



Инфилтративни кардиомиопатии

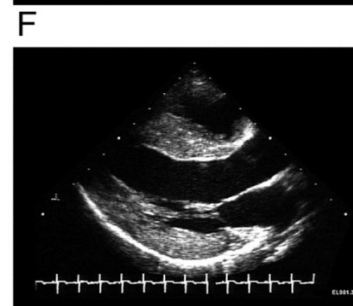
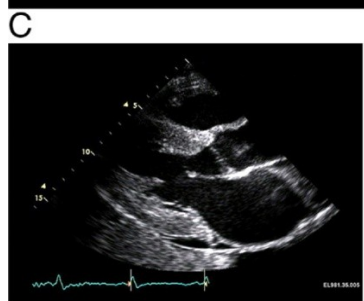
Е. Кинова, дМ

**Клиника по кардиология,
УМБАЛ „Царица Йоанна –
ИСУЛ“**

Еднаква ЕхоКГ находка със задебелени камерни стени и повишена ЛК маса при различни заболявания

Амилоидоза

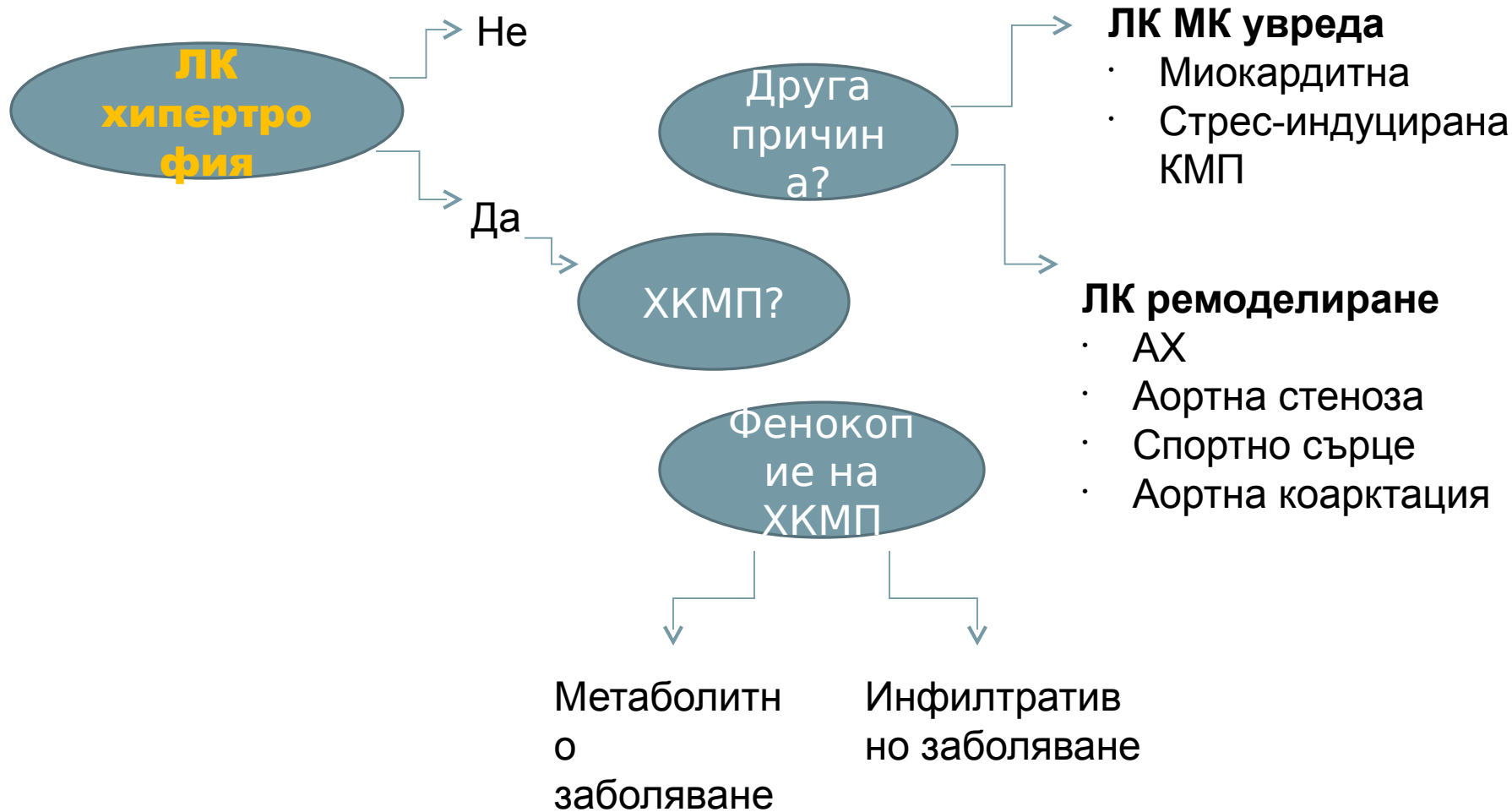
Оксалоза



Мукополизахаридоза

Атаксия на Friedreich

Подход при пациенти с ЛК хипертрофия



Инфилтративни кардиомиопатии

- Разнородна група КМП
- Натрупване на абнормна субстанция в сърцето
- Ригидност на камерната стена с развитие на диастолна дисфункция, порядко в съчетание със систолна дисфункция
- Относително редки
- Вариращи физиологични и

механодетонирани, характеризиращи

2D-ЕхоКГ

Инфилтративни КМП, наподобяващи ХКМП

- Засягане на двете камери
- Повишена миокардна маса с концентрично задебеляване на камерите
- Диастолна дисфункция
- Предсърдно ремоделиране и дилатация
- Със или без развитие на систолна дисфункция

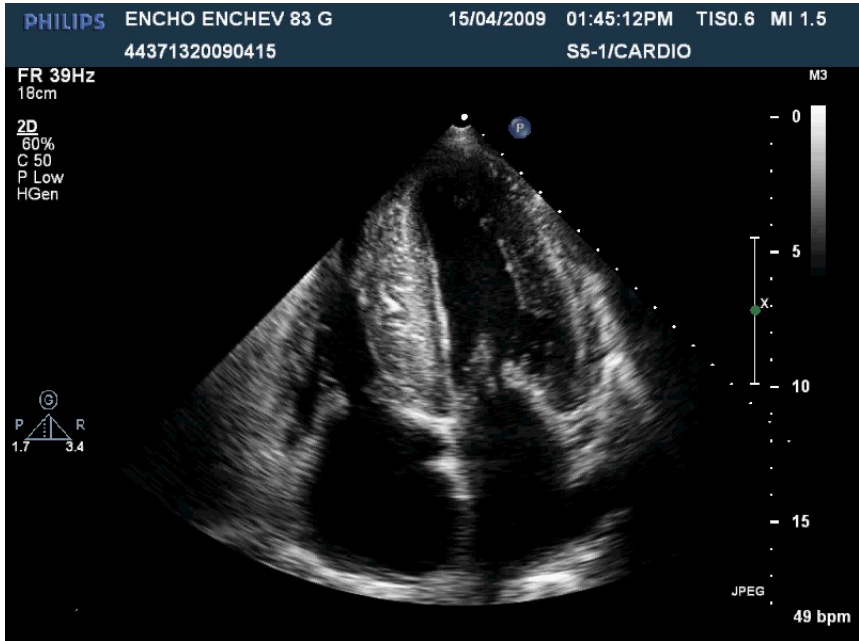
2D-ЕХОКГ

Инфилтративни КМЛ,

Неподобляващи ХКМЛ

Амилоидоза	<ul style="list-style-type: none">• Грануларна петнистост на МК• Перикарден излив
Болест на Fabry	<ul style="list-style-type: none">• Двоен контур на ендокарда от отлагането на сфинголипиди• Изразена ХТ, SAM
Болест на Danon	<ul style="list-style-type: none">• 20-60 mm ЛК стена• 10 mm ДК стена
Атаксия на Freidreich	<ul style="list-style-type: none">• Възможна асиметрична ЛК ХТ и SAM
Оксалоза	<ul style="list-style-type: none">• Ехоплътни петнисти отлагания, особено в папиларните мускули
Мукополизахаридоза	<ul style="list-style-type: none">• Асиметрична ЛК септална хипертрофия• Инфилтрация на клапите
Ендомиокардна фиброза	<ul style="list-style-type: none">• Апикална ендокардна фиброза

EXAM



Инфилтративни КМП, наподобяващи ХКМП

	Етиология и патогенеза	Патоморфология
Амилоидоза	<ul style="list-style-type: none"> Имуноглобулинови леки вериги (AL) – системна амилоидоза Транстиретин (TTR) - сенилна сърдечна амилоидоза 	<ul style="list-style-type: none"> Амилоид в интерстициума Миокардна атрофия и фиброза
Болест на Fabry	<ul style="list-style-type: none"> X-свързано заболяване Липса на ензима α-галактозидаза А 	<ul style="list-style-type: none"> Вътреклетъчно лизозомно натрупване на гликолипиди в сърцето, кожата и бъбреците
Болест на Danon	<ul style="list-style-type: none"> X-свързано заболяване Дефицит на лизозом-свързан мембранен протеин 2 	<ul style="list-style-type: none"> Саркоплазматична вакуолизация и натрупване на PAS-позитивен материал Липса на подреденост на миофibrилите
Атаксия на Freidreich	<ul style="list-style-type: none"> Автозомно рецесивно невродегенеративно заболяване Хромозома 9 	<ul style="list-style-type: none"> Неспецифични дистрофични МК промени
Оксалоза	<ul style="list-style-type: none"> Автозомно рецесивно заболяване Повишена продукция на оксалова к-на 	<ul style="list-style-type: none"> Интра- и екстрацелуларно отлагане на оксалатни кристали в различни органи без възпаление и некроза
Мукополизахаридоза	<ul style="list-style-type: none"> Автозомно рецесивно заболяване Дефицит на лизозомни ензими, разграждащи глюкозаминогликаните 	<ul style="list-style-type: none"> Акумулация на мукополизахариди в лизозомите на миоцитите, +/- ЦНС
Ендомиокардна фиброза	<ul style="list-style-type: none"> Автоимунни механизми Делеция на 4q12 със сливане на FIP1L1-гена с гена за Seward, J. B. et al. J Am Coll Cardiol 2010;55:1769 	<ul style="list-style-type: none"> Еозинофилна дегрануляция Некротични и тромботични промени с последваща

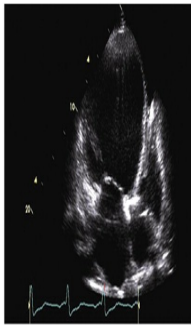
Саркоидоз, гемохроматоз, кардиомиопатия



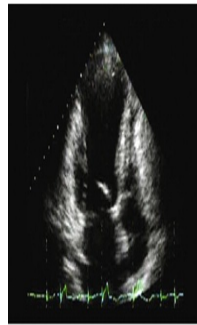
Sarcoid



Hemochromatosis



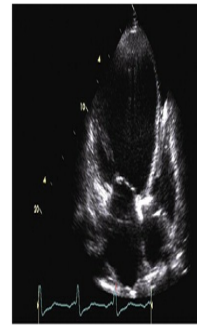
Dilated
Cardiomyopathy



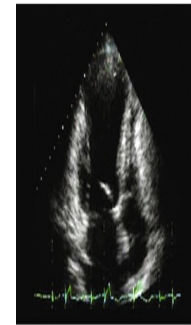
Sarcoid



Hemochromatosis



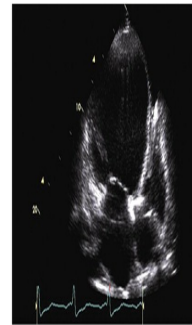
Dilated
Cardiomyopathy



Sarcoid



Hemochromatosis



Dilated
Cardiomyopathy

Саркоидоза

Хемохроматоза

Инфилтративни КМП, наподобяващи дилатативна КМП

	Етиология и патогенеза	Патоморфология
Саркоидоза	<ul style="list-style-type: none"> • Неизяснена етиология • Грануломатозно заболяване 	<ul style="list-style-type: none"> • Гигантоклетъчни грануломи, заобиколени от колагенни влакна
Грануломатоза на Wegener	<ul style="list-style-type: none"> • Неизяснена етиология • Неуточнени имунологични механизми 	<ul style="list-style-type: none"> • Васкулит с некротично грануломатозно възпаление в сърце, бял дроб, бъбреци
Хемохроматоза	<ul style="list-style-type: none"> • Генетичен дефект - херeditарна форма • Вторична форма 	<ul style="list-style-type: none"> • Отлагане на Fe^{2+} (феритин и хемосидерин) в миоцитите

2D-ЕхоКГ

Инфильтративни КМП,

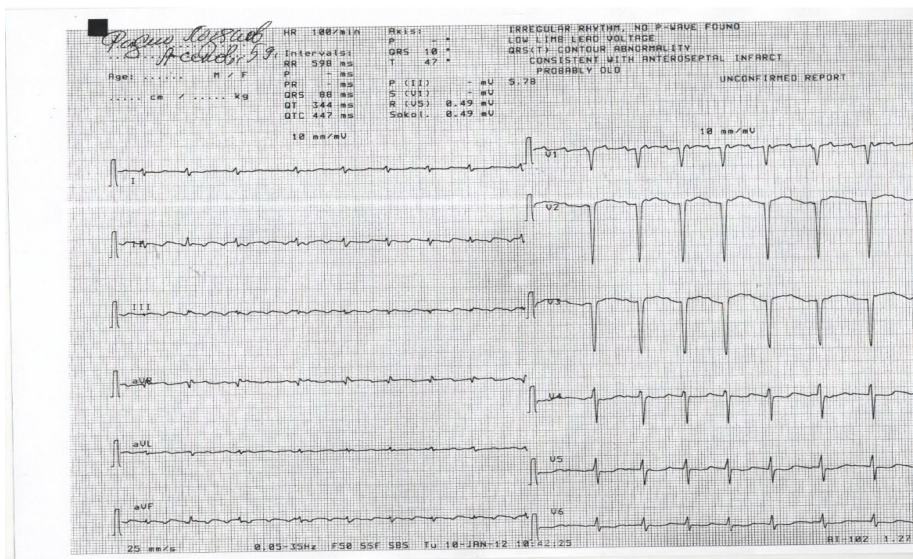
наподобяващи ДКМП

Саркоидоза	<ul style="list-style-type: none">· Задебеляване >13 mm· Изтъняване <7 mm поради фиброза· Аневризми· Нормални или дилатирани ЛК и ДК· Нормална или намалена систолна функция· Задебеляване на предсърдния ендокард
Грануломатоза на Wegener	<ul style="list-style-type: none">· Регионална хипокинезия· Перикарден излив• Лекостепенна систолна дисфункция
Хемохроматоза	<ul style="list-style-type: none">· Дилатирана ЛК· Глобална систолна дисфункция

	QRS-волтаж	Други
Амилоидоза	<ul style="list-style-type: none"> • Нисък в 50-80% 	<ul style="list-style-type: none"> • Псевдоинфарктен образ в долно-латералните или прекордиалните отв.
Болест на Fabry	<ul style="list-style-type: none"> • Повишен (повишен обем на миоцитите) 	<ul style="list-style-type: none"> • Скъсен PR-интервал
Болест на Danon	<ul style="list-style-type: none"> • Повишен • Нормален 	<ul style="list-style-type: none"> • Камерна преексцитация
Атаксия на Freidreich	<ul style="list-style-type: none"> • Нормален 	<ul style="list-style-type: none"> • Забавена вътрекамерна проводимост • Камерна тахикардия
Оксалоза	<ul style="list-style-type: none"> • Повишен • Нормален 	<ul style="list-style-type: none"> • Пълен AV-блок
Мукополизахаридоза	<ul style="list-style-type: none"> • Повишен • Намален 	<ul style="list-style-type: none"> • Забавена вътрекамерна проводимост • Камерна тахикардия

ECG Interpretation

50/ECT



ЕКГ

Инфильтративни КМП,

наподобяващи дилатативна КМП

Саркоидоза

- Атипичен инфарктен образ
- AV-блок

Грануломатоза на Wegener

- Предсърдно мъждене
- AV-блок
- Атипичен инфарктен образ

Хемохроматоза

- AV-блок
- Нисък волтаж
- Надкамерни аритмии

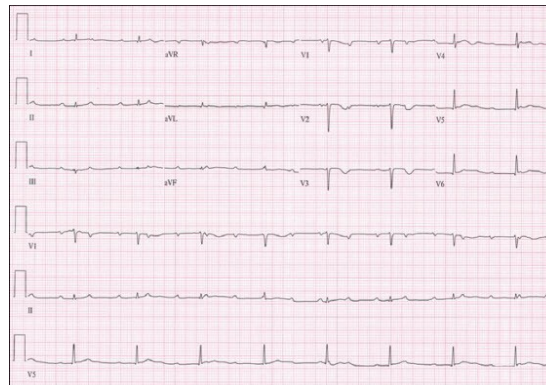
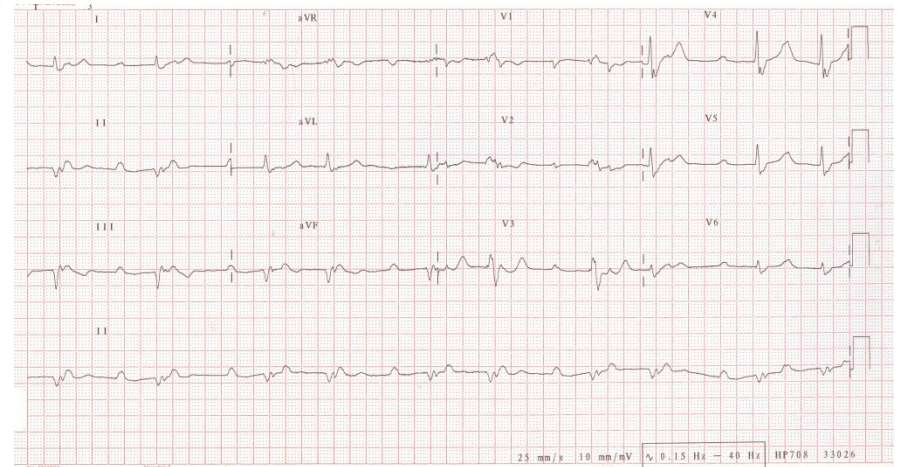
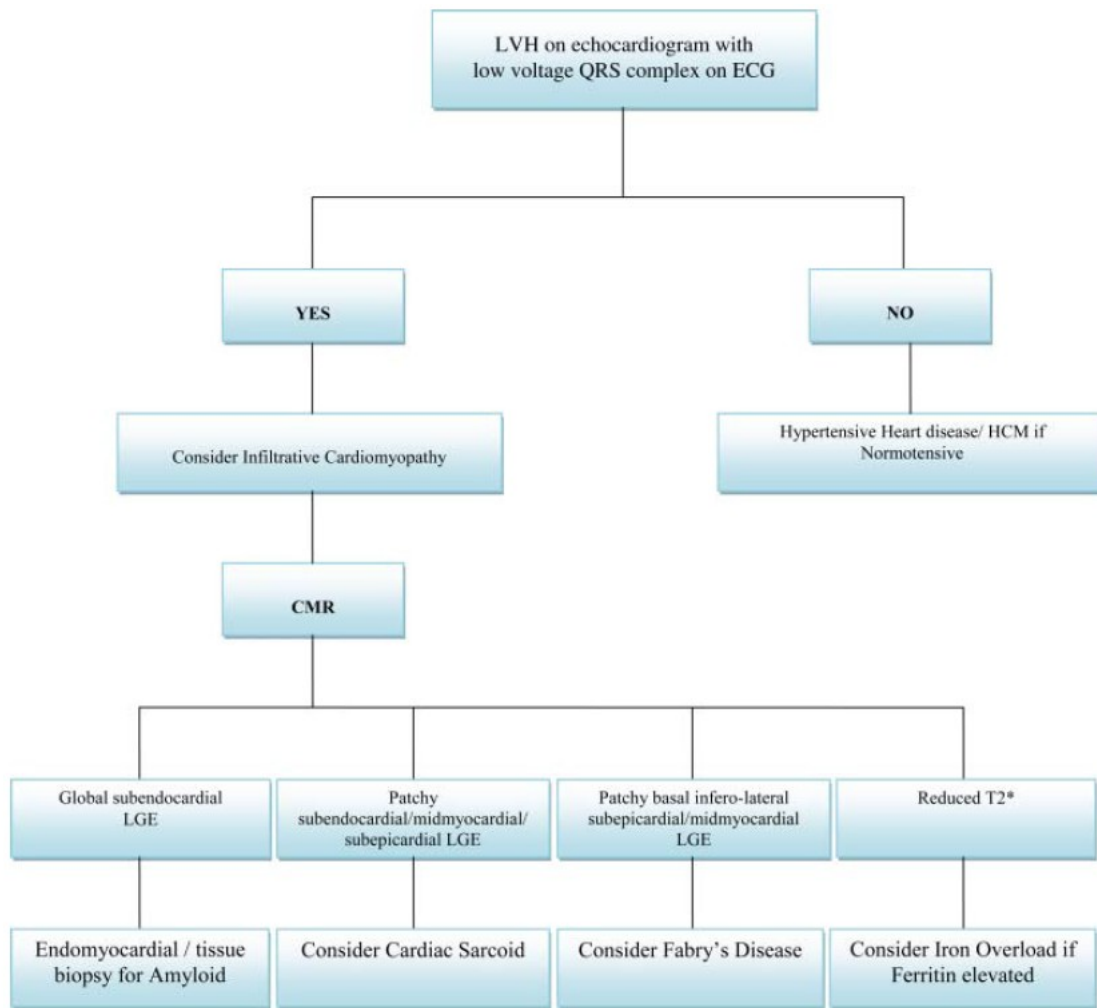


Figure 1 — This ECG tracing shows a regular atrial rate of about 115 beats per minute, a ventricular rate of about 50 beats per minute, and varying PR intervals, consistent with third-degree atrioventricular block. The QRS voltage is also low throughout the tracing. Complete heart block and low-voltage QRS complexes can be seen with infiltrative cardiac disease, such as hemochromatosis.

Алгоритъм за диагностична оценка на инфилтративните КМП

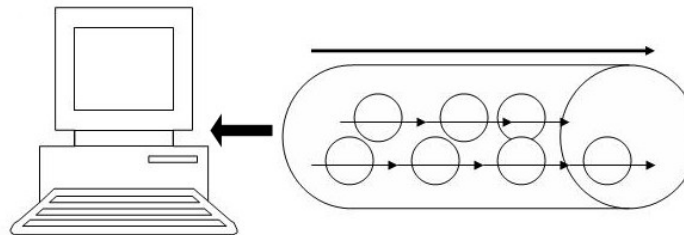
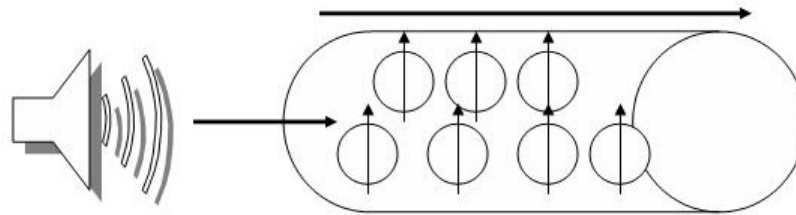
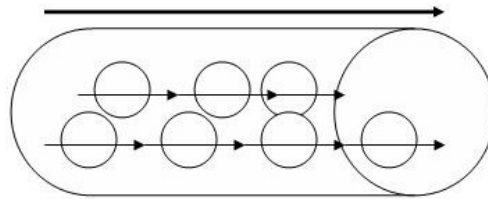
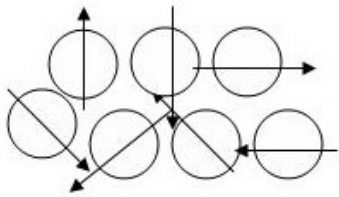


ЯМР

- Добра пространствена резолюция
- Липса на радиация
- Неинвазивен метод
- 3-размерен образ с голяма възпроизводимост на измерванията
- Подходящ за оценка на миокардни заболявания (тъканна характеристика) поради:
 -
 -
- Изобразяване на медиастинума и белите

Принципи на ЯМР

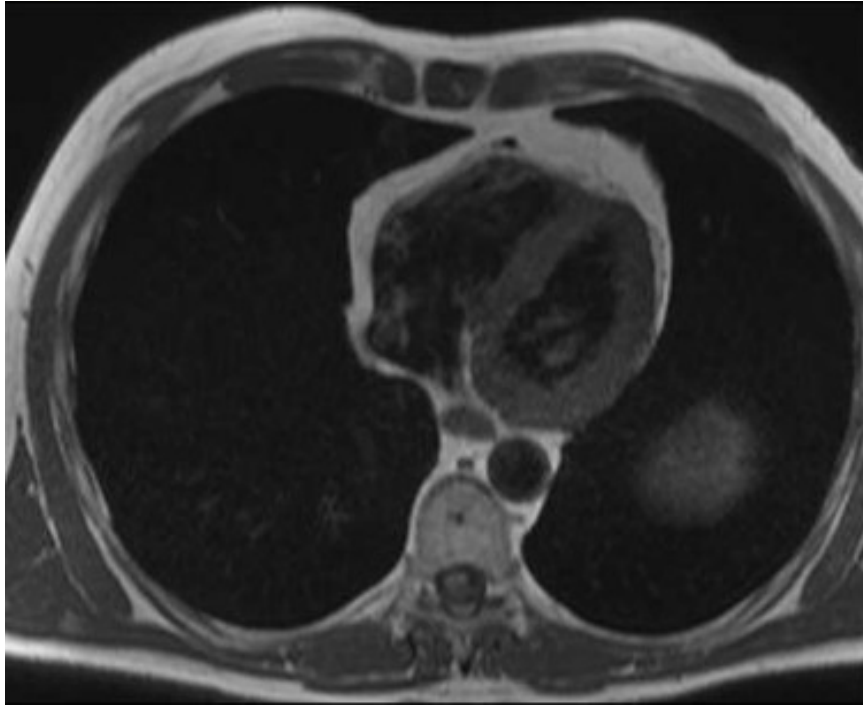
Регистрира RF енергия от въртящите се ^1H протони под действие на силно магнитно поле



Различни RF пулсове за различни магнитни градиенти

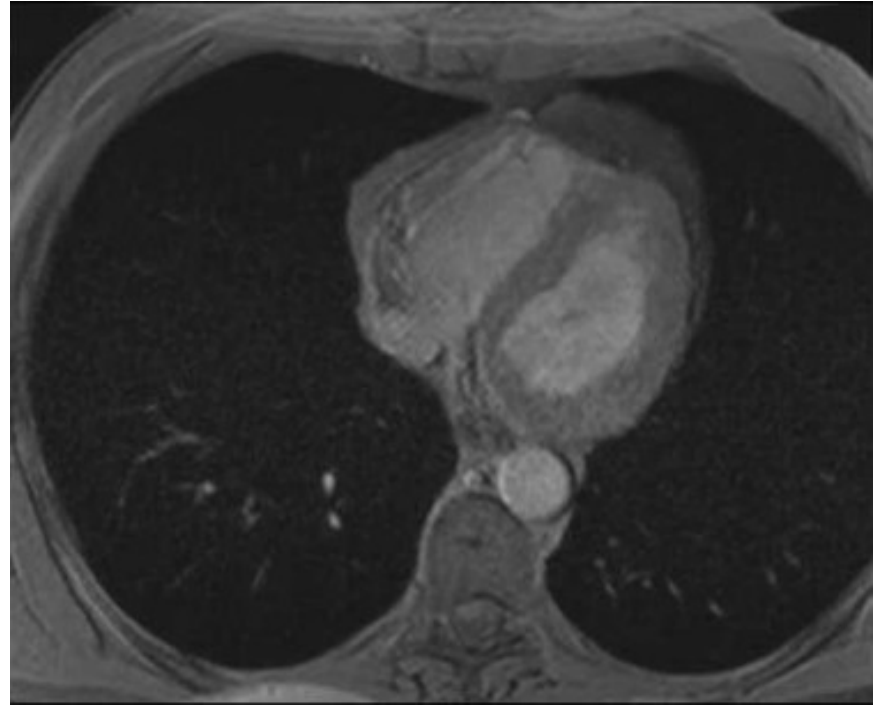
Техника “black-blood”

Spin echo последователност



Техника “bright-blood”

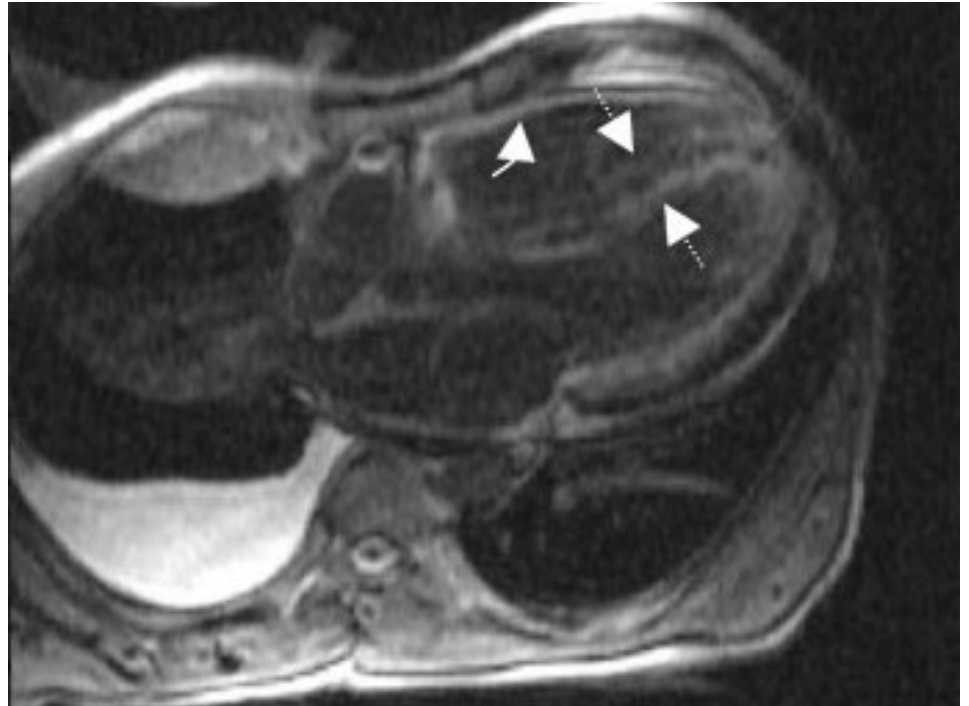
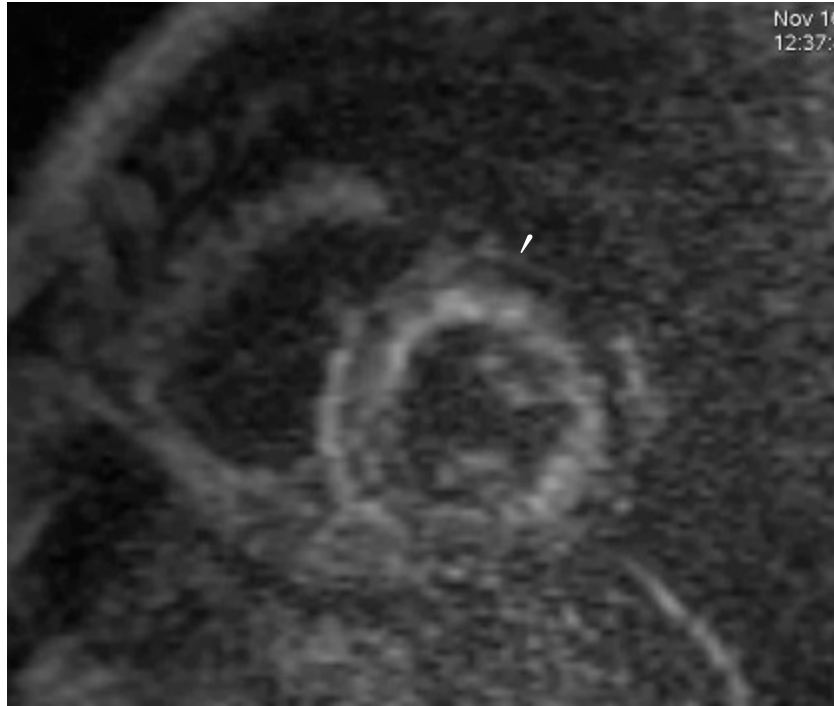
Gradient echo



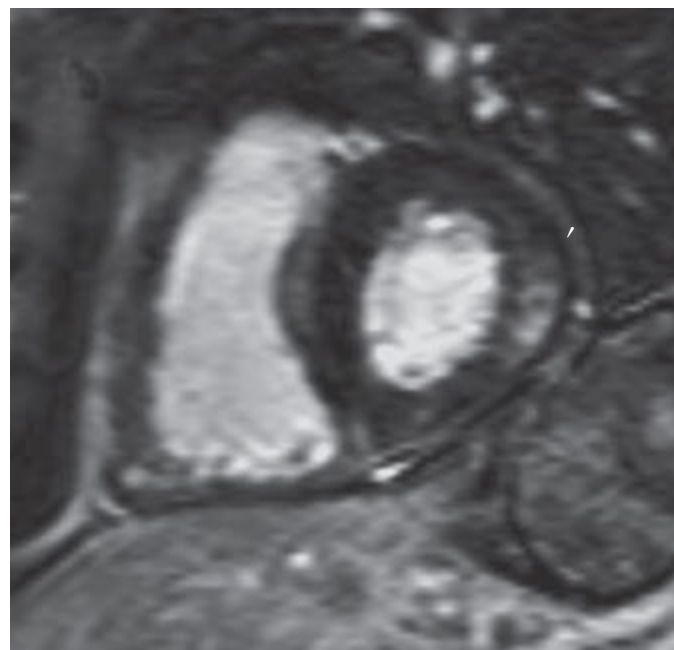
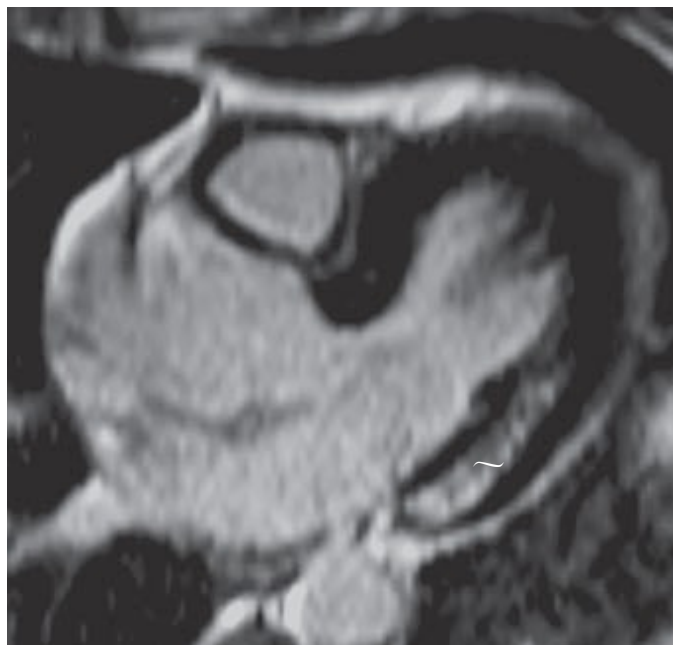
ЯМР с късно контрастиране с гадолиний

- Gadolinium – парамагнитни ефекти, водещи до скъсяване на релаксационното време $T1$ а ярки полета с контраст на образите, регистрирани в тази фаза
- Усилва сигнала от патологичната тъкан
- Характеризира типа на инфилтративния процес чрез мястото и дистрибуцията на късно контрастиране с Gadolinium
- Оценка на активността на процеса и отговора към терапията

АМИЛОИДОЗ - ЯМР



Болест на Fabry - ЯМР



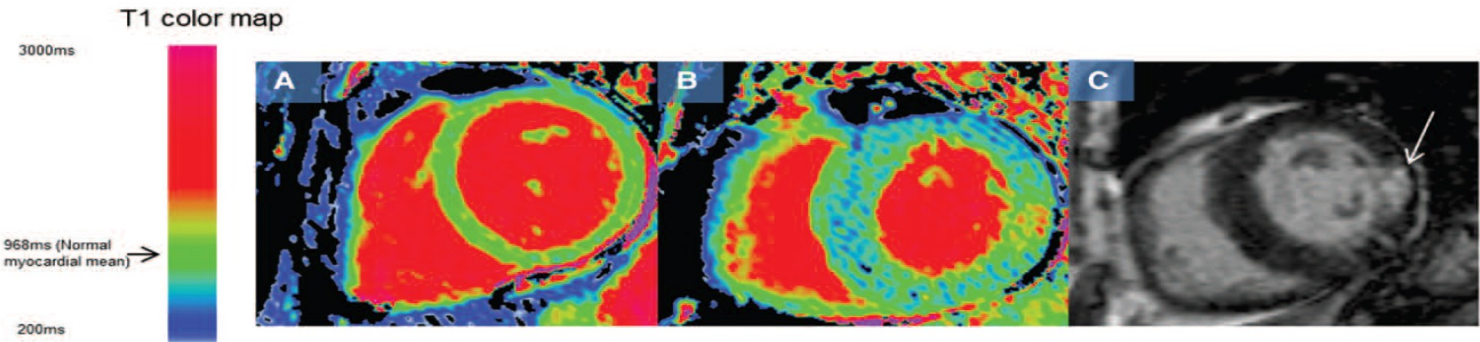
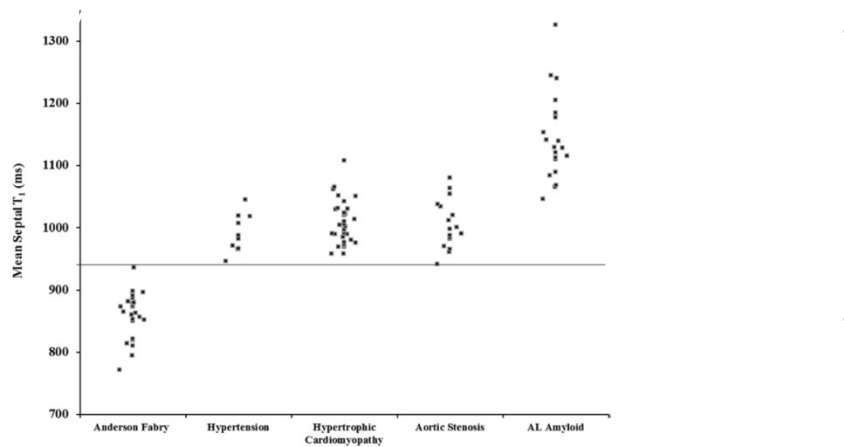


figure 1. A noncontrast basal short-axis T₁ map from a healthy volunteer (**A**) and a patient with Anderson-Fabry disease (AFD; **B**). Blue areas (T₁ lowering) are seen in the AFD septum and red (T₁ increasing) in the inferolateral wall, correlating with the area of late gadolinium enhancement in the same patient (**C**, arrow).

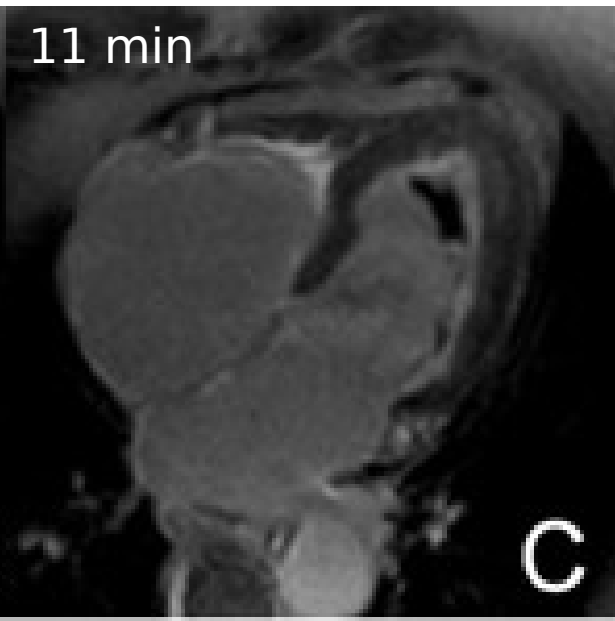
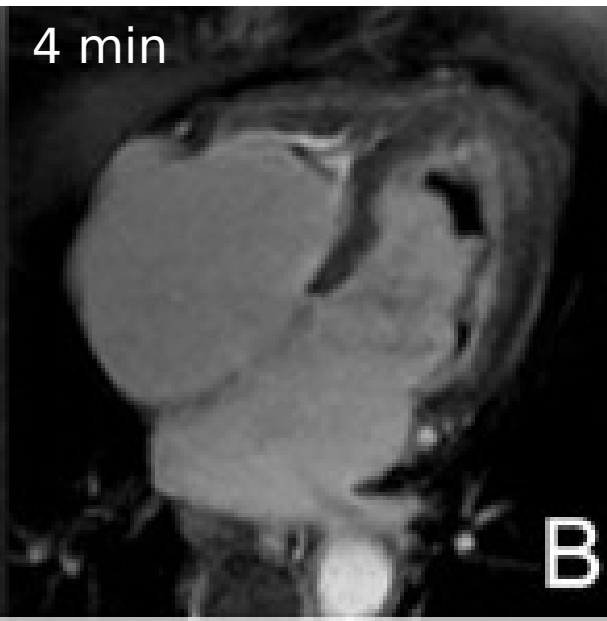


Ендокардна фиброза

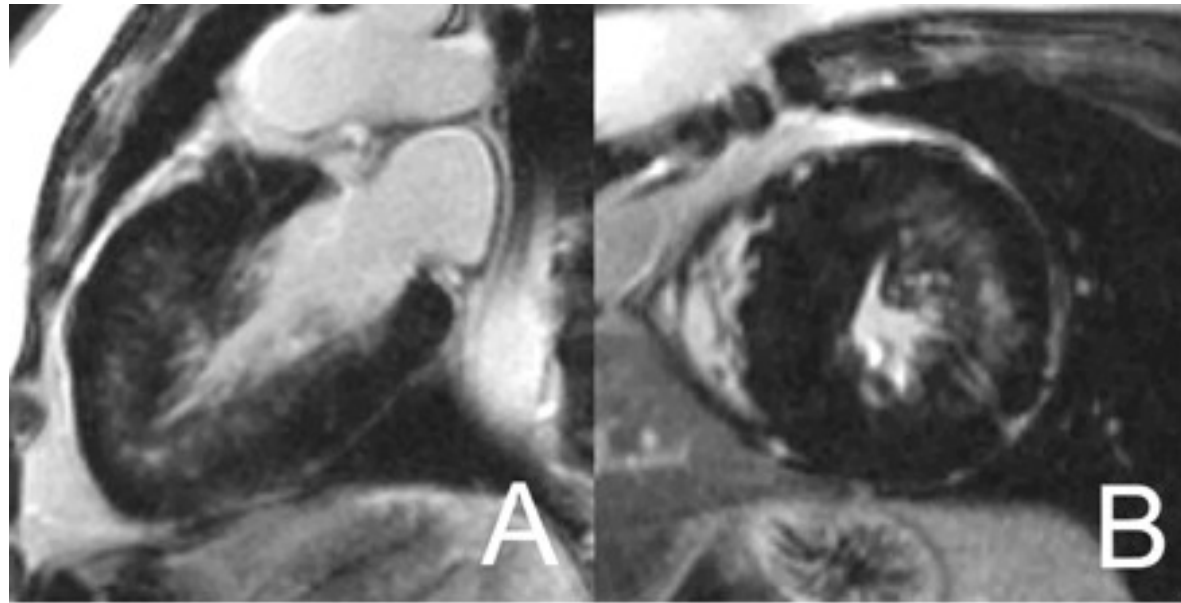
Веднага след
инжектиране на
контраста

4 min

11 min

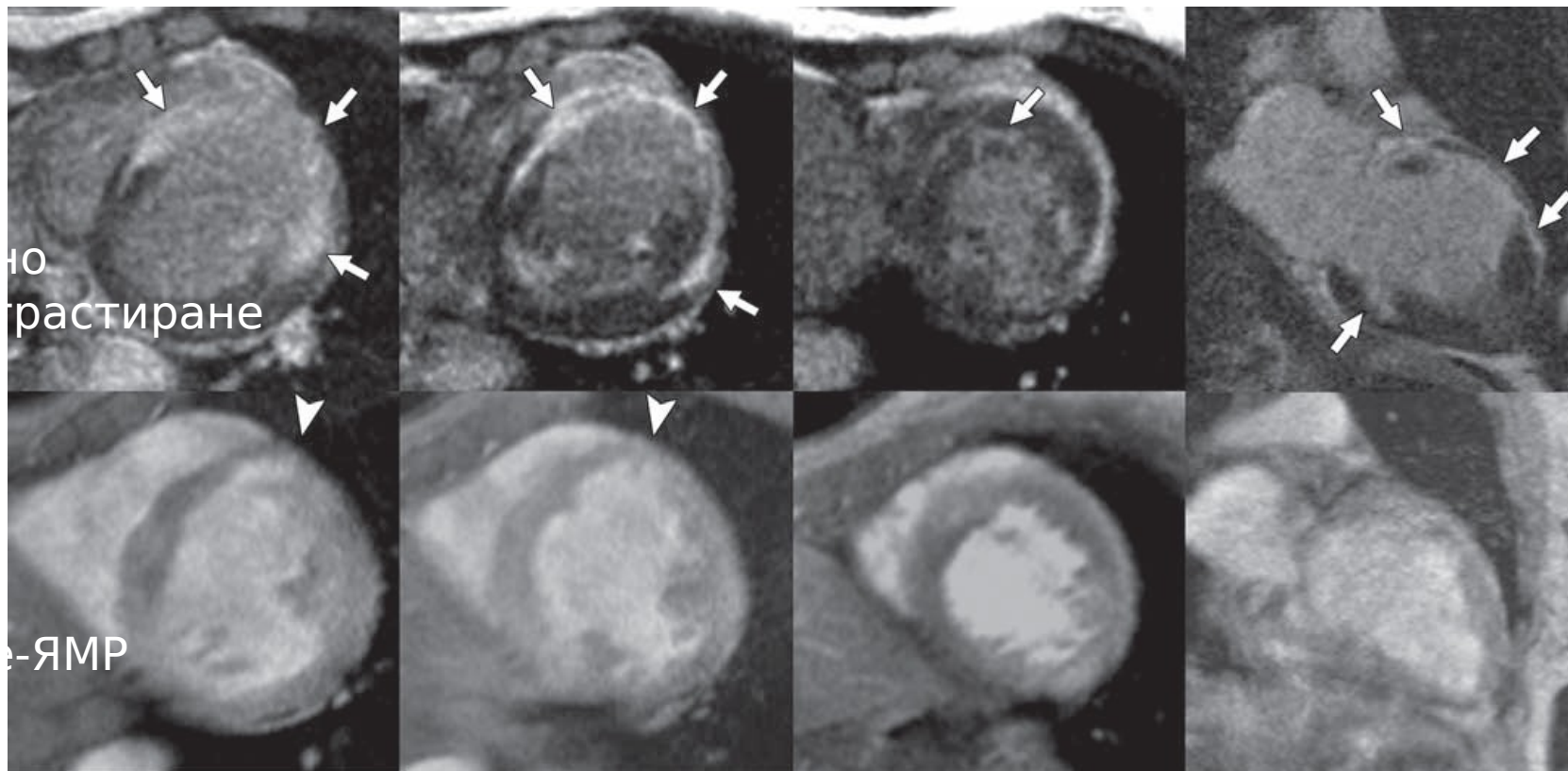


Диференциална диагноза - ХКМП

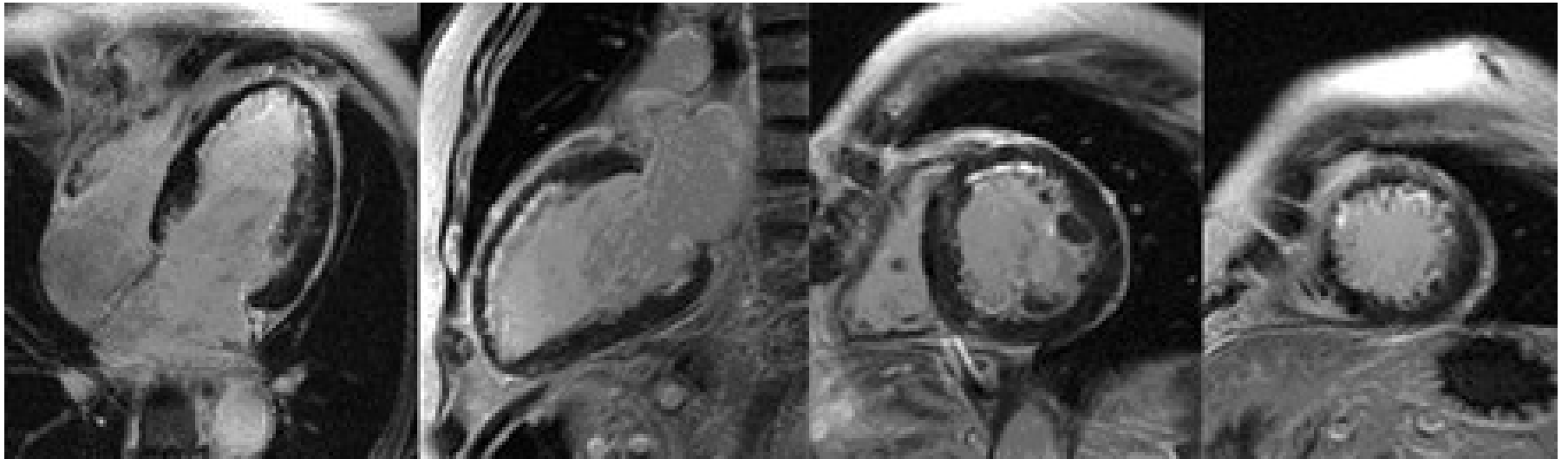


Разпръснато интензивно
контрастиране в мезомиокардния
слой

Саркоидоза – ЯМР

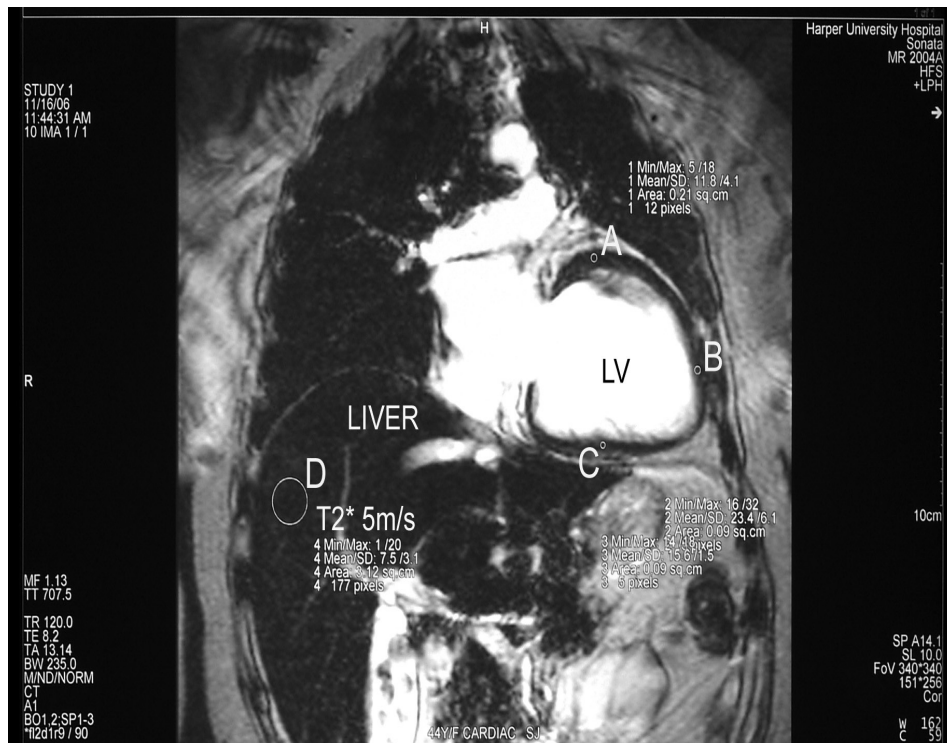


Диференциална диагноза – ишемична болест



Субендокардно късно контрастиране,
с различна степен на трансмурално
ангажиране, кореспондиращо с

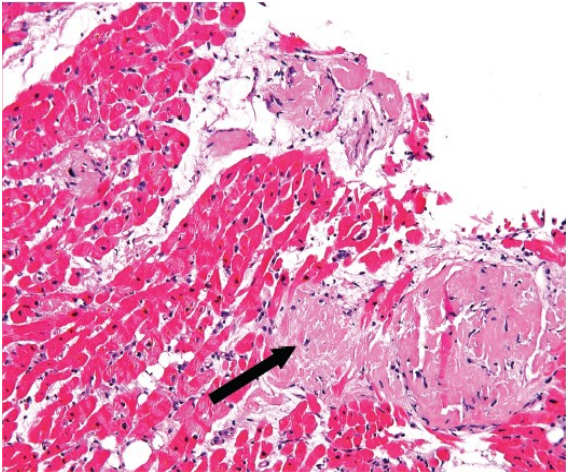
Хемокроматоз - 1



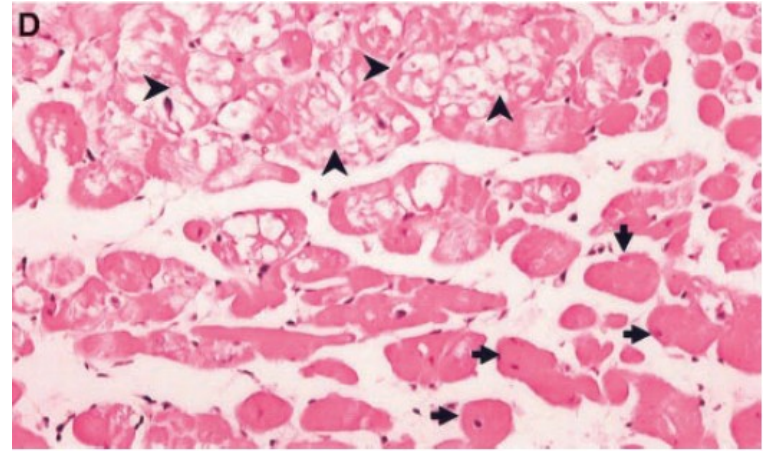
Генетично изследване

- При заболявания, които имат специфично лечение
- При нехарактерна клинична картина и недостатъчни данни от образните методики
- Next generation sequencing (NGS) – панел за оценка на много гени и проби едновременно
(Desai et al. Clin Genet 2012;81:503.)
- Ограничения:
 -
 -

Амилоидоза – екстрацелуларно отлагање
Болест на Фабри – клетки с липидни вакуоли

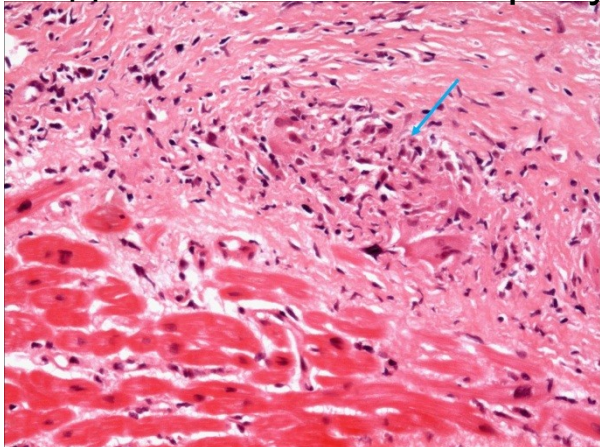


Robbarts et al. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:423.



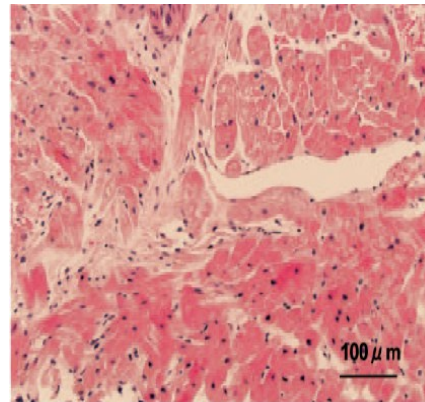
Chimenti et al. *Circulation* 2004;110:1047.

Саркоидоза – неказеозен гранулом

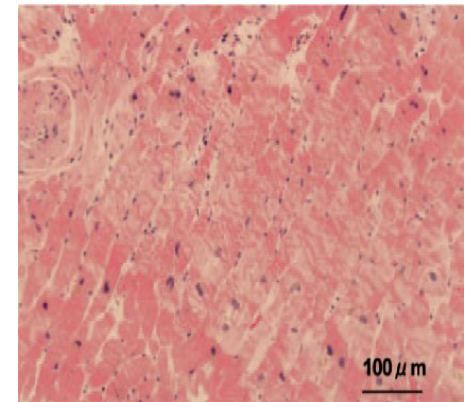


<http://www.scmr.org/caseoftheweek/2011/2497>

ХКМП



Хипертензивна КМП



Kato et al. *Circulation* 2004;110:3808.

Терапия

Амилоидоза	При генетична мутация - TTR-стабилизатори , чернодробна трансплантация; костномозъчна трансплантация след ХТ
Болест на Fabry	Ензим-заместваща терапия
Болест на Danon	Няма специфично лечение
Атаксия на Friedreich	Няма специфично лечение
Миокардна оксалоза	Няма специфично лечение
Мукополизахаридоза	Ензим-заместваща терапия, костномозъчна трансплантация
Саркоидоза	Кортикостероиди
Грануломатоза на	Кортикостероиди, циклофосфамид

Изследване при болест на Fabry

Тест	Ограничения
Изследване на ензимна активност	Жени? Псевдодефицит
Генетично изследване	Множествени варианти с различна значимост - не всички са патогенни
Биомаркери: LysoGb3 – вид гликофинголипид в плазма или урина	Сензитивност/специфичност
Биопсия	Инвазивно изследване

Кой да бъде изследван?

Journal of the American College of Cardiology
© 2007 by the American College of Cardiology Foundation
Published by Elsevier Inc.

Vol. 50, No. 25, 2007
ISSN 0735-1097/07/\$32.00
doi:10.1016/j.jacc.2007.06.062

Cardiomyopathy

Prevalence of Fabry Disease in a Cohort of 508 Unrelated Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy

Lorenzo Monserrat, MD,*¶ Juan Ramón Gimeno-Blanes, MD,†¶ Francisco Marín, MD,‡¶
Manuel Hermida-Prieto, PhD,*¶ Antonio García-Honrubia, MD,‡ Inmaculada Pérez, BS,†
Xusto Fernández, MD,* Rosario de Nicolas, MD,|| Gonzalo de la Morena, MD,†¶ Eduardo Payá, MD,‡
Jordi Yagüe, PhD,§ Jesús Egido, MD¶||

- Всеки пациент с необяснима ЛК хипертрофия, особено в случаите с:
 -
 -
 -
 -

Prevalence of Fabry Disease in Female Patients With Late-Onset Hypertrophic Cardiomyopathy

Cristina Chimenti, MD, PhD; Maurizio Pieroni, MD; Emanuela Morgante, MD; Daniela Antuzzi, PhD;
Andrea Russo, MD; Matteo Antonio Russo, MD;
Attilio Maseri, MD; Andrea Frustaci, MD

Background—Fabry disease (FD) has been recognized as the cause of left ventricular hypertrophy in 6% of men with late-onset hypertrophic cardiomyopathy (HCM). Although FD is considered a recessive X-linked disorder, affected women are increasingly reported. The aim of our study was to determine the prevalence of FD in female patients with HCM.

Methods and Results—Thirty-four consecutive women (mean age, 50 ± 13.6 years) who received an ECG and echocardiographic diagnosis of HCM were submitted to an invasive cardiac study that included a biventricular endomyocardial biopsy. Tissue samples were analyzed for histology and electron microscopy. Peripheral blood activity of α -galactosidase (α -Gal) A was assessed in all patients. None of them had a family history of FD. Histology and electron microscopy showed in 4 patients (12%; mean age, 51.5 ± 3.9 years) the presence of cell vacuoles characterized by the accumulation of glycolipid material organized in concentric lamellar structures, diagnostic for FD. In the remaining patients, histology was consistent with HCM. In all the female carriers, the heart was the only organ clinically involved in the disease, showing concentric hypertrophy in 2 patients, asymmetric hypertrophy in 1, and apical hypertrophy in 1. The α -Gal A enzymatic activity was $44 \pm 14\%$ of control values. Genetic analysis showed the presence of α -Gal A gene mutation in all 4 cases.

Conclusions—FD may account for up to 12% of females with late-onset HCM. Those heterozygous for FD with left ventricular hypertrophy are potential candidates for enzyme enhancement/replacement therapy. (*Circulation*. 2004;110:1047-1053.)

Заклучение

- Трудна диагноза на инфилтративните кардиомиопатии
- Изисква се комплексна оценка на клиничната картина, ЕКГ, ЕхоКГ, ЯМР, биопсия, генетично изследване
- Точната диагноза - решаваща за провеждането на специфично лечение при някои ИКМП