

Сърдечно засягане при наследствена транстиретин- свързана амилоидоза

М. Господинова, С. Сарафов,
В. Гергелчева, З. Кунева, И. Търнев,
С. Денчев

Клиника по кардиология, КВБ, УМБАЛ „Александровска“
Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска“

Въведение

- АТТR (FAP) - относително рядко автозомно-доминантно заболяване, което се причинява от мутация в транстиретиновия ген.
- Синтезиране на нестабилен вариант на серумния белтък – транстиретин.
- Натрупване под формата на амилоид в извънклетъчното пространство.

Въведение

- За първи път е описано в Португалия през 1952г, където заболяването е ендемично.
- Първата установена мутация е Val30Met – най-широко разпространената мутация по света.
- През шестдесетте и седемдесетте години са открити два други големи ендемични района в Япония и Швеция.
- Над 100 мутации - широко разпространение, фенотипна хетерогенност.

Въведение

- Засяга предимно периферните нерви (периферна и автономна полиневропатия), и сърцето (кардиомиопатия).
- Carpal tunnel синдром.
- Рядко засяга бъбреците.

Въведение

- Периферна сензо-моторна полиневропатия – най-честа начална проява.
- Автономна невропатия – ортостатична хипотония, запек, редуващ се с диария, еректилна дисфункция, задръжка на урина и инконтиненция.
- Проявите от стомашно-чревния тракт водят до загуба на телесно тегло, дори до кахексия.

Въведение

- Обичайно заболяването се проявява след 40 годишна възраст.
- Относително бързо прогресиращо. Води до инвалидност за няколко години. Средната преживяемост е около 10 години (от 3 до 15 год) от началото на симптомите.

Амилоидна кардиомиопатия

- Рестриктивна КМП → тежка диастолна дисфункция → сърдечна недостатъчност.
- Патологични ЕКГ промени
- Ритъмно-проводни нарушения.

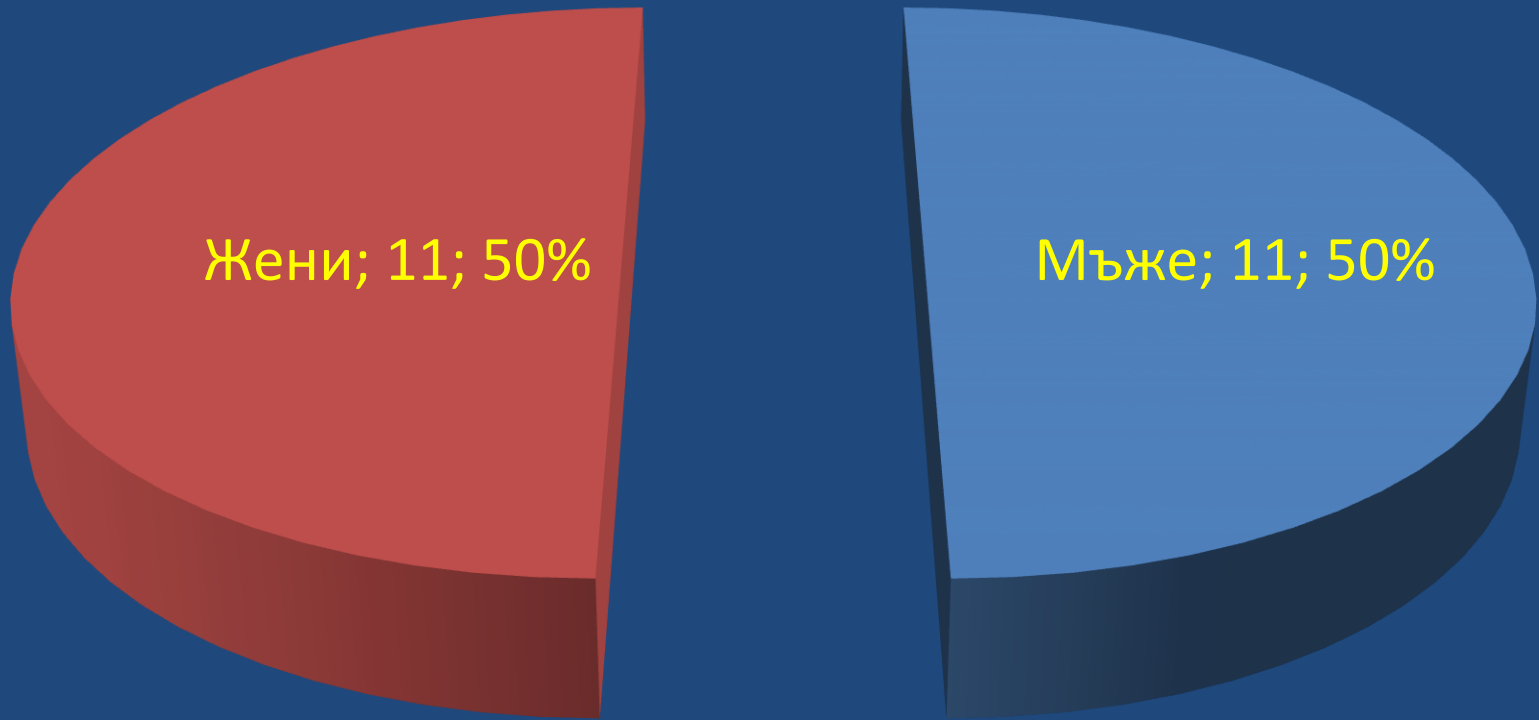
Цел

- Да се установи наличието, честотата и вида на сърдечното засягане при пациентите с АТТР в България.

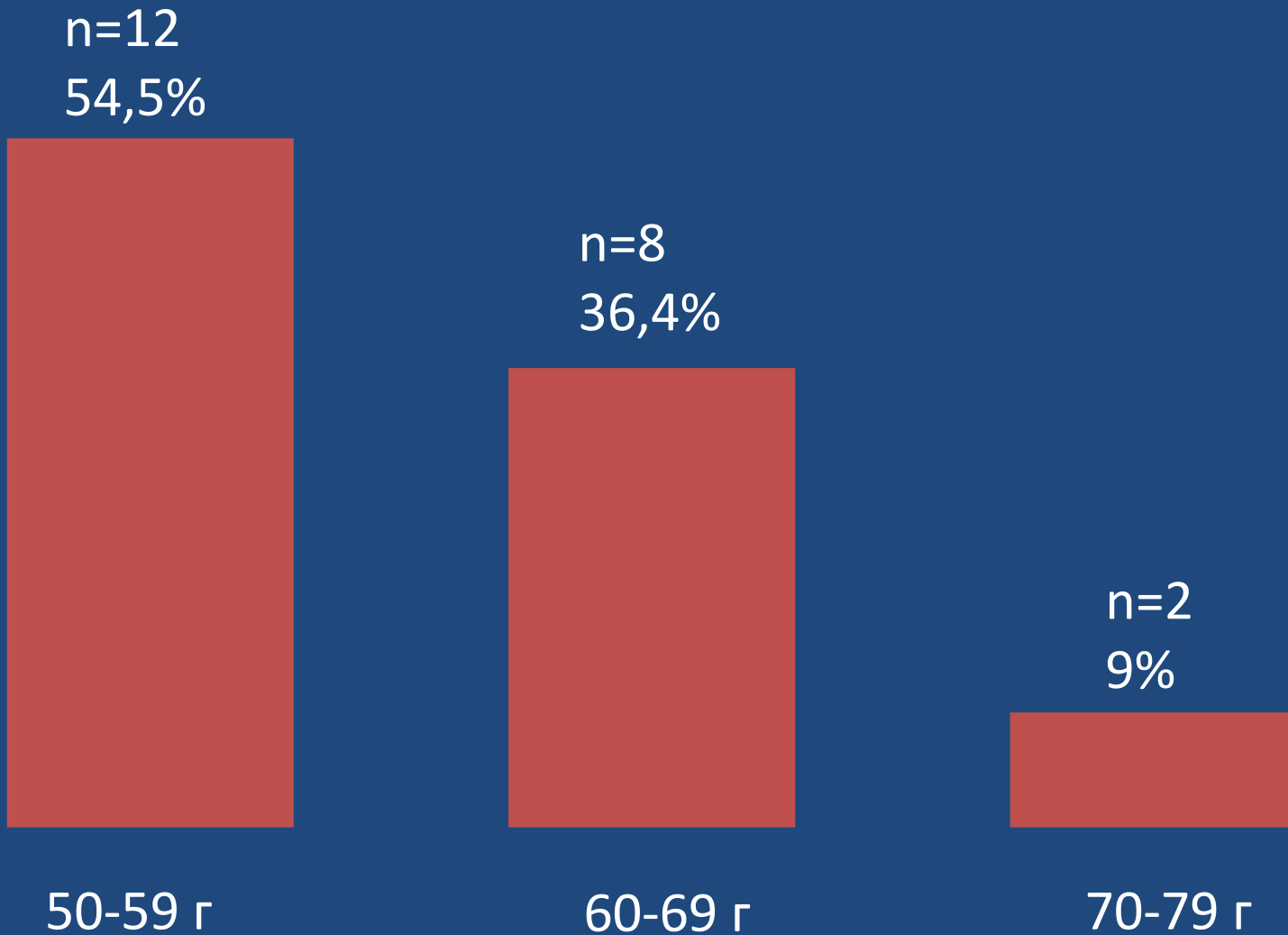
Пациенти и методи

- Изследвани са 22 пациенти с ATTR
- Средна възраст $60 \pm 6,33$ год (50-72 год)
- 11 жени и 11 мъже
- 15 са с мутация - Glu89Gln, 3 с Ser77Phe, 3 с Val30Met и един с Ser52Pro.

Пол



Възрастови групи



Мутации

Glu89Gln

n-15 (68,2%)



Val30Met,
n=3 (13,6%)



Ser77Phe,
n=3 (13,6%)



Ser52Pro
n=1 (4,5%)



Методи

- Анамнеза
- Физикален статус
- 12-канална ЕКГ
- ЕхоКГ - М-mode, 2D, Doppler (цветен, CW, PW, TDI).
- 24-часов Холтер ЕКГ

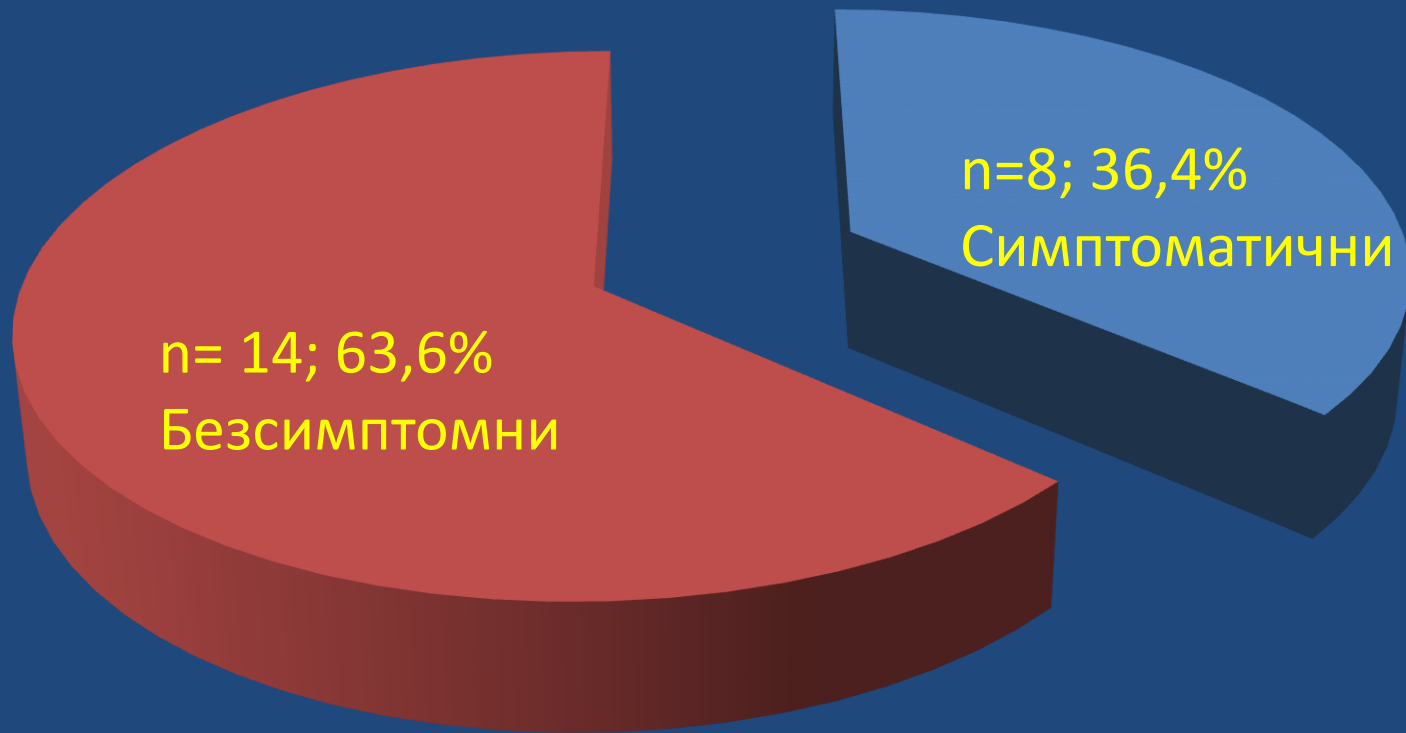
Демографски и клинични данни

Пациенти	N = 22	min/max
Възраст, год	60,0±6,3	50 -72
мъж/жена	11/11	
Ръст, см	169,4±8,8	152-185
Тегло, кг	64,6±10,9	43-85
BSA м ²	1,74±0,2	1,4-2,0
АХ	7	
ИБС	1	
NYHA class III	8	
СЧ уд/мин	80,1±13,4	45-102
САН mmHg	110,7±29,6	80/170
ДАН mmHg	72,1±18,0	60/110
МИ	8	I-II

Клинична картина



СН ФК 3



ЕКГ промени

ЕКГ промени	Брой пациенти	%
Нисък волтаж в периф. отв.	15	68,2
Ритъм от кардиостимулатор	1	4,6
Предсърдно мъждене - хронично	1	4,6
А-V блок I степен	8	36,4
А-V блок II степен	1	4,6
ЛББ	3	13,6
ДББ	2	9,1
ЛПХБ	5	22,7
Псевдоинфарктен образ	3	13,6

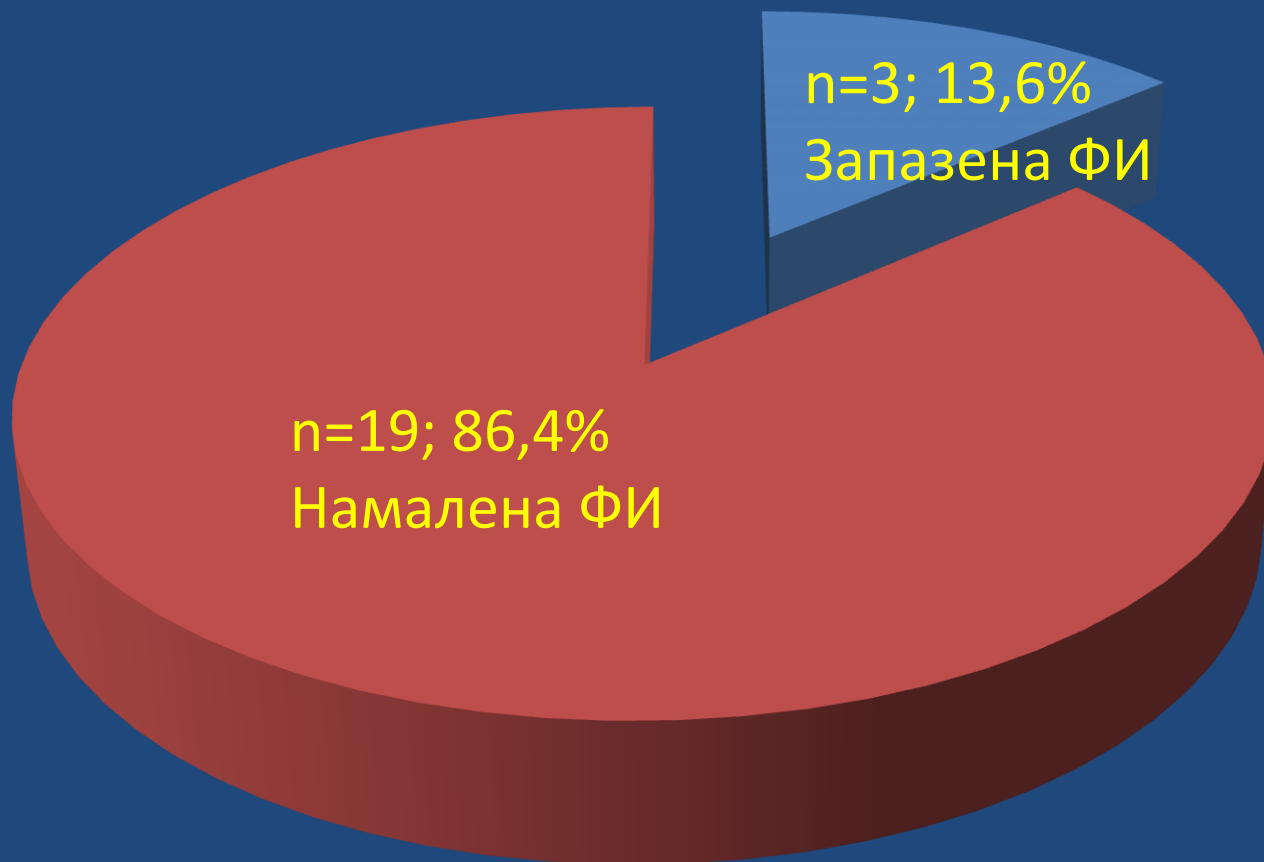
Холтер ЕКГ

Ритъмно нарушение	Брой пациенти	%
Надкамерни Ех	7	31,8
Камерни Ех	7	31,8
ППМ [†]	6	27,3
Паузи < 3 сек	2	9,1
А-V блок II степен	1	4,6

ЕхоКГ – систолна функция

Пациенти	N = 22	min/max
ТДРЛК, мм	46,4±6,0	37-62
ТСРЛК, мм	32,1±6,4	22-51
ФС %	31,1±8,9	13-43
ТДО, мл	93,7±31,7	71-204
ТСО, мл	38,1±23,8	24-138
ФИ %	59,5±8,9	32-70
s вълна септ., см/сек	5,7±1,5	3-8
s вълна лат., см/сек	5,9±1,6	3-9

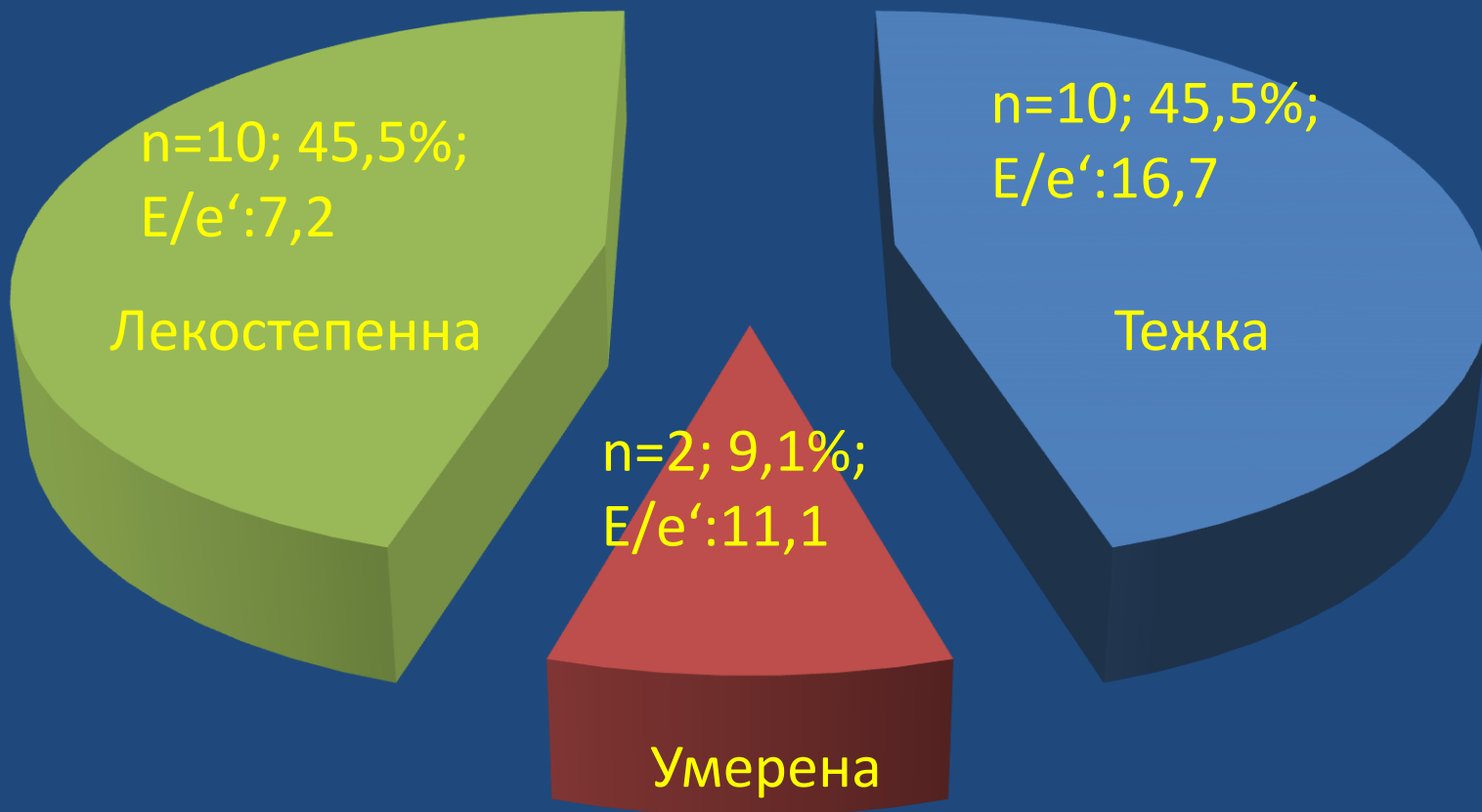
Систолна функция



ЕхоКГ – диастолна функция

Пациенти	N = 22	min/max
Септум [†] , мм	17,6±3,4	13-24
ЗСЛК [†] , мм	16,9±2,6	13-24
ЛК маса, гр/м ²	237,9±63,4	119-346
ЛП – обем, мл/м ²	39,6±20,7	11,73-60,7
Е/А	1,5±1,1	0,3-4,6
DT, msec	211,8±69,7	116-377
IVRT, msec	75,5±17,1	53-116
Е/е'	13,1±4,5	6,8-23,7

Диастолна дисфункция



ЕхоКГ – ДК функция

Пациенти	N = 22	min/max
ДК, мм	25,5±5,1	15-34
Своб. стена, мм	7,3±1,4	6-10
ДП- площ, мм ²	19,3±4,3	11,7-25
TAPSE мм	17,9±2,8	10-21
s см/сек (ДК)	11,1±3,9	8-20

ЕхоКГ

Диастолна дисфункция	лека	Тежка
Пациенти (n)	10	10
Възраст, год.	60,0±7,5	59,5±5,7
АХ	2	3
Давност, год.	5,0±3,4	4,7±2,2
ЛК маса гр/м ²	196,1±56,6	287,1±36,7
Е/А	0,7±0,2	2,4±1,07
DT мсек	271,1±54,5	170,2±43,5
ср. Е/е'	9,6±2,4	16,9±3,1
ЛП обем мл/м ²	17,5± 3,9	46,9±18,2
ДП площ мм ²	14,3±2,3	21,6±2,2
ДК св. стена, мм	6,3±1,1	8,4±1,3

Изводи

- При всички изследвани пациенти се установява значително сърдечно увреждане с различна по степен диастолна дисфункция на ЛК.
- При всички пациенти с нормална ФИ е налице субклинична ЛК систолна дисфункция.
- Установява се значително увеличен обем на ЛП при тежката диастолна дисфункция.
- При всички пациенти има данни за ангажиране на ДК.

Изводи

- Висока честота на ритъмно-проводни нарушения – при около 60% от пациентите.
- Проявите на сърдечна недостатъчност се маскират от инвалидизирането на болните от ПНП.
- Перикарден излив се установява при 64% от пациентите.

Типични ЕхоКГ промени

- Задебелени стени на лява и дясна камера („концентрична хипертрофия“) с нормална или намалена кухина
- Повишена ехогенност на миокарда
- Диастолна дисфункция
- Нормална или леко намалена ФИ, често с тежко нарушена лонгитудинална систолна функция
- Дилатация на предсърдията с нарушена предсърдна контракция.
- Задебелени клапи
- Перикарден излив

ALOKA

UMBAL ALEXANDROVSKA
CARDIOLOGY CLINIC

: 54Y HR76

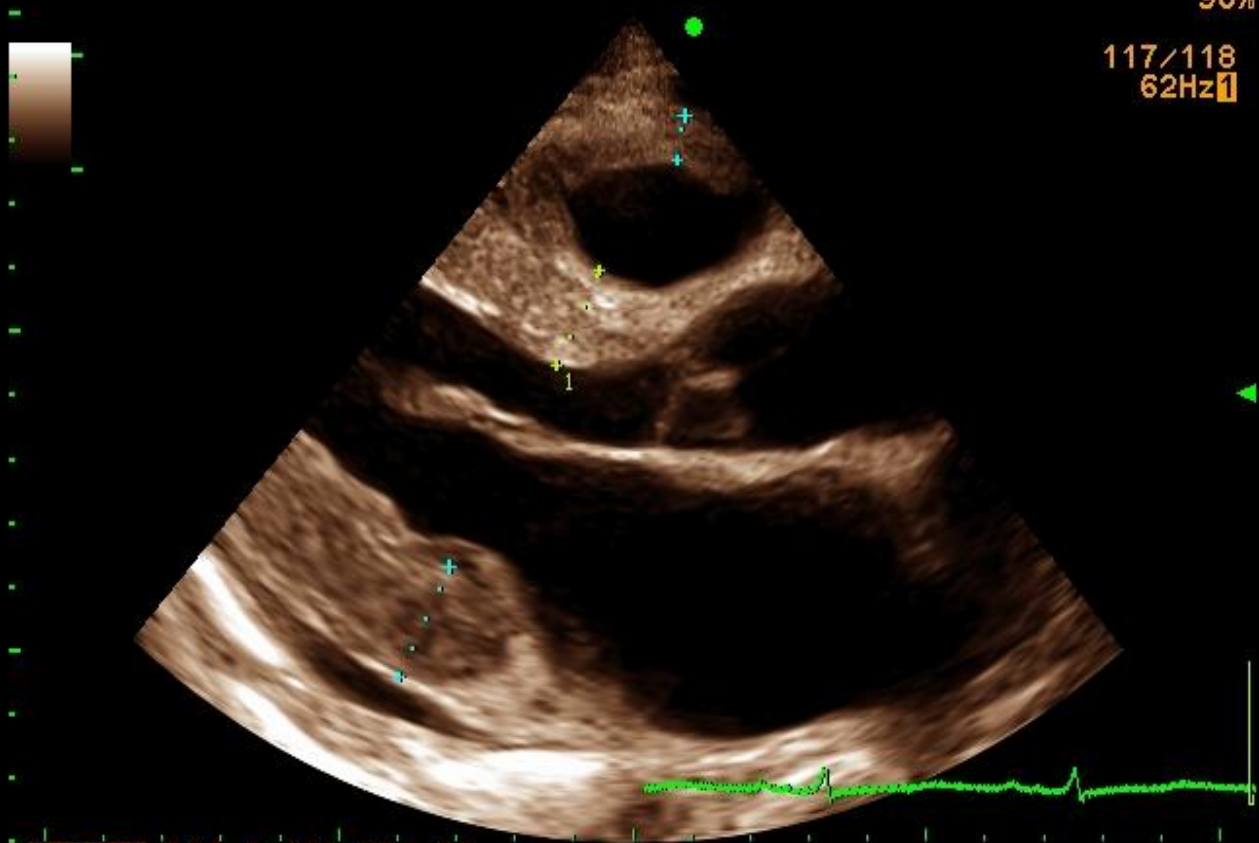
BSA: 18-07-'13

: 1.47m² 14:18:18

90%

117/118

62Hz



1.88MR R13.0 G78 C21 A2

1Dist: 17mm +Dist: 19mm

Mark start point.

AIP BbH

ALOKA

UMBAL ALEXANDROVSKA
CARDIOLOGY CLINIC

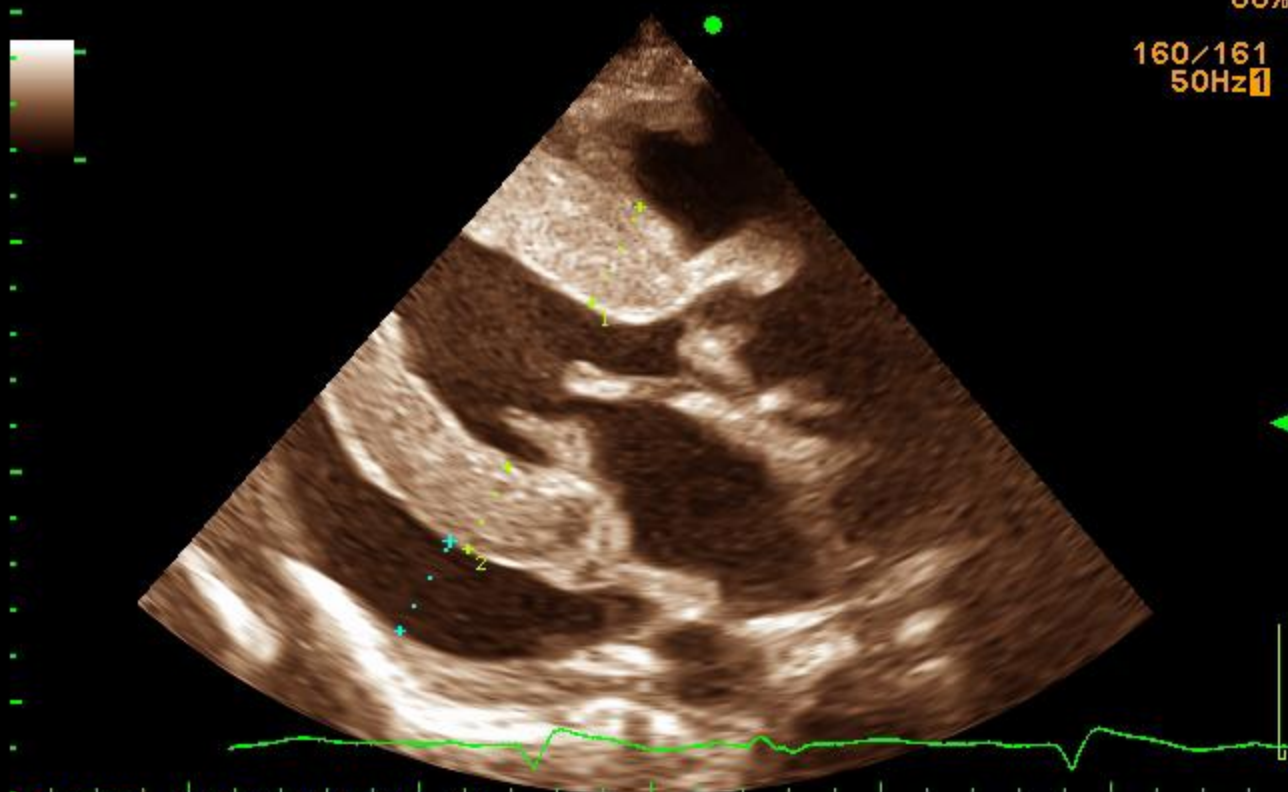
540044

V 4646

BSA: 27-02-'13
:F 1.60m² 12:19:58

88%

160/161
50Hz



1.88MR R17.0 G56 C21 A2

1Dist: 23mm 2Dist: 20mm +Dist: 22mm

1:CARDIAC 2011

Probe:52105

AIP BbH



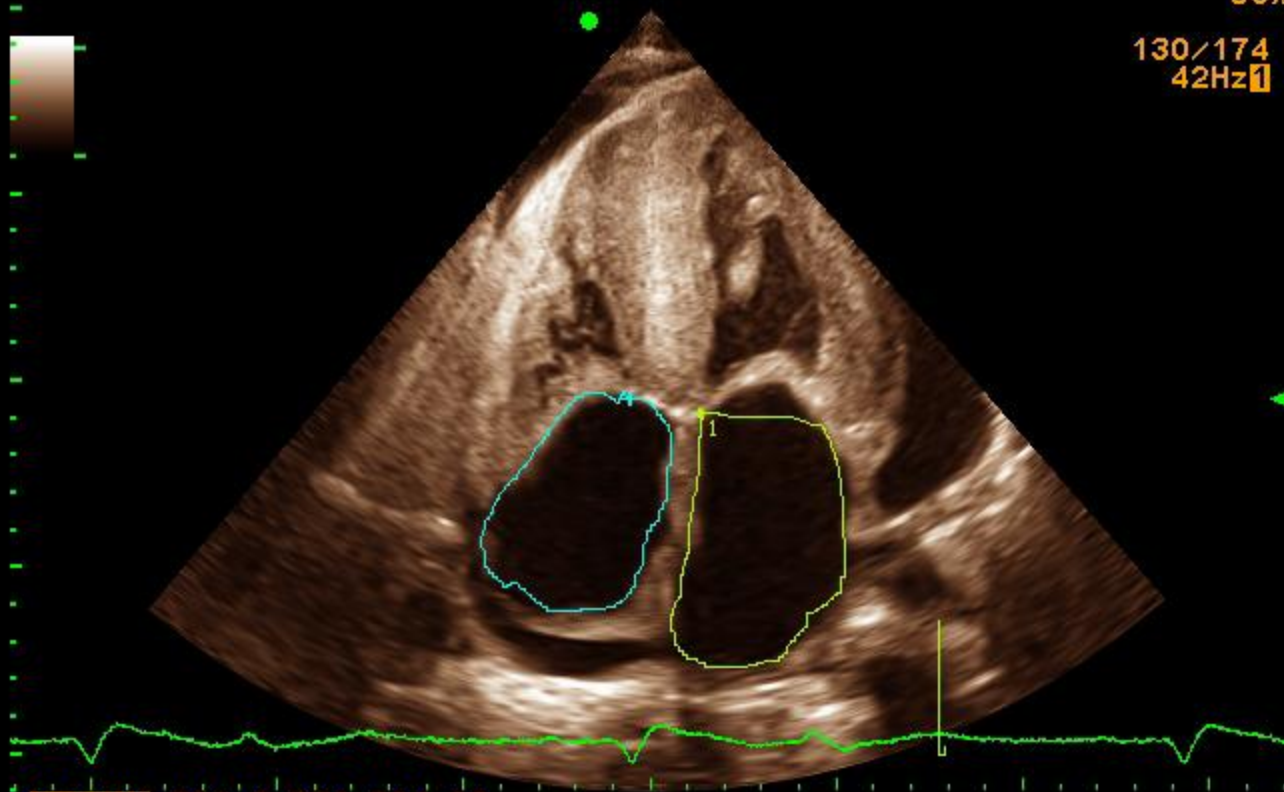
88%

134/137
50Hz

1.88MR R17.0 G63 C21 A2

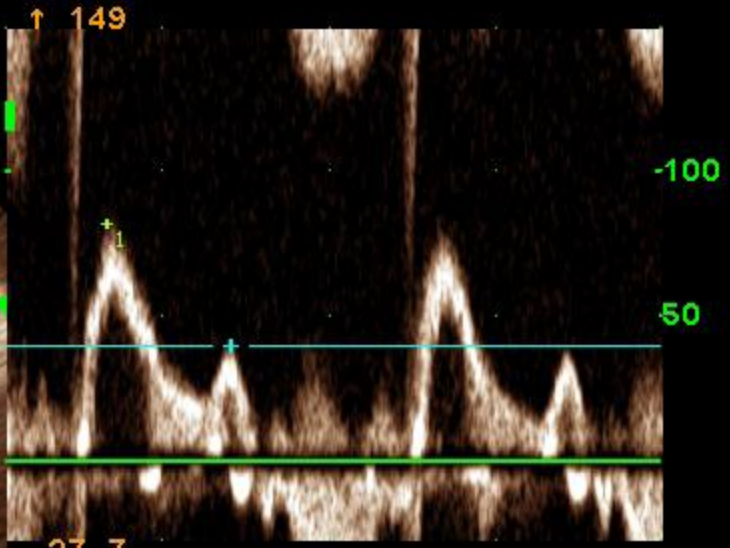
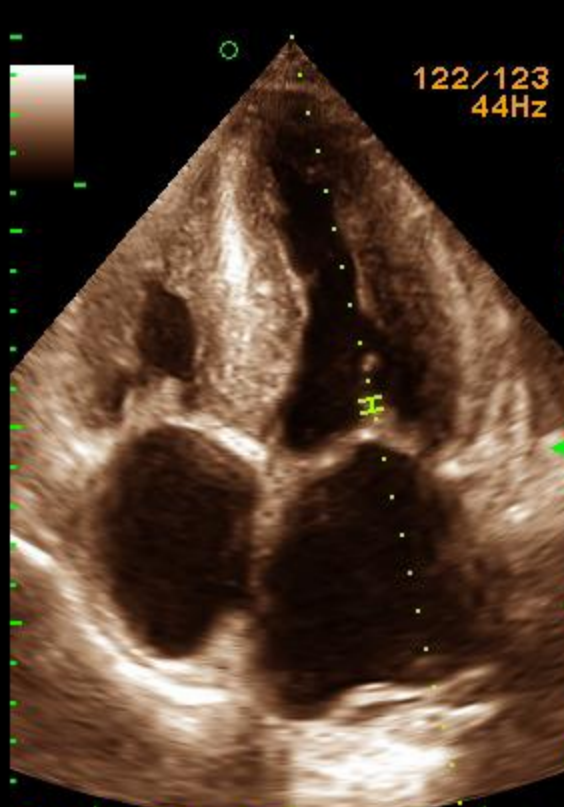
90%

130/174
42Hz



1.88MR R21.0 G71 C21 A2

1Area-T	Area:24.96cm ²	Circ: 209mm	2Area-T	Area:20.98cm ²	Circ: 189mm
---------	---------------------------	-------------	---------	---------------------------	-------------



1.88M 1D.VEL2 1 A2
v1: 0.82m/s
PG1: 2.7mmHg
+D.VEL2
v1: 0.39m/s
PG1: 0.6mmHg

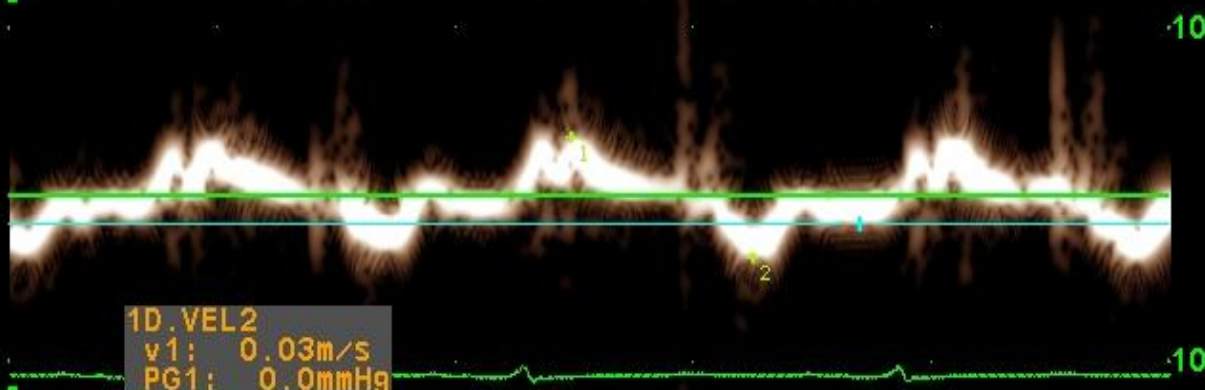
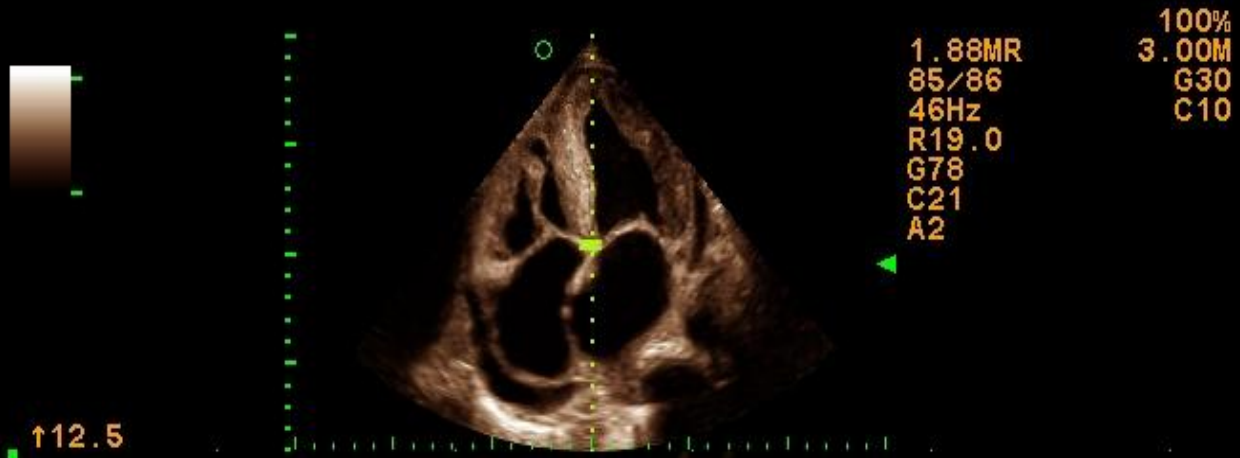
ALOKA

UMBAL ALEXANDROVSKA
CARDIOLOGY CLINIC

: 54Y HR76

BSA: 18-07-'13

: 1.47m² 14:11:12



1D.VEL2	v1: 0.03m/s
PG1: 0.0mmHg	
2D.VEL2	v1: 0.04m/s
PG1: 0.0mmHg	
3D.VEL2	v1: 0.02m/s
PG1: 0.0mmHg	

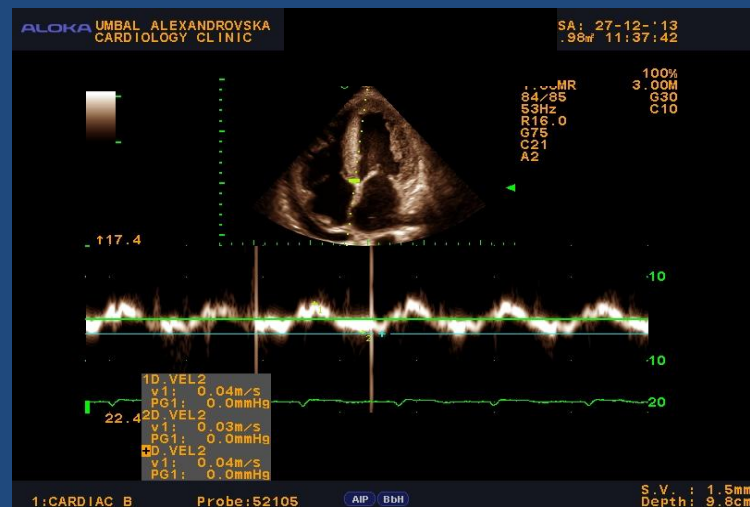
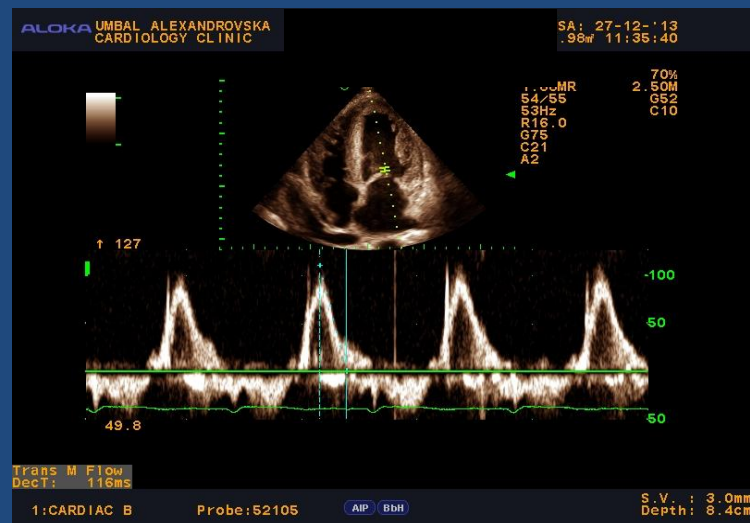
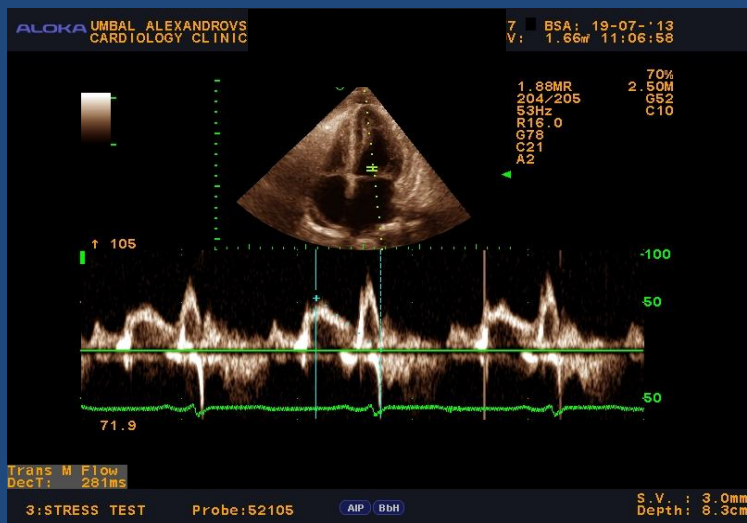
1: CARDIAC 2011

Probe: 52105

AIP BbH

S.V. : 3.0mm
Depth: 9.6cm

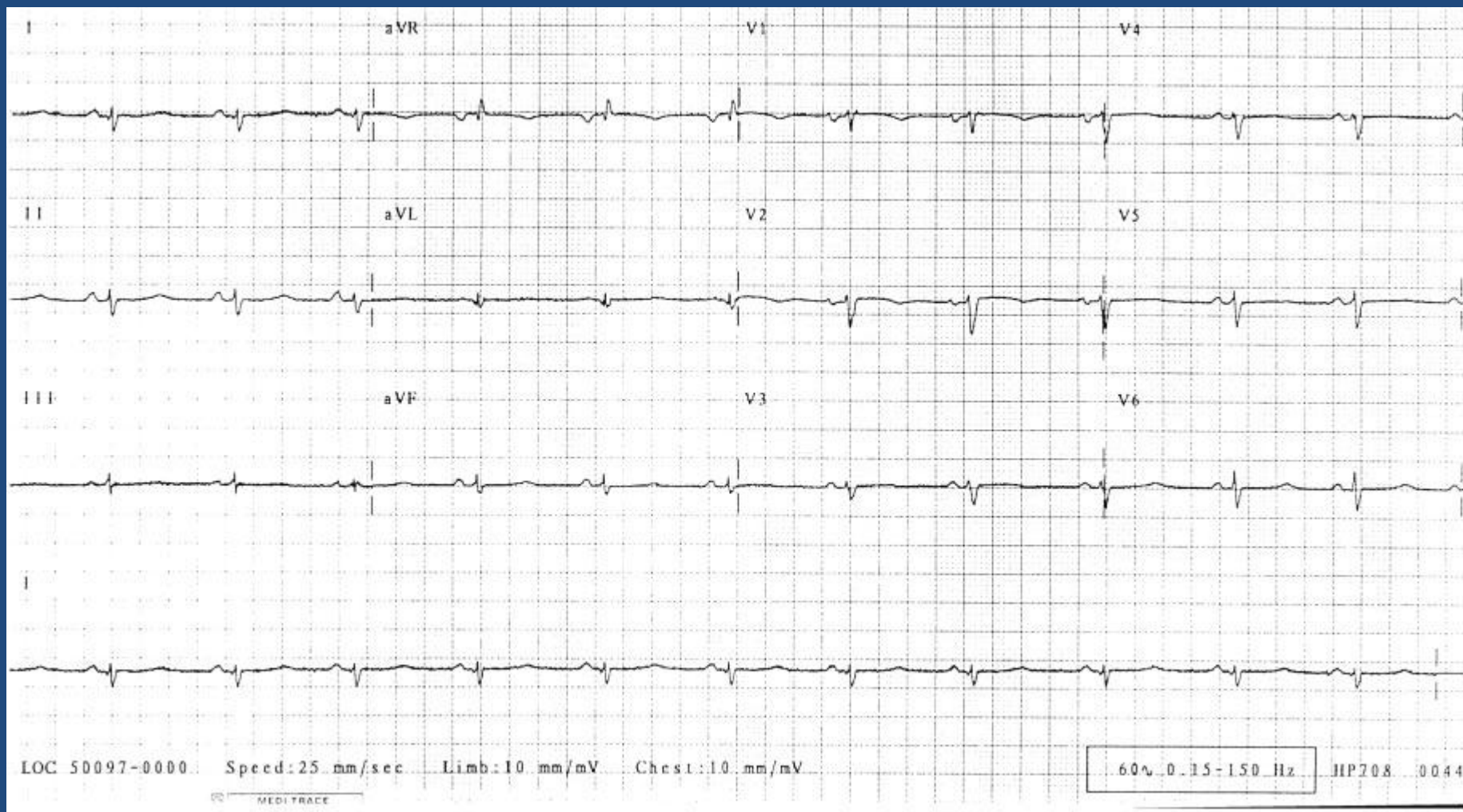
Водеща диастолна дисфункция - от нарушена релаксация до рестриктивен тип ЛК пълнене



ЕКГ

- Нисък волтаж
- Бедрен блок
- Патологична сърдечна ос
- Предсърдно мъждене
- Камерни аритмии
- А-V проводни нарушения и дисфункция на синусовия възел
- Псевдоинфарктен образ - патологичен Q зъбец

Нисък волтаж на ЕКГ



Диагноза

- Биопсия – абдоминална подкожна мастна тъкан, ректална лигавица, слюнчени жлези, ендомиокардна биопсия - конго червено (ябълково-зелено оцветяване)
- Имунохистохимично изследване – установяване вида на прекурсорния белтък
- **Молекулярно-генетичен анализ – основен диагностичен метод.**
- Генетичен скрининг на членове на семейството за наличие на носителство на генетичната мутация.

Диференциална диагноза

- **Сенилна системна амилоидоза (SSA)** - „див“ тип **ATTR**. Мъже след 65-70 год. Диагнозата се поставя с ендомиокардна биопсия и липса на генетичен дефект.
- **Леко-верижна амилоидоза (AL)** - патологичен синтез на леки вериги от моноклонални антитела. Лоша прогноза с възможен летален изход в рамките на 6 месеца от началото на симптоматиката. Диагноза – изследване на свободни леки вериги (free light chains).

Лечение

- Чернодробна трансплантация елиминира източника на мутантен транстиретин.
- Има ефект върху полиневропатията, но не може да спре прогресията на кардиомиопатията.
- Едновременна трансплантация на черен дроб и сърце.

Лечение

- Медикаменти, които **стабилизируют молекулата на транстиретина** и предотвратяват образуването на амилоид.
- Тафамидис е одобрен за употреба за забавяне развитието на полиневропатията в първи неврологичен стадий, в момента се провеждат клинични проучвания за ефекта върху кардиомиопатията.

Симптоматично лечение

- Диуретици, АСЕ инхибитори, АРБ – внимателно поради хипотония.
- СА антагонисти и дигоксин се свързват с амилоидните фибрили – натрупване и интоксикация.
- Бета блокери – ниски дози при тахикардия и аритмии.
- Електрокардиостимулатор.

Заклучение

- Първото за България задълбочено изследване на сърдечното засягане при пациенти с ATTR.
- Първите симптоми обикновено са от ПНС.
- Познаването на заболяването от кардиолози, невролози, гастроентеролози спомага за по-ранното поставяне на точна диагноза.
- Характерни ехокардиографски промени в съчетание с ЕКГ промени могат да бъдат диагностични.