивни субстанции (35/38), или екстракорпорална мембранна оксигенация (1/38). Нито едно от тези 38 деца, при които се е наложила интензивна терапия, не е било ваксинирано. Сред пациентите с мултисистемен инфламаторен синдром само 5 (5%) са били със завършен ваксинационен курс, а останалите 97 (95%) не са били ваксинирани. Сходни са и заключенията на екип от Франция, който докладва 33 подрастващи на възраст над 12 години с MIS-C (18). Нито едно от децата, развили MIS-C, не е било със завършен ваксинационен курс, а при седем от тях е била поставена само една доза ваксина.

Мултисистемният инфламаторен синдром е сравнително новонаблюдавано състояние и е нужно време за обогатяване на познанията ни. И на този етап съществуват редица проучвания, описващи и проследяващи в

течение на времето децата с MIS-C. Едно от тях е на Feldstein и съавтори и обхваща 539 деца с мултисистемен инфламаторен синдром (19). Докладваната смъртност е 1.9%, или 10 от 539 деца. Сред пациентите (34.2%), при които е описана редукция на систолната функция на лява камера, е наблюдавано нормализиране на функцията на лява камера сред 91% от тях в рамките на 30 дни. При 13.4% са доказани аневризми на коронарните съдове, а при 79% от тях се наблюдава нормализиране в рамките на 30 дни. Друго проучване, разглеждащо сърдечния изход при пациенти с MIS-C, докладва нормализиране на сърдечната функция на 6-8-а седмица сред всички, при които е била засегната (20). Пълно обратно развитие на наблюдаваните дилатации на коронарните артерии е описано при всички, без един пациент, който в дебюта си е с голяма аневризма.

В момента набира пациенти и проучването MUSIC (Long-term Outcomes after the Multisystem Inflammatory Syndrome In Children) – мултицентрово 5-годишно проучване до декември 2025 г. с предварителен план да се включат минимум 600 пациенти на възраст под 21 години (21). Целта му е да се опишат честотата и еволюцията на острите и дългосрочните сърдечно-съдови и други последствия на мултисистемния инфламаторен синдром, асоцииран с COVID-19 при деца.

Мултисистемният синдром е рядко, но сериозно усложнение на COVID-19. Водещи белези на това състояние са гастроинтестиналната симптоматика и сърдечното засягане, обхващащо до 80% от случаите (22). Честотата на необходимост от хоспитализация в интензивен сектор и инотропна поддръжка е около 5 пъти по-висока сред децата с MIS-C в сравнение с тези с COVID-19. Своевременното разпознаване на това сравнително ново хиперинфламаторно състояние и започването на терапия са от ключово значение за благоприятната му еволюция.

Библиография

1. <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/>
2. <https://coronavirus.bg/bg/statistika>
3. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020; 395(10237):1607-1608. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1).
4. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020.
5. Health Policy Team. Royal College of Paediatrics and Child Health; London, UK: (accessed on 29 July 2020). Guidance – Paediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Associated with COVID-19. Available online: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19>
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) CDC; Atlanta, GA, USA: (accessed on 29 July 2020). Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Available online: <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>
7. World Health Organization (WHO) WHO; Geneva, Switzerland: May 15, 2020. (accessed on 29 July 2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Adolescents Temporally Related to COVID-19. Available online: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
8. Payne AB, Gilani Z, Godfred-Cato S, et al. MIS-C Incidence Authorship Group. Incidence of multisystem inflammatory syndrome in children among US persons infected with SARS-CoV-2. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2116420.
9. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance>
10. Noval Rivas M, Porritt RA, Cheng MH, et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): a novel disease that mimics toxic shock syndrome-the superantigen hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147(1):57-9.
11. Vella LA, Giles JR, Baxter AE, et al. Deep immune profiling of MIS-C demonstrates marked but transient immune activation compared to adult and pediatric COVID-19. *Sci Immunol* 2021;6(57). eabf7570.47.
12. Rostad CA, Chahroudi A, Mantus G, et al. Quantitative SARS-CoV-2 serology in children with multisystem inflammatory syndrome (MIS-C). *Pediatrics* 2020; 146(6).
13. McArdle AJ, Vito O, Patel H, et al. BATS Consortium. Treatment of multisystem inflammatory syndrome in children. *N Engl J Med*. 2021;385:11-22.
14. Son MBF, Murray N, Friedman K, et al. Overcoming COVID-19 Investigators. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children – Initial Therapy and Outcomes. *N Engl J Med*. 2021 Jul 1;385(1):23-34.
15. Melgar M, Seaby EG, McArdle AJ, et al. BATS Consortium and the Overcoming COVID-19 Investigators. Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Understanding Differences in Results of Comparative Effectiveness Studies. *ACR Open Rheumatol*. 2022 Jun 27. doi: 10.1002/acr2.11478. Epub ahead of print. PMID: 35759535.
16. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association; American Academy of Pediatrics. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*. 2004 Oct 26;110(17):2747-71. doi: 10.1161/01.CIR.0000145143.19711.78. PMID: 15505111.
17. Zambrano LD, Newhams MM, Olson SM, et al. Overcoming COVID-19 Investigators. Effectiveness of BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) mRNA Vaccination Against Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among Persons Aged 12-18 Years – United States, July-December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Jan 14;71(2):52-58. doi: 10.15585/mmwr.mm7102e1. PMID: 35025852; PMCID: PMC8757620.
18. Levy M, Recher M, Hubert H, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children by COVID-19 Vaccination Status of Adolescents in France. *JAMA*. 2022;327(3):281-283. doi: 10.1001/jama.2021.23262. PMID: 34928295; PMCID: PMC8689418.
19. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, et al. Overcoming COVID-19 Investigators. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. *JAMA*. 2021;325(11):1074-1087. doi: 10.1001/jama.2021.2091. PMID: 33625505; PMCID: PMC7905703.
20. Wong J, Theocharis P, Regan W, et al. Medium-Term Cardiac Outcomes in Young People with Multi-system Inflammatory Syndrome: The Era of COVID-19. *Pediatr Cardiol*. 2022 Apr 29:1-9. doi: 10.1007/s00246-022-02907-y. Epub ahead of print. PMID: 35486129; PMCID: PMC9052178.
21. Truong DT, Trachtenberg FL, Pearson GD, et al. MUSIC Study Investigators (Supplement 1). The NHLBI Study on Long-term Outcomes after the Multisystem Inflammatory Syndrome In Children (MUSIC): Design and Objectives. *Am Heart J*. 2022 Jan;243:43-53. doi: 10.1016/j.ahj.2021.08.003. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34418362; PMCID: PMC8710361.
22. Fremed MA, Farooqi KM. Longitudinal Outcomes and Monitoring of Patients With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Front Pediatr*. 2022 Apr 1;10:820229. doi: 10.3389/fped.2022.820229. PMID: 35433557; PMCID: PMC9010503.

Адрес за кореспонденция:

Маргарита Върбанова Ганева
СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“
МУ – София
e-mail: mganeva@medfac.mu-sofia.bg

Address for correspondence:

Margarita Varbanova Ganeva
UCH "Prof. Ivan Mitev"
MU – Sofia
e-mail: mganeva@medfac.mu-sofia.bg

СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ В БЪЛГАРИЯ – СОЦИАЛНА И ИКОНОМИЧЕСКА ЗНАЧИМОСТ

Св. Ценов

Факултет за обществено здраве, Медицински университет – София

Резюме. Сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) са значителен здравен проблем в европейските страни, включително и в България. Всяка година исхемичната болест на сърцето (ИБС), вид коронарна болест на сърцето (КБС), е отговорна за 1,8 милиона смъртни случая (20% от всички смъртни случаи) в Европа. В България заболяванията на кръвоносната система (включително исхемична болест на сърцето и мозъчносъдова болест) причиняват повече от 71 000 смъртни случая годишно (66% от всички смъртни случаи). През 2014 г. в тази страна са отчетени 197 смъртни случая на ден, дължащи се на ССЗ. Масштабни епидемиологични проучвания показват, че повишеният холестерол в липопротеините с ниска плътност (LDL-C) е основна причина за сърдечно-съдов риск. Разходите за ССЗ в ЕС възлизат на 196 милиарда евро годишно, като приблизително 54% (106 милиарда евро) се дължат на преки разходи за здравеопазване, а 46% на непреки разходи, включително 24% за загуби на производителност и 22% за неофициално лечение (напр. алтернативни разходи за безплатно лечение) на хора със ССЗ. Разходите, свързани със ССЗ, се очаква да нараснат, тъй като честотата на разпространение се увеличава. Годишните разходи за ССЗ в България се оценяват на приблизително 1,5 милиарда лева.

Ключови думи: сърдечно-съдови заболявания, LDL-C, икономическа тежест

CARDIOVASCULAR DISEASES IN BULGARIA – SOCIAL AND ECONOMIC BURDEN

Sv. Tsenov

Faculty of Public Health, Medical University – Sofia

Abstract. Cardiovascular diseases (CVD) are a significant health problem in European countries, including Bulgaria. Every year, ischemic heart disease, a type of coronary artery disease, is responsible for 1.8 million deaths (20% of all deaths) in Europe. In Bulgaria, diseases of the circulatory system (including ischemic heart disease and cerebrovascular disease) cause more than 71,000 deaths per year (66% of all deaths). In 2014, 197 CVD deaths were reported per day in the country. Large-scale epidemiological studies have shown that elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is a major cause of cardiovascular risk. CVD costs in the EU amount to € 196 billion per year, with approximately 54% (€ 106 billion) attributable to direct healthcare costs and 46% to indirect costs, including 24% for lost productivity and 22% for informal treatment (e.g., cost of out of pocket treatment) of patients with CVD. Costs associated with CHD are expected to increase as prevalence increases. Annual costs for CVD in Bulgaria are estimated at approximately BGN 1.5 billion.

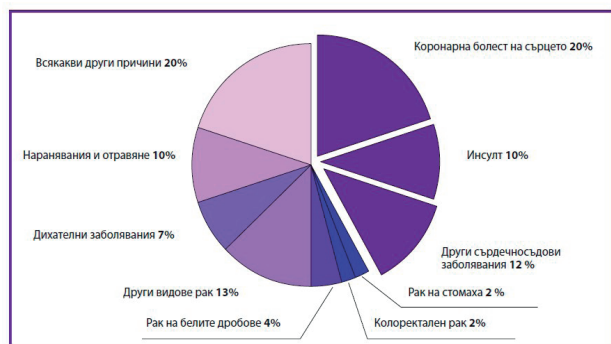
Key words: cardiovascular diseases, LDL-C, economic burden

В Европейския съюз (ЕС) исхемичната болест на сърцето ИБС (вид ССЗ в резултат от атеросклероза) остава сама по себе си най-честата причина за смърт, причинявайки приблизително 1,8 милиона смъртни случая (20% от всички смъртни случаи) годишно в Европа.

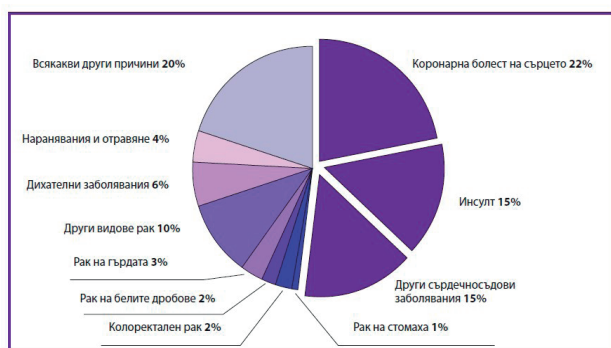
При мъжете сърдечно-съдовите заболявания са отговорни за 42% от всички смъртни случаи. Коронарната болест на сърцето причинява половината от сърдечно-съдовата смъртност.

При жените делът на сърдечно-съдовите заболявания в общата смъртност е по-висок,

отколкото при мъжете – в 52% от случаите, като коронарната болест на сърцето предизвиква 22% от случаите на смърт.



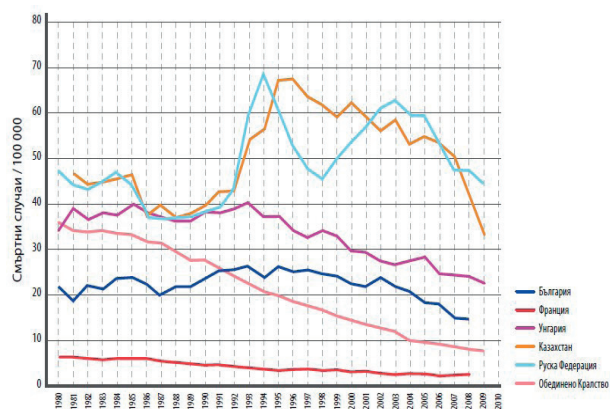
Фиг. 1. Причини за смъртност в Европа, мъже (Адаптирано от: Andreadis, E. Hypertension and Cardiovascular Disease, 2016)



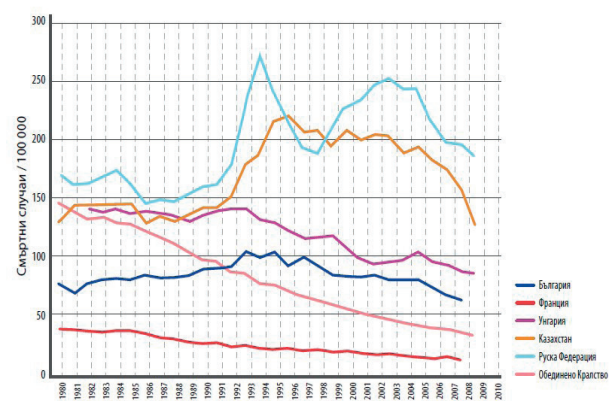
Фиг. 2. Причини за смъртност в Европа, жени (Адаптирано от: European cardiovascular disease statistics, 2012)

Като цяло се наблюдава устойчива тенденция за намаляване на смъртността от сърдечно-съдови заболявания през последните години. Намалението е по-силно изразено в държави с по-висок брутен вътрешен продукт и съответно по-висок публичен разход за здравеопазване на глава от населението. Типичен пример в това отношение са Франция и Великобритания. Логично обяснение на тенденцията е инвестирането в профилактика и превенцията на сърдечно-съдовите заболявания. В България, независимо от намалението на смъртността от сърдечно-съдови заболявания процентно, то е по-ниско от останалите сравнявани държави и остава едно от най-ви-

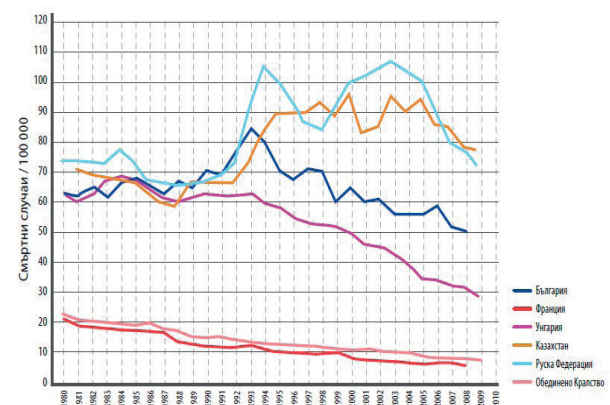
соките в Европейския съюз, видно от фигури 3-6. Динамиката е сходна и при двата пола.



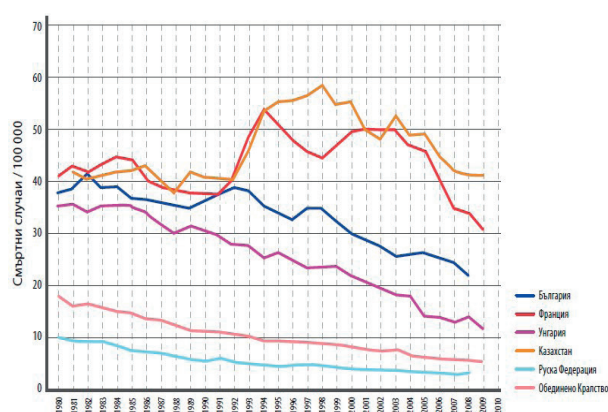
Фиг. 3. Смъртни случаи вследствие на КБС, мъже под 65 г., от 1980 до 2010



Фиг. 4. Смъртни случаи вследствие на КБС, жени под 65 г., от 1980 до 2010



Фиг. 5. Смъртни случаи вследствие на КБС, жени над 65 г., от 1980 до 2010



Фиг. 6. Смъртни случаи вследствие на КБС, мъже над 65 г., от 1980 до 2010

В България ССЗ също представляват сериозен здравен проблем, причинявайки повече от 71 000 смъртни случая годишно. През 2014 г. ССЗ са били причина за 197 смъртни случая на ден. При напречносрезово обсервационно проучване са оценени 3810 лица от България с анамнеза за ССЗ. Авторите на проучването са използвали метода за систематична оценка на коронарния риск (SCORE) и Европейската диаграма за висок риск, за да изчислят общия 10-годишен риск от фатално сърдечно-съдово (СС) събитие. Резултатите показват, че приблизително 11% от пациентите са в прекомерен риск, а повече от 13% са в много висок риск (прекомерният риск се определя като SCORE $\geq 15\%$; много високият риск се определя като SCORE от 10% до 14%) [1, 2].

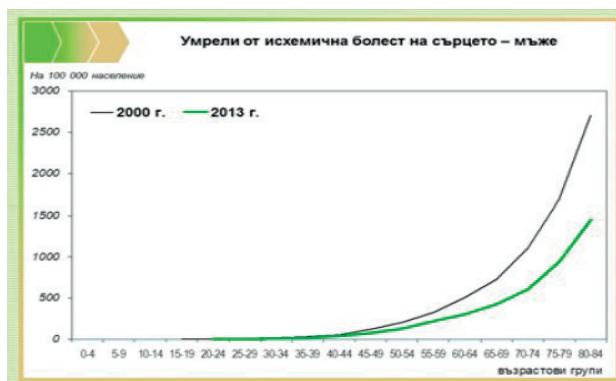
Сериозно увеличение на смъртността от исхемична болест на сърцето при жени се наблюдава след 65-годишна възраст, докато при мъже това се случва около 10 години по-рано, като разликата е свързана с проективната роля на естрогените при жените. Независимо от това, честотата на смъртността се изравнява след 75-годишна възраст. Динамиката в смъртността е показана на фиг. 7 и 8.

Разликата в сърдечно-съдовата смъртност при двата пола на годишна база е показана на табл.1. По-ранното начало на проява на исхемична болест на сърцето при мъже обяс-

нява и по-големия брой смъртни случаи на годишна база – 6944 спрямо 5734 при жените.



Фиг. 7. Смъртност от исхемична болест на сърцето при жени в България



Фиг. 8. Смъртност от исхемична болест на сърцето при мъже в България

Таблица 1. Сърдечно-съдова смъртност при мъже и жени в България, 2013 г.

Възрастови групи	Всичко	Мъже	Жени	Всичко	Мъже	Жени
	Брой			На 100 000 население		
Общо	12 678	6 944	5 734	174.5	196.4	153.7

ПАЦИЕНТИ С НАЙ-ВИСОК РИСК ЗА СЕРИОЗНО СЪРДЕЧНО-СЪДОВО СЪБИТИЕ

Общият СС риск представлява съчетание от рискови фактори с различно прогностично значение. В допълнение към повишените нива на LDL-C са известни и други рискови фактори за СС събития, които включват, но не се ограничават само до генетично пред-

разположение към хиперхолестеролемия (т.е. FH); съществуваща ИБС; захарен диабет; напреднала възраст; мъжки пол; тютюнопушене и хронично бъбречно заболяване (ХБЗ). Пациентите с най-висок риск за сериозно сърдечно-съдово събитие, особено когато нивата на LDL-C остават хронично повишени, включват:

- 1) лица с FH (HeFH и HoFH);
- 2) пациенти с вторична профилактика (т.е., установено ССЗ);
- 3) лица със заболявания, предразполагащи към ССЗ (напр. диабет).

Консенсусното становище на Европейското дружество по атеросклероза (EAS), публикувано от консенсусния панел на EAS понастоящем стратифицира пациентите с вторична профилактика и лицата с предразполагащи заболявания като такива с много висок риск. Консенсусният панел на EAS отчита също, че нелекуваните пациенти с FH на възраст над 40 години трябва да се считат като такива с много висок риск поради продължителната експозиция на повишени нива на LDL-C от раждането [3].

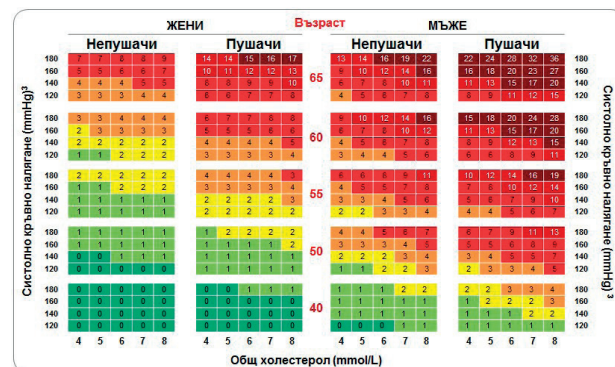
Намаляването на нивата на LDL-C е основен терапевтичен подход за понижаване на СС риск при лица с висок риск, особено ако са налице допълнителни рискови фактори. От групите с висок риск от особено значение са тези с непоносимост към или противопоказание за употреба на статини (настоящото стандартно лечение за хиперхолестеролемия) [4, 5].

Сърдечно-съдовият риск означава вероятност от развитие на атеросклеротичен сърдечно-съдов инцидент по време на дефиниран период от време.

Всички съвременни указания върху превенцията на ССЗ в клиничната практика препоръчват оценка на общия риск от коронарно артериално или сърдечно-съдово заболяване, тъй като при повечето индивиди атеросклеротичното ССЗ е резултат от въздействието на голям брой рискови фактори. Налице са многобройни и детайлно преразгледани системи за оценка на риска,

в това число тази на Framingham, систематичната оценка на коронарния риск (Systemic Coronary Risk Estimation, SCORE), моделът за оценка на сърдечно-съдовия риск на Scottish Intercollegiate Guidelines Network (CV risk estimation model from the Scottish Intercollegiate Guidelines Network, ASSIGN), Q-Risk, PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study) и C3O (World Health Organization, WHO). Повечето указания използват системи за оценка на риска, основани на проектите Framingham или SCORE.

В практиката повечето системи за оценка на риска се представят по доста сходен начин, когато се прилагат към популации, разпознаваемо подобни на тази, въз основа на чиито данни е получена системата за оценка на риска, и могат да бъдат повторно калибрирани за прилагане при различни популации. Настоящите указания на Обединените европейски общества за предотвратяването на ССЗ в клиничната практика препоръчват прилагане на системата SCORE, тъй като тя се основава на набори от данни за големи, представителни за Европа групи хора.



Фиг. 9. Оценка на коронарния риск, SCORE (адаптирано от: Reiner et al., ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2011)

Диаграмите за риска, като SCORE, са предназначени да улеснят оценяването му при привидно здрави лица без белези на клинично или предклинично заболяване. Пациентите, които са преживели клиничен инцидент, като остър коронарен синдром или инсулт, са с повишен риск от бъдещо събитие и автома-

тично се квалифицират за интензивна оценка на рисковите фактори и овладяването им. Така могат да се дефинират следните много опростени принципи за оценка на риска.

Индивидите със:

- установено сърдечно-съдово заболяване
- диабет тип 2 или диабет тип 1 с микроалбуминурия
- много високи нива на индивидуалните рискови фактори
- хронично бъбречно заболяване

са автоматично с много висок или с висок общ сърдечно-съдов риск и се нуждаят от активно овладяване на всички рискови фактори.

За всички останали индивиди се препоръчва прилагане на система за оценка на риска като SCORE за оценяване на общия сърдечно-съдов риск, тъй като много хора имат редица рискови фактори, които в комбинация могат да доведат до неочаквано високи нива на общия сърдечно-съдов риск.

Системата SCORE се различава от по-ранните системи за оценка на риска по редица важни показатели и е модифицирана до известна степен за целите на настоящите указания за практиката.

Системата SCORE оценява 10-годишния риск от първи фатален атеросклеротичен инцидент, независимо дали е миокарден инфаркт, мозъчен инсулт, или друго оклузивно артериално заболяване, включително внезапна сърдечна смърт. Приблизителните оценки на риска са разработени като диаграми за високо- и нискорисковите региони в Европа [6]. Всички кодове на Международната класификация на болестите (International Classification of Diseases, ICD), за които с основание се приема, че са атеросклеротични, са включени.

Повечето други системи оценяват единствено риска от коронарна артериална болест (КБС).

Новата номенклатура в указанията от 2007 г. постановява, че всеки индивид с 10-годишен риск за сърдечно-съдова смърт > 5% е с повишен риск. Причините за запазване на система, която оценява фаталните спрямо общия

брой фатални и нефатални инциденти, са, че нефаталните зависят от дефинициите, разработките на диагностични тестове и методи на потвърждаване, всички те подлежащи на изменения и съответно водещи до твърде променливи коефициенти при превръщанията на броя фатални към общия брой инциденти. Освен това диаграмите на общия брой инциденти за разлика от тези, основани на броя смъртни случаи, не могат да бъдат лесно повторно калибрирани така, че да паснат на различните популации.

Естествено, рискът от общия брой фатални и нефатални инциденти е по-висок и клиницистите често изискват количественото му определяне. Данните на SCORE показват, че рискът от общия брой сърдечно-съдови инциденти е около три пъти по-висок, отколкото риска от фатални CC3 при мъжете, така че оцененият чрез SCORE риск от 5% се превръща в сърдечно-съдов риск от 15% на общите (фатални плюс нефатални) сериозни сърдечно-съдови крайни точки; коефициентът е малко по-висок при жените и по-нисък при по-възрастните индивиди.

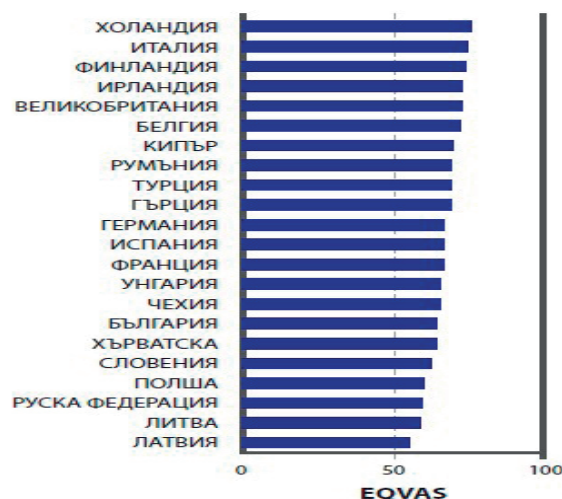
Клиницистите често изискват прагови стойности, за да задействат определени интервенции, но това е проблематично, тъй като рискът е продължителен процес и няма прагова стойност, при която напр. да се посочи автоматично лекарство, като това важи за всички рискови фактори с продължително действие, като серумен холестерол или систолно кръвно налягане. Има един специфичен проблем, който се отнася до младите индивиди с високи нива на рисковите фактори; ниският абсолютен риск може да прикрие много висок относителен риск, изискващ интензивни напътствия относно начина на живот. Поради това към диаграмите на абсолютния риск е добавена и диаграма на относителния риск, за да покаже, че специално при младите индивиди промените в начина на живот могат съ-

ществено да намалят както относителния риск, така и повишението на абсолютния риск, който настъпва със стареенето. Съществува друг проблем, който се отнася до хората в старческа възраст. При някои възрастови категории огромното мнозинство от индивиди, особено мъжете, ще имат оценка на риска от сърдечно-съдова смърт, надвишаващ нивото от 5–10% въз основа само на възрастта (и на пола), дори когато нивата на другите СС рискови фактори са сравнително ниски. Това би могло да доведе до прекомерна употреба на лекарства при хората в старческа възраст и трябва да бъде внимателно преценено от клинициста. Последващата работа върху базата данни SCORE обаче е показала, че стойностите на HDL-C могат да допринесат в съществена степен за изчисляването на риска, ако се въведат като отделна променлива, обратно-пропорционална. Например стойностите на HDL-C модифицират риска на всички нива на риска, изчислени по диаграмите SCORE за холестерола. Нещо повече, този ефект се наблюдава при двата пола и във всички възрастови групи, включително и тази на по-възрастните жени. Това е особено важно при нива на риска малко под 5%-та прагова стойност за интензивна модификация на риска; много от тези индивиди ще се квалифицират за интензивна помощ, ако стойностите им на HDL-C са ниски [7].

Рискът от ССЗ се задейства в най-голяма степен от възрастта, която може да се разглежда като “време на експозиция” към факторите на риска. Това повдига следния въпрос: би могло да се предположи, че повечето по-възрастни мъже пушачи във високорисковите държави биха били кандидати за лекарствено лечение, дори и да имат задоволителни стойности на кръвното налягане и липидите. Досега това не е подкрепено с доказателства от изпитванията, поради което е строго препоръчително клиницистът да прилага клиничната си преценка при вземане на терапевтични решения

при по-възрастните хора, придържайки се неотклонно към мерките относно начина на живот, на първо място прекратяване на тютюнопушенето [7].

През 2010 г. ИБС е била водеща причина за нетрудоспособност в световен мащаб [8]. Последниците от СС събития включват смърт, хоспитализация, нетрудоспособност и повишен риск от последващи СС инциденти. Данните от EUROASPIRE III показват, че показателят HRQOL при пациенти с ИБС е по-нисък от този в общата популация, като пациентите с анамнеза за СС събития или диабет имат най-голямо понижаване на HRQOL. Анамнеза за инсулт или рецидивиращо СС събитие са съществени прогностични фактори за намалено HRQOL [9].

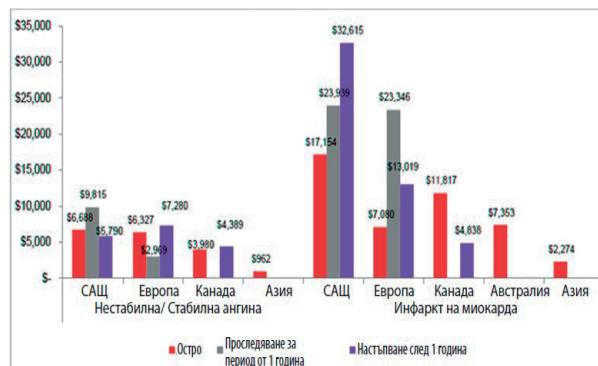


Фиг. 10. HRQOL при пациенти с коронарен инцидент (Адаптирано по [9])

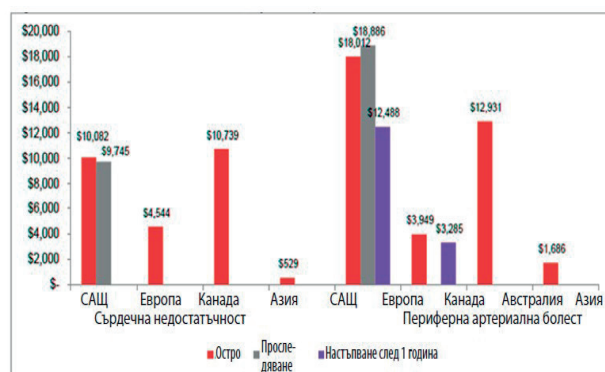
При систематичен преглед на литературата е установено, че стойностите на полезност са по-ниски при пациенти, които са имали СС събития, отколкото при тези, които не са имали, и тези оценки на полезност варират значително в зависимост от вида на СС събитие [10]. По същия начин в ЕС и в България ИБС представлява значителна тежест за здравеопазването като водеща причина за смъртност [11, 12, 13, 14].

ИКОНОМИЧЕСКА ТЕЖЕСТ

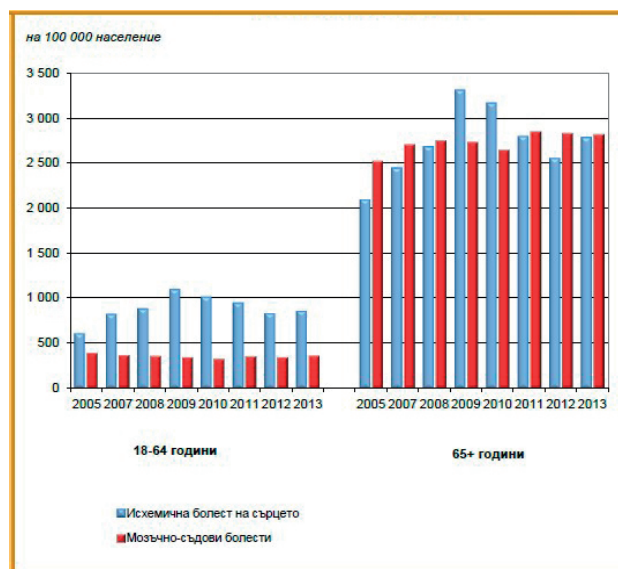
Атеросклеротичното ССЗ, включително ИБС, инсулт и PAD, в момента е един от най-важните проблеми на общественото здраве в ЕС и представлява най-големият разход в повечето бюджети за здравеопазване [15, 16, 17]. Като цяло разходите за ССЗ в ЕС възлизат на 196 милиарда евро годишно, като приблизително 54% (106 милиарда €) се дължат на преки разходи за здравеопазване, а 46% – на непреки разходи, включително 24% за загуби на производителност и 22% за неофициално лечение (напр. алтернативни разходи за безплатно лечение) на хора със ССЗ. Разходите, свързани със СС, се очаква да нараснат, тъй като честотата на разпространение на ССЗ се увеличава [18, 19]. Годишните разходи за ССЗ в България се оценяват на приблизително 1,5 милиарда лева, като около 54,4% от тази сума се дължи на непреки разходи – по-специално загуби за производителност и разходи за неофициално лечение. От всички хоспитализации в България 13,8% (321 074) се дължат на ССЗ. Общият брой на сърдечно-съдовите операции в България през 2014 г. е 13 805 с леталитет от 2,3% – сред най-високите от всички страни. Най-честата причина за трайно намалена работоспособност/нетрудоспособност се дължи отново на сърдечно-съдовите заболявания – 36,3% от общия брой на новооткритите случаи на нетрудоспособност през 2014 г. [20].



Фиг. 11. Разходи при настъпване на сърдечно-съдово заболяване (Адаптирано от: Cardiovascular Event Costs Literature Review, Jan 2014)



Фиг. 12. Разходи при настъпване на сърдечно-съдово заболяване (Адаптирано от: Cardiovascular Event Costs Literature Review, Jan 2014)



Фиг. 13. Хоспитализирани случаи в стационарите на лечебни заведения по повод исхемична болест на сърцето и мозъчно-съдови болести; Източник: НЦОЗА

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сърдечно-съдовите заболявания представляват най-честата причина за смъртност в България, причинявайки повече от 200 смъртни случая на ден. Най-важният модифицируем рисков фактор за ССЗ е LDL-C. Ранната диагностика и проследяване на пациентите с дислипидемии, както и превенцията на развитие на сърдечно-съдово заболяване при тях ще доведе до сериозно намаление на медицинската и икономическата тежест в страната.

Библиография

1. Dyakova M, Shipkovenska E, Dyakov P, et al. Cardiovascular risk assessment of Bulgarian urban population: cross-sectional study. *Croat Med J*. 2008 Dec;49(6):783–91.
2. National Statistical Institute. Demographic and social statistics [Internet]. Available from: <http://www.nsi.bg/en/node/5553> 2014
3. Stock J. New EAS Consensus Statement on FH: Improving the care of FH patients. *Atherosclerosis*. 2013 Nov;231(1):69–71.
4. Blankenhorn DH, Schettler G, Brewer HB, et al. Principles and Treatment of Lipoprotein Disorders [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2012. (Handbook of Experimental Pharmacology). Available from: https://books.google.bg/books?id=_uDnCAAQBAJ
5. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011 Jul 2;32(14):1769–818.
6. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003 Jun;24(11):987–1003.
7. Naoumova RP, Thompson GR, Soutar AK. Current management of severe homozygous hypercholesterolaemias. *Curr Opin Lipidol*. 2004 Aug;15(4):413–22.
8. Moran AE, Tzong KY, Forouzanfar MH, et al. Variations in Ischemic Heart Disease Burden by Age, Country, and Income. *Glob Heart*. 2014 Mar;9(1):91–9.
9. De Smedt D, Clays E, Annemans L, et al. Health related quality of life in coronary patients and its association with their cardiovascular risk profile: Results from the EUROASPIRE III survey. *Int J Cardiol*. 2013 Sep;168(2):898–903.
10. Smith DW, Davies EW, Wissinger E. A systematic literature review of cardiovascular event utilities. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2013 Dec 9;13(6):767–90.
11. Mendis S, Puska P, Norrving B, Organization WH, Federation WH, Organization WS. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control [Internet]. World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization; 2011. (Nonserial Publications Series). Available from: <https://books.google.bg/books?id=ZRbKyGAACAAJ>
12. WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems [Internet]. World Health Organization; 2004. 1200 p. (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems). Available from: <https://books.google.bg/books?id=Tw5eAtsatiUC>
13. Fuster V, Walsh R, Harrington R. Hurst's the Heart, 13th Edition: Two Volume Set [Internet]. McGraw-hill; 2010. Available from: <https://books.google.bg/books?id=7Hi2aV4rWFcC>
14. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2012 Update. *Circulation*. 2012 Jan;125(1).
15. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, et al. European cardiovascular disease statistics 2017. Brussels: European Heart Network; 2017. 192 p.
16. Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. In: European Cardiovascular Disease Statistics 2012. Brussels: European Heart Network; 2012.
17. Ray KK, Kastelein JJP, Matthijs Boekholdt S, et al. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *Eur Heart J*. 2014 Apr 1;35(15):960–8.
18. Tomaselli GF, Harty M-B, Horton K, Schoeberl M. The American Heart Association and the Million Hearts Initiative. *Circulation*. 2011 Oct 18;124(16):1795–9.
19. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, et al. Forecasting the Future of Cardiovascular Disease in the United States. *Circulation*. 2011 Mar;123(8):933–44.
20. National Center of Public Health and Analysis. Morbidity of Population [Internet]. Public Health Statistics Annual Bulgaria. 2012. Available from: http://ncpha.government.bg/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=370&Itemid=651&lang=en

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

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

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

Обем (приблизителен) на предлаганите публикации:

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

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

Всяка статия започва със заглавие (без съкращения), имена на авторите (без посочване на академични и други титли), тяхната месторабота, обозначена с цифров индекс, резюме в посочения обем, ключови думи. На **английски език** се превеждат заглавието, резюмето, ключовите думи, местоработата, а имената на авторите се транскрибират.

В **резюмето** на всяка оригинална статия се посочват: цел и обект на изследването, основни данни за методиката, резултати и изводи. Резюметата към другите видове статии включват кратка информация без обособена структура. **Ключовите думи** за всеки вид публикация са между 3 и 8 на брой, като могат да бъдат единични думи или кратки словосъчетания.

Оригиналните научни статии имат задължително обособени раздели: „Въведение“, което включва цел на изследването, „Материал и методи“, „Резултати“, „Обсъждане“ и „Изводи/Заключение“. Могат да бъдат добавени „Благодарности“ (към лица или институции, които са допринесли интелектуално или са оказали техническа, материална или финансова помощ и др.). **Обзорите** обикновено включват „Въведение“, тематични подраздели и „Заключение/изводи“. **Клиничните случаи** съдържат „Въведение“, „Описание на клиничния случай“, „Обсъждане“ и „Изводи“. **Кратките научни жанрове** следват приблизително структурата на оригиналната статия. **Писмата до редактора** обсъждат критично научен проблем, нерешен към момента, или дискутират друга публикация.

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

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

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

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

– При цитиране на **електронни публикации**, ползвани от интернет, към авторите и заглавието се добавя и линк към публикацията заедно с датата, на която тя е била достъпна.

Ако авторите са до трима, се изписват фамилията, последвани от инициалите им (без точки). Когато авторите са повече от трима, след името на третия се пише "и др." (за латиница – "et al.").

Настойчиво се препоръчва цитирането (познаването) и на български източници. При цитиране на български източници след изписването на източника на кирилица същият се изписва и на латиница, като заглавието се превежда на английски, а имената на авторите и на изданията или издателствата се транскрибират (напр. *Bulg. sp. psihiatr.* или *Med. I fizk.*).

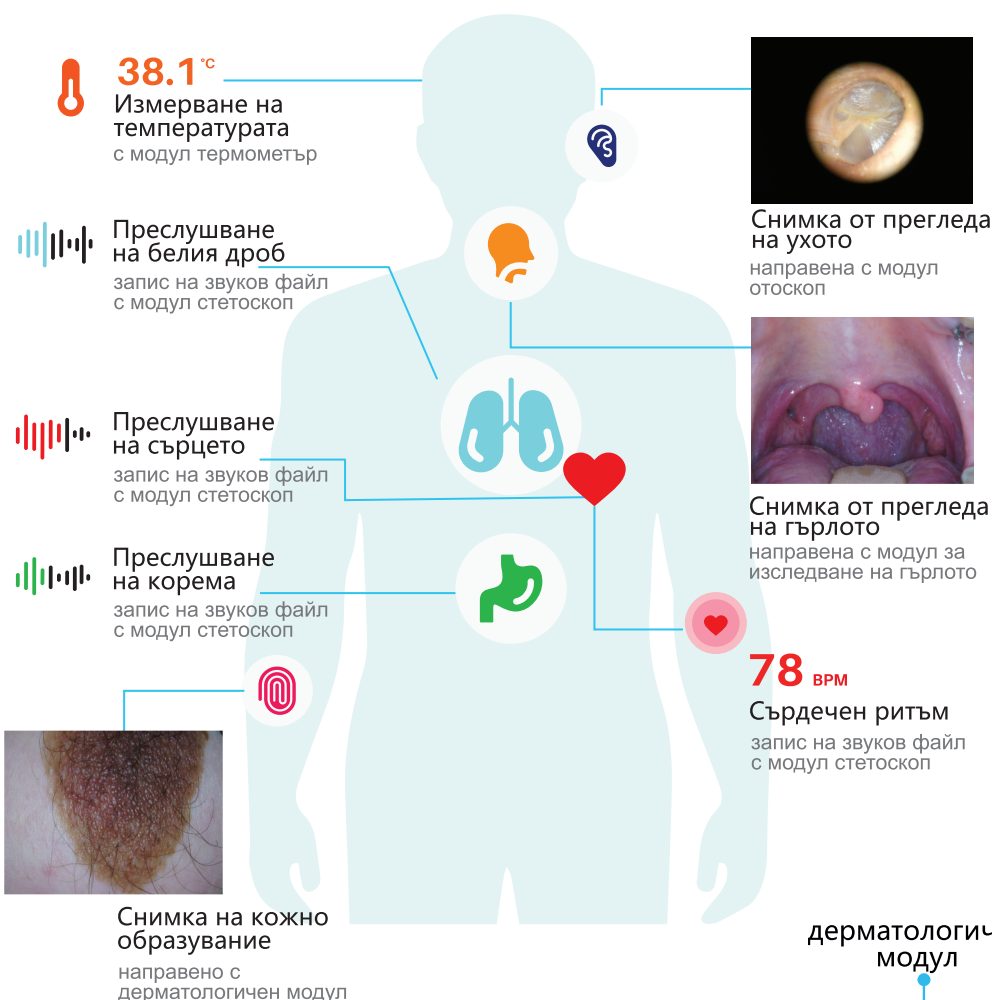
Илюстративният материал (таблицы, фигури, снимки) се поставя на съответните места в текста със заглавия и легенди на български език. Заглавията на фигурите не трябва да са включени в изображението. Необходимо е снимките да бъдат с добро качество (поне 300 dpi) и подходящ формат (.jpg, .tif, .png). Таблиците трябва да бъдат предоставени във формат, който може да се редактира, а не като изображения.

Използваните в текста специфични **съкращения** се въвеждат в скоби при първата поява на цялото наименование.

Мерните единици следва да са по системата SI.

Материалите се изпращат на e-mail на главния редактор или научния секретар.

**НАСТИНКА?
ИНФЕКЦИЯ?
ОБРИВ?**



ЛЕСНО И БЪРЗО - КАТО ДЕТСКА ИГРА:

- 1 Създавате профил в мобилното приложение, следвате инструкции, описани и илюстрирани стъпка по стъпка. Попълвайки медицински въпросник ще изберете от какви точно изследвания имате нужда.
- 2 Системата е изключително лесна за използване. Генерираните от модулите резултати на аудио и видео файлове са най-високо качество.
- 3 В края на прегледа цялата информация се генерира в линк, който изпращате на доверения Ви лекар по най-удобният за Вас начин.
- 4 Изследването на анамнезата замества реалното изследване по време на визита в кабинета на лекаря и получавате резултат за минути.

Партньор на **++ Higo**
за България:

IB INTER BUSINESS 91

София, ул. Ангиста 6
Людмила Зафирова - управител
тел. **0888 579 702**
lzaifirova@interbusiness-bg.com

