

# СЪРДЕЧНА АМИЛОИДОЗА

М. Господинова, дм  
К-ка по Кардиология, УМБАЛ  
„Александровска“

# Амилоидоза

- Група заболявания, при които има абнормно натрупване на белтък (амилоид) в различни тъкани и органи, което води до нарушения в тяхната структура и функция.

# Класификация

- Клинична (историческа)
  - Системна и локализирана.
  - Първична, вторична, наследствена.
- Биохимична (съвременна)
  - AL
  - ATTR
  - AA
  - AANF etc.

# Най-чести видове амилоидоза, които водят до кардиомиопатия

- Придобита лековерижна амилоидоза (AL)
- Наследствена транстиретин-свързана амилоидоза (ATTR)
- „Див тип“ (non-hereditary) транстиретин-свързана амилоидоза (ATTRwt)- системна сенилна амилоидоза (SSA)

# Лековерижна амилоидоза(AL)

- Първична амилоидоза:  $\lambda/\kappa$  – 3:1
- Плазмноклетъчни дискразии (Мултиплен миелом, В-клетъчен лимфом, макроглобулинемия на Waldenstrom):  $\lambda/\kappa$  – 1:2
- 85% от новодиагностицираните случаи на амилоидоза
- Нефрозен синдром, сензо-моторна периферна НП, хепатомегалия, спленомегалия
- Бърза прогресия – 6 месеца – лоша прогноза

# Системна сенилна амилоидоза (SSA)

- Симптоми след 65 год. възраст, бавна прогресия, по-доброкачествено протичане.
- Значително по-честа при мъжете (почти 90%).
- Патоанатомични изследвания установяват wt TTR в сърцето и съдовете при 1 от 4 обдуцирани над 80 год. възраст.
- Изключително сърдечно засягане.

# ATTR

- ATTR (FAP) е рядко заболяване, което се причинява от мутация в транстиретиновия ген.
- Засяга предимно периферните нерви (периферна и автономна полиневропатия), и сърцето (кардиомиопатия).
- Carpal tunnel синдром.
- Рядко засяга бъбреците.

# ATTR

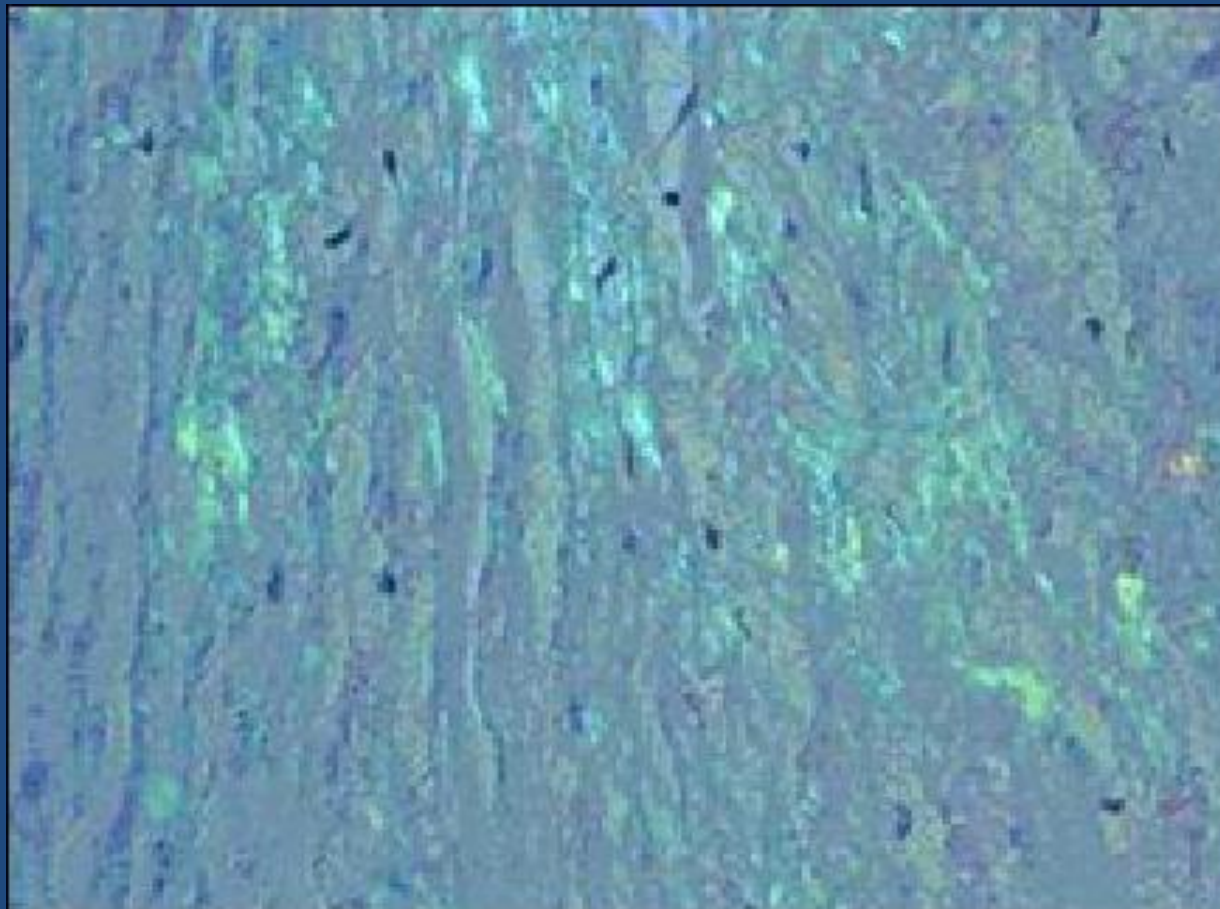
- Периферна сензо-моторна полиневропатия – най-честа начална проява, но не е задължително.
- Автономна невропатия – ортостатична хипотония, запек, редуващ се с диария, еректилна дисфункция, задръжка на урина и инконтиненция.
- Проявите от стомашно-чревния тракт водят до загуба на телесно тегло, дори до кахексия.
- Относително бърза прогресия – 10 год (3-15г).



# Диагноза

- Биопсия – абдоминална подкожна мастна тъкан, ректална лигавица, слюнчени жлези, ендомиокардна биопсия.
- Конго червено (ябълково-зелено оцветяване)
- Имунохистохимично изследване – установяване вида на прекурсорния белтък

# Препарат оцветен с Конго червено



# Диагноза

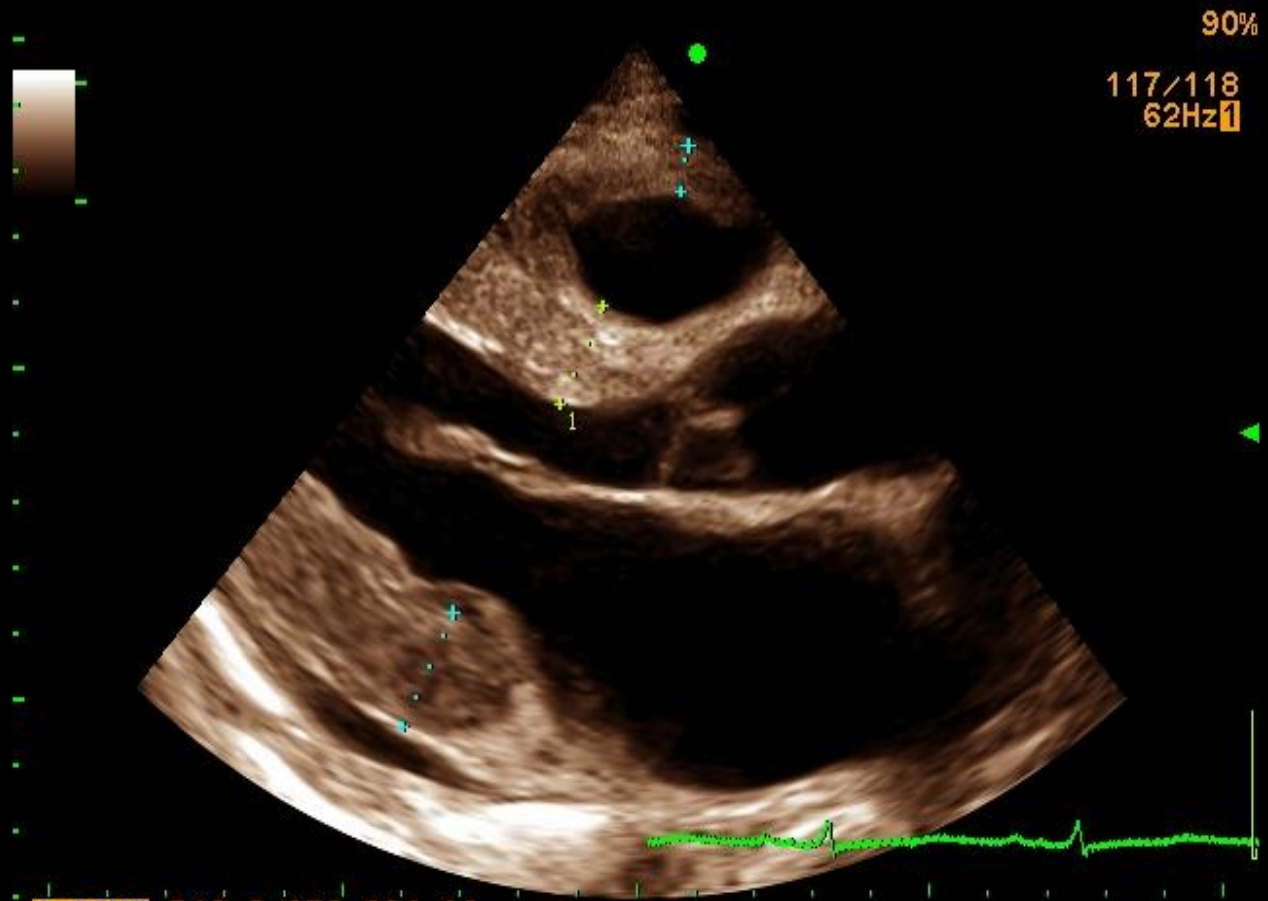
- AL – изследване на свободни леки вериги в серума (free light chains – lambda, kappa)
- Наследствена ATTR – генетично изследване
- Сенилна ATTR – ендомиокардна биопсия+ негативно генетично изследване
- Образни изследвания – ЕхоКГ, МРТ, 99mTc-DPD сцинтиграфия

# Амилоидна кардиомиопатия

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

# Ехокардиография

- 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 и междупредсърден септум
- Перикарден излив



1.88MR R13.0 G78 C21 A2

1Dist: 17mm +Dist: 19mm

Mark start point.

AIP BbH

ALOKA

UMBAL ALEXANDROVSKA  
CARDIOLOGY CLINIC

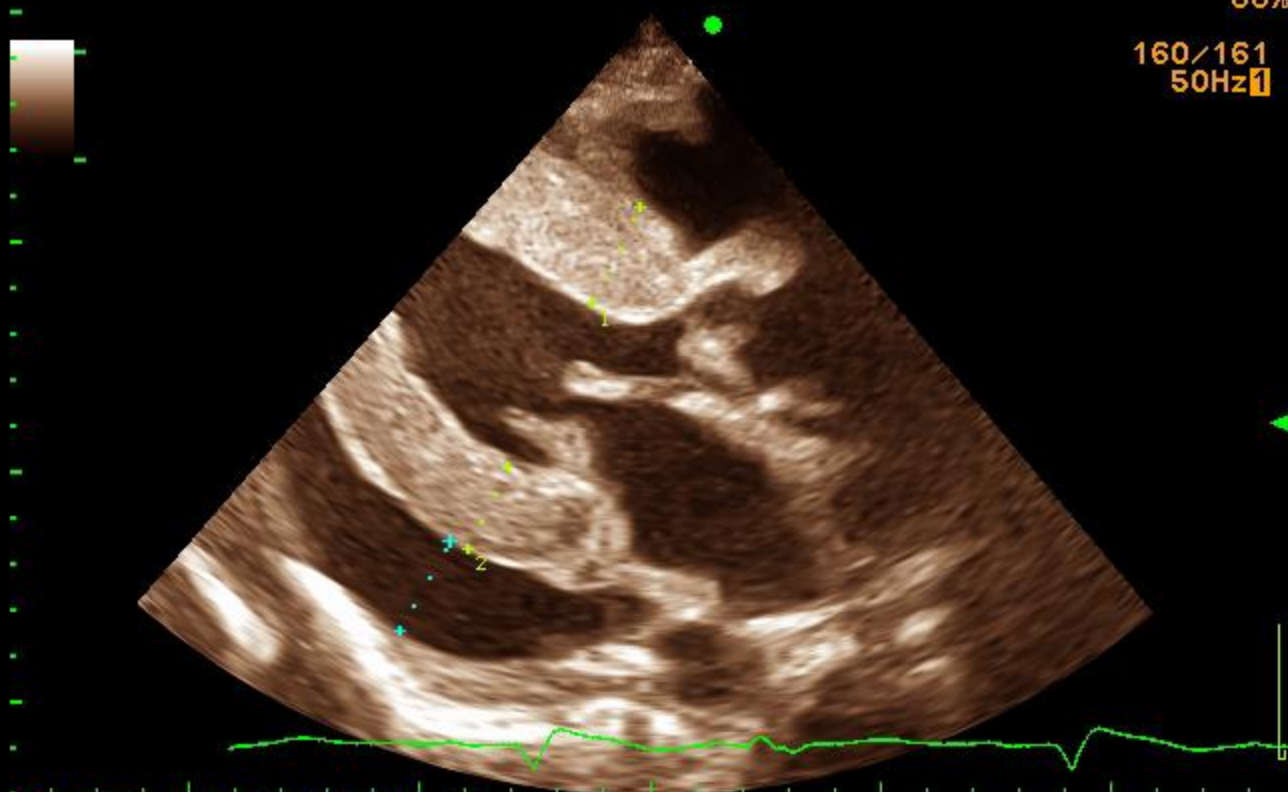
540044

V 4646

BSA: 27-02-'13  
:F 1.60m<sup>2</sup> 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

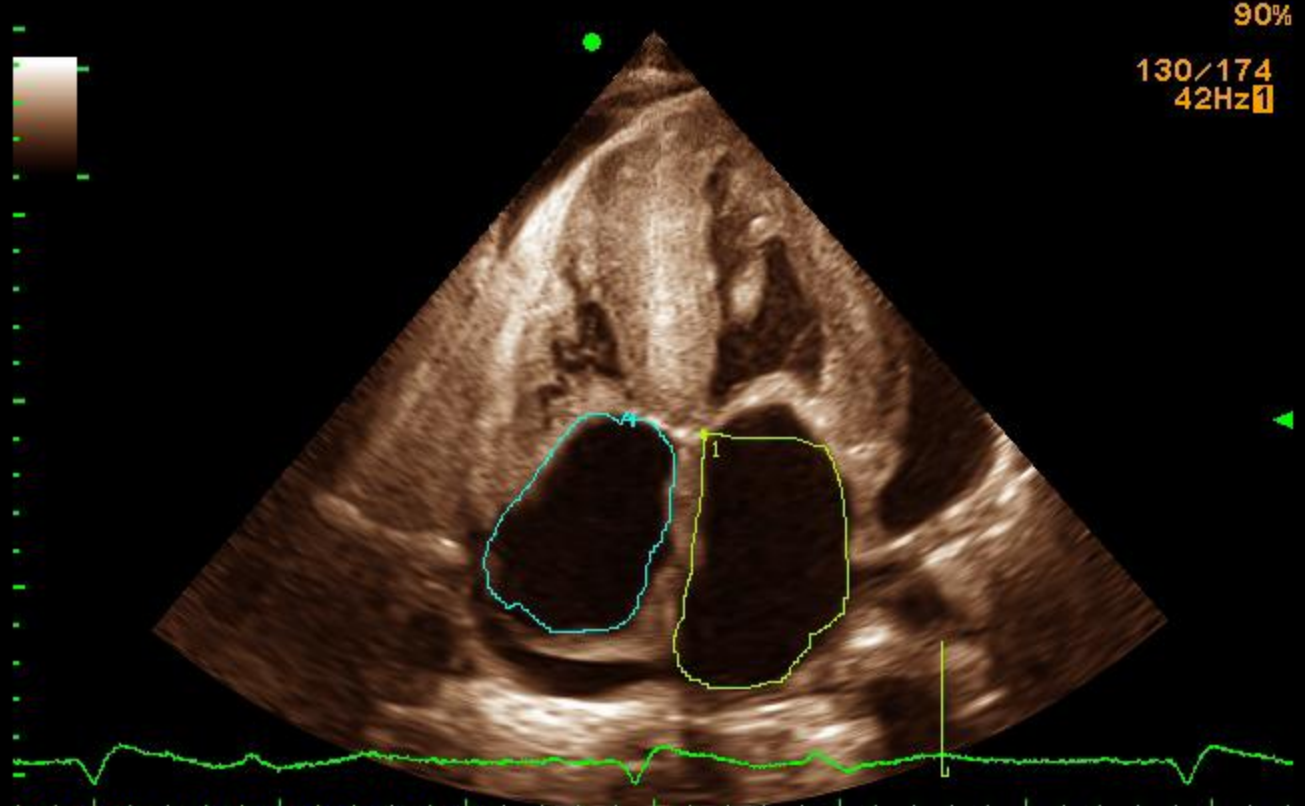


88%

134/137  
50Hz

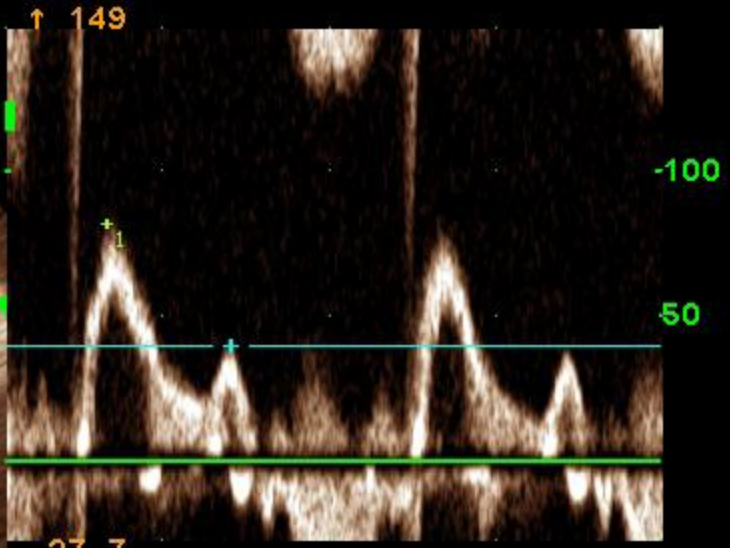
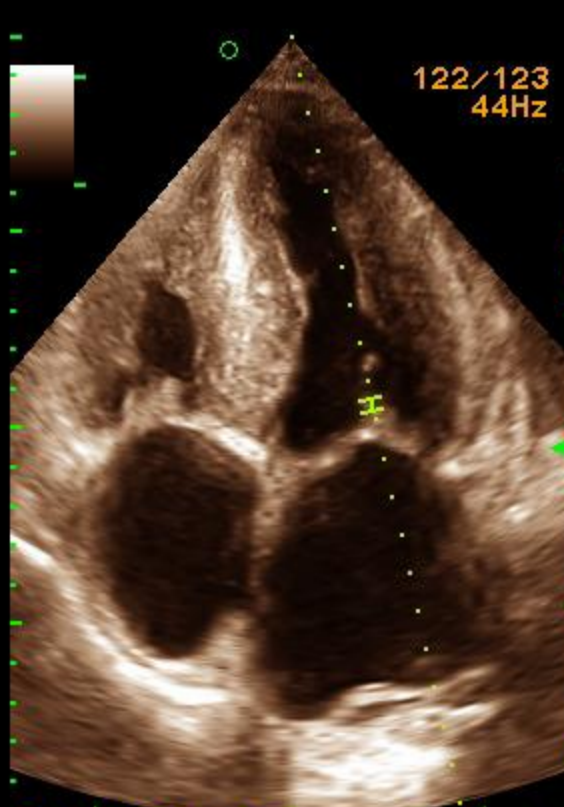
1.88MR R17.0 G63 C21 A2



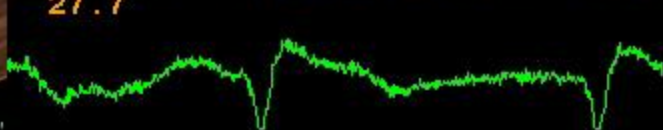


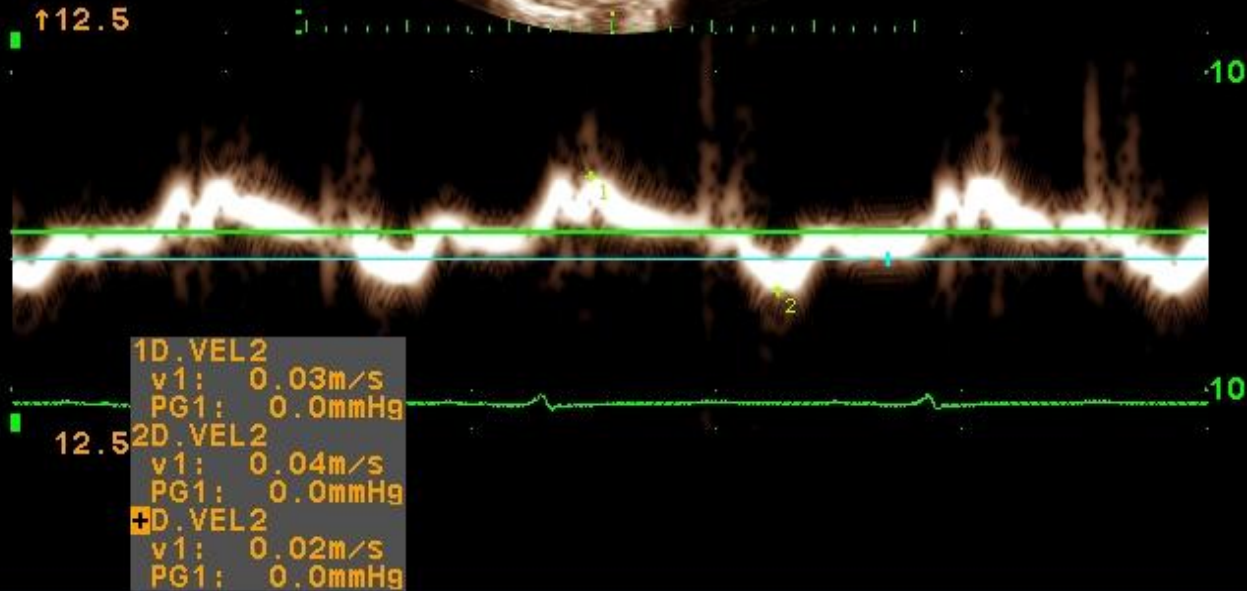
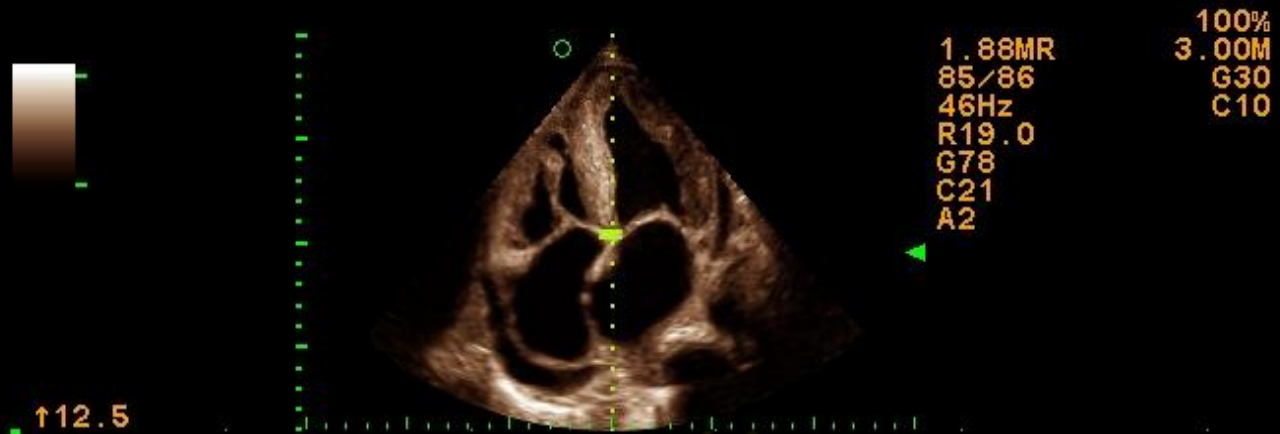
1.88MR R21.0 G71 C21 A2

1Area-T	+	Area-T
Area:24.96cm <sup>2</sup>	Circ: 209mm	Area:20.98cm <sup>2</sup> Circ: 189mm



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

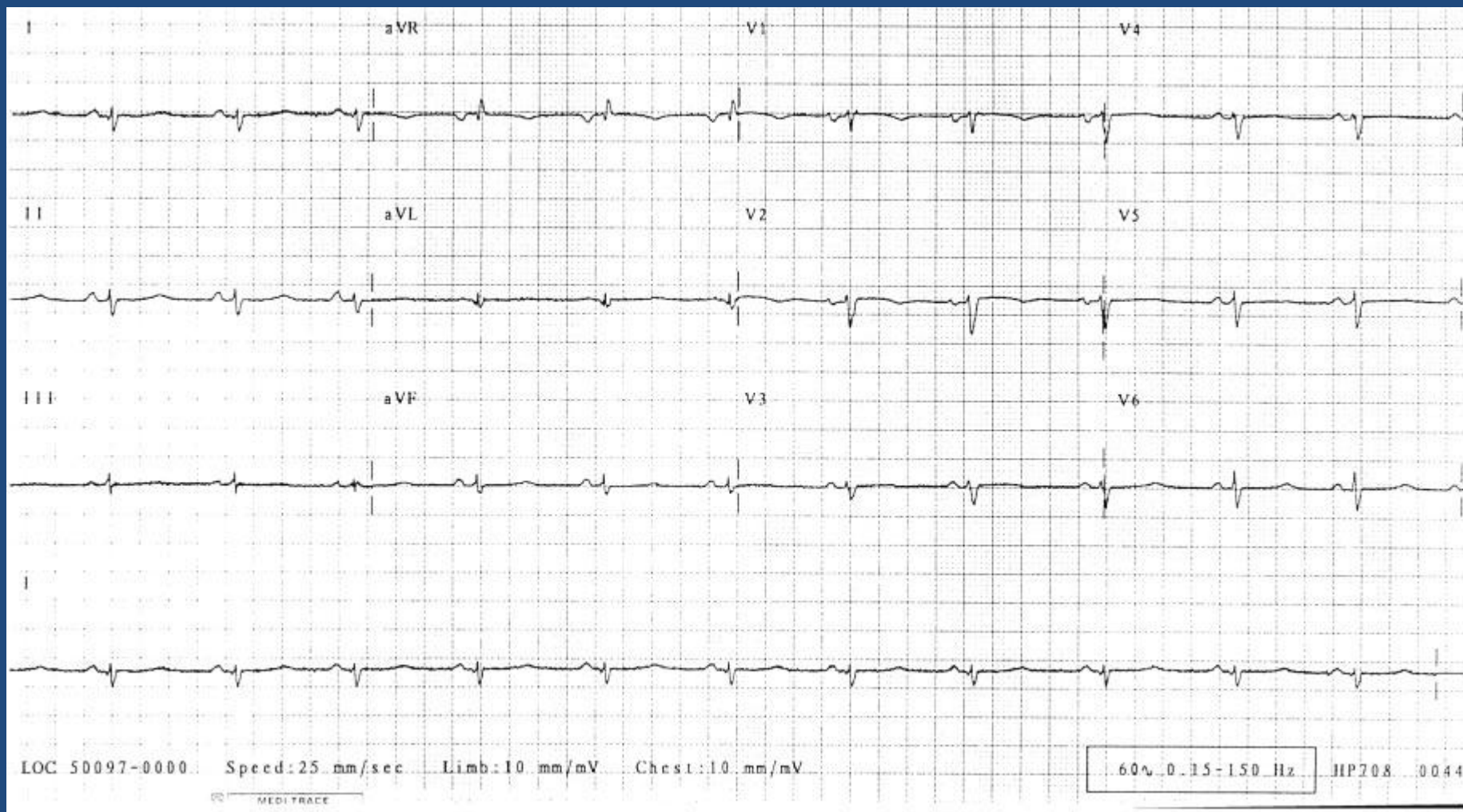




# ЕКГ

- 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



# Лечение

- AL – химиотерапия
- Наследствена ATTR
- ✓ Чернодробна трансплантация – не забавя прогресията на КМП
- ✓ Чернодробна + сърдечна трансплантация
- ✓ Медикаменти, които стабилизират молекулата на транстиретина. На този етап няма доказателства, че забавят развитието на КМП – провеждат се клинични проучвания.
- SSA
- ✓ Сърдечна трансплантация?, проучват се стабилизатори на транстиретина

# Симптоматично лечение

- Диуретици, ACE инхибитори и АРБ – предпазливо - често съпътстващата **тежка хипотония** в резултат на ниския сърдечен дебит в комбинация с дисфункция на автономната нервна система и хиповолемия (диария).
- **Дигиталисовите препарати (внимателно)** и **Са антагонисти** се свързват с амилоидните фибрили - повишено натрупване и интоксикация

# Симптоматично лечение

- **Бета-блокери** могат да се използват внимателно при тахикардия и аритмии.
- **Антикоагуланти** при предсърдно мъждене.
- **ЕКС** при показания.
- **Антиаритмичните медикаменти и ICD** не подобряват преживяемостта и рядко предотвратяват внезапната сърдечна смърт, тъй като най-често тя настъпва в резултат на електро-механична дисоциация.



# ATTR

- Заболяването все още е известно с предимно неврологичните си прояви – ФАП.
- Сърдечното засягане остава често неразпознато.

# Сърдечно засягане при пациенти с наследствена транстиретин-свързана амилоидоза в България

М. Господинова, С. Сарафов, В. Гергелчева, А. Киров, Т. Тодоров, А. Тодорова, И. Търнев, С. Денчев

Клиника по кардиология, КВБ, УМБАЛ „Александровска“  
Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска“  
Генетична лаборатория „Геника“

# Цел

- Да се установи наличието и вида на сърдечното засягане при пациенти с ATTR в България.

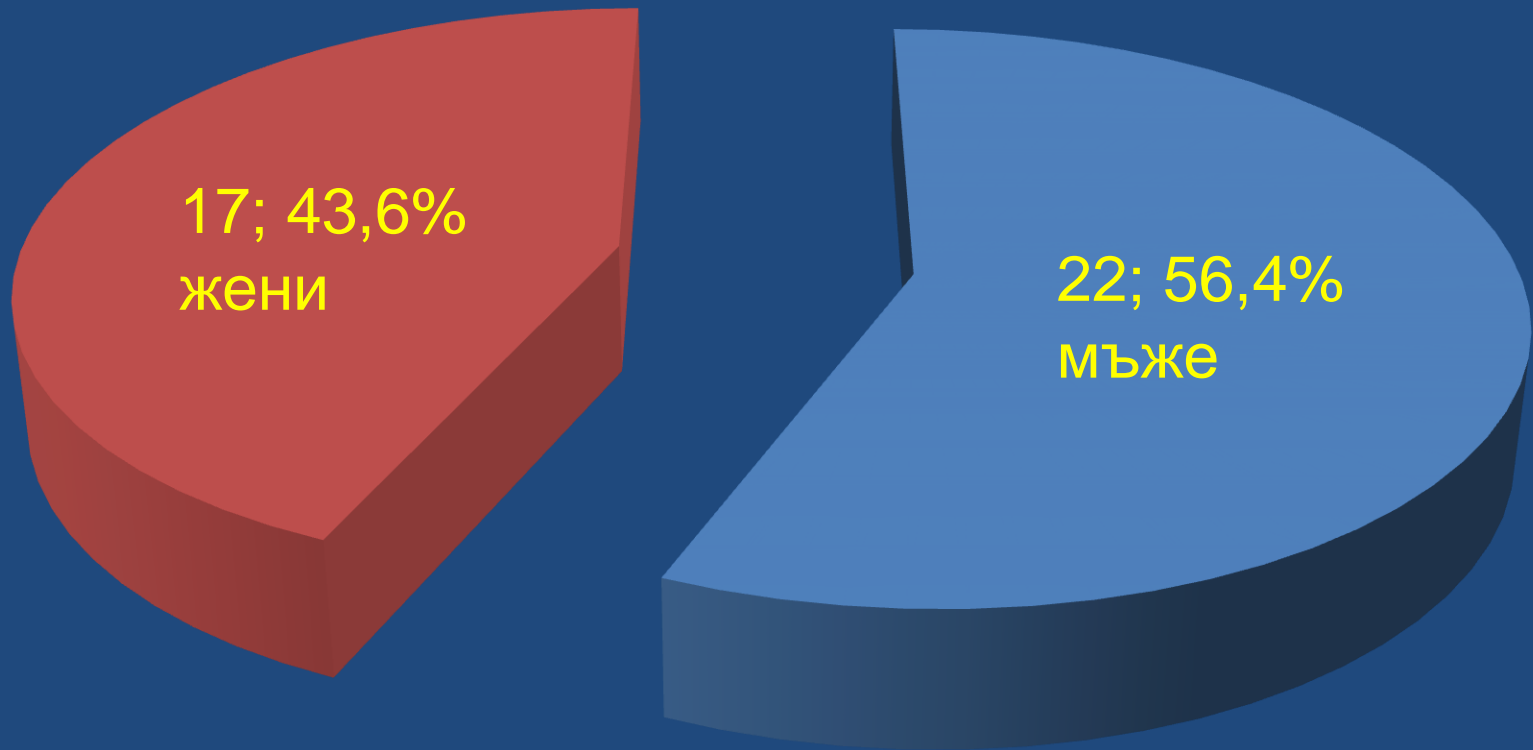
# Пациенти

- **39 пациенти** (22 мъже и 17 жени), на средна възраст  $59,4 \pm 6,7$  години (42-72г).
- При всички пациенти диагнозата е потвърдена с молекулярно-генетичен анализ и е установена съответната мутация.
- **18 носители**
- **20 контроли**

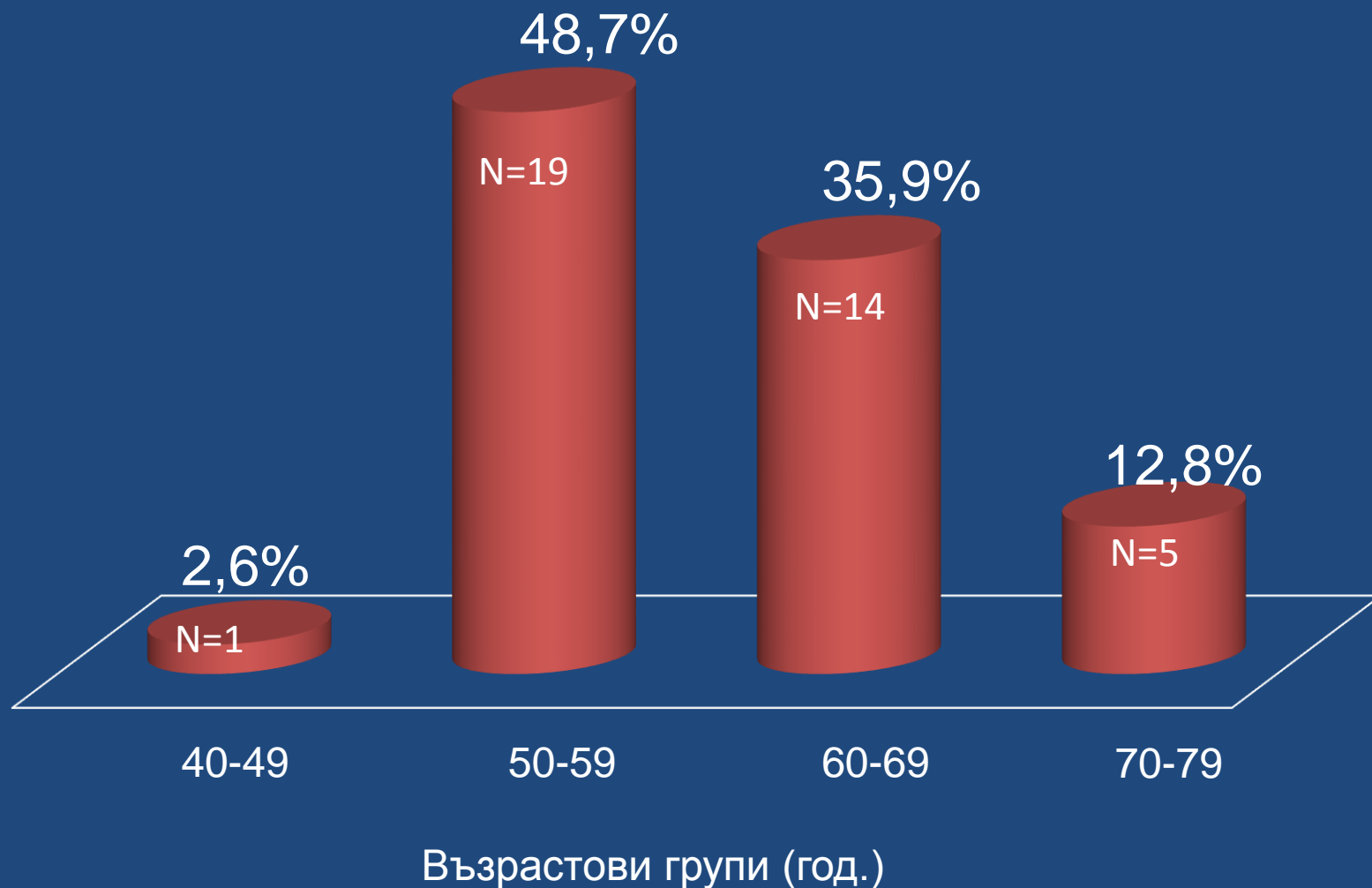
# Методи

- Анамнеза и физикален статус
- 12-канална ЕКГ
- Ехокардиография – М-mode, 2D, PW, CW, TDI, Speckle tracking

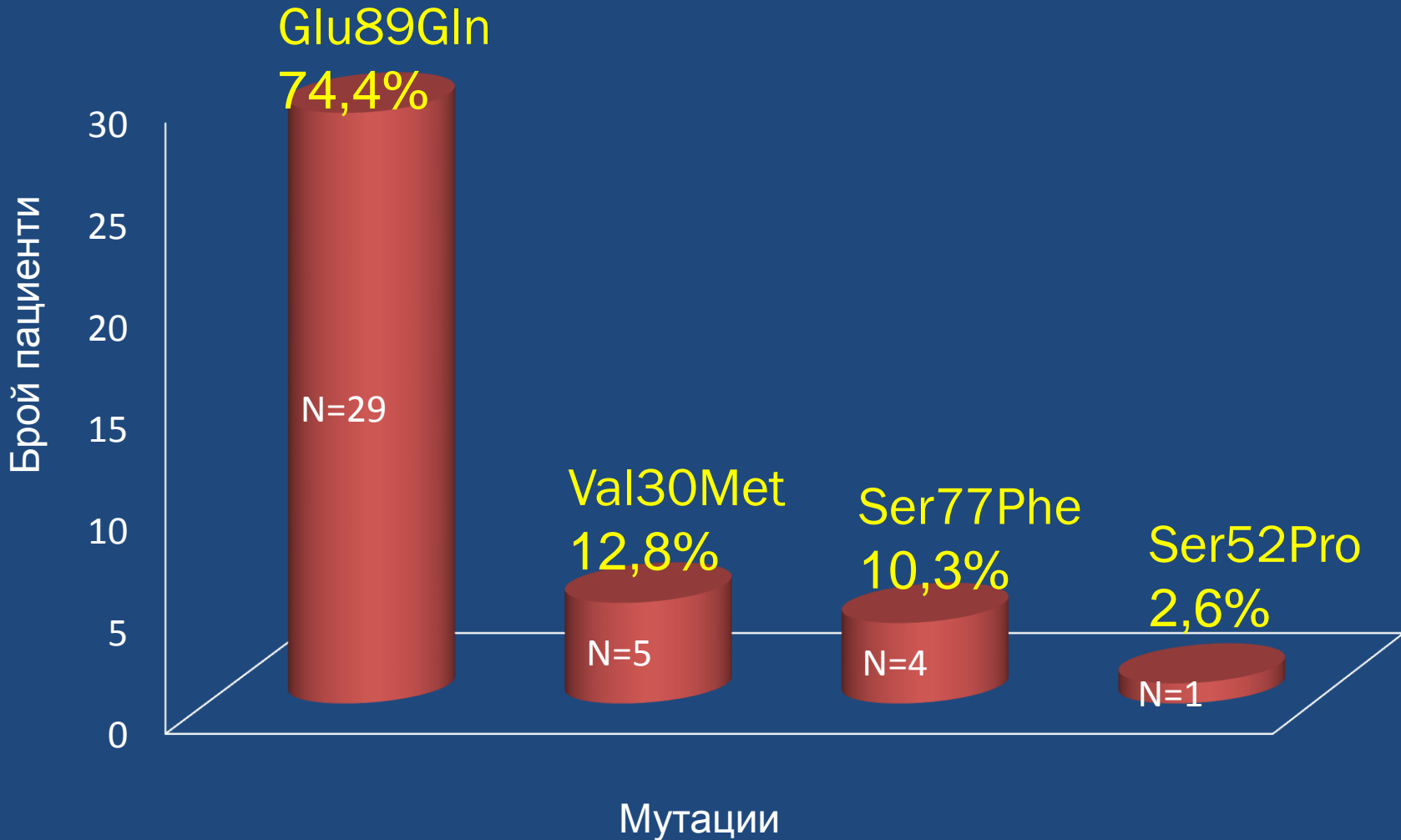
# Пациенти



# Пациенти



# Мутации





# Демографски и клинични данни

Пациенти	N = 39	min/max
Възраст, год	59,4±6,7	42 -72
мъж/жена	22/17	
BSA м <sup>2</sup>	1,8±0,2	1,38-2,07
BMI kg/m <sup>2</sup>	22,7±3,5	17 – 29,7
АХ	11	
ИБС	1	
NYHA class III	11	
СЧ уд/мин	80,05±17,6	45-102
САН mmHg	110,68±29,61	80/170
ДАН mmHg	72,05±18,04	60/110

# ЕКГ промени

ЕКГ промени	N пациенти	%
Патологична ЕКГ	37	94,9
Нисък волтаж в периф. отв.	14	35,9
Предсърдно мъждене - хронично	3	7,7
Ритъм от кардиостимулатор	3	7,7
A-V блок I степен	13	33,3
A-V блок II степен	1	2,6
ЛПХБ	10	25,6
ЛББ	3	7,7
ДББ	3	7,7
Псевдоинфарктен образ	9	23,1

# ЕхоКГ – систолна функция

Пациенти	N = 39	min/max
ТДРЛК, мм	46,3±5,6	37-62
ТСРЛК, мм	32,2±6,0	22-51
ФС %	30,7±8,1	13-43
ТДО, мл	96,2±31,7	71-204
ТСО, мл	38,3±22,2	24-138
ФИ %	59,5±10,4	29-70
s вълна септ., см/сек	5,61±1,9	2-8
s вълна лат., см/сек	5,9±1,9	3-9

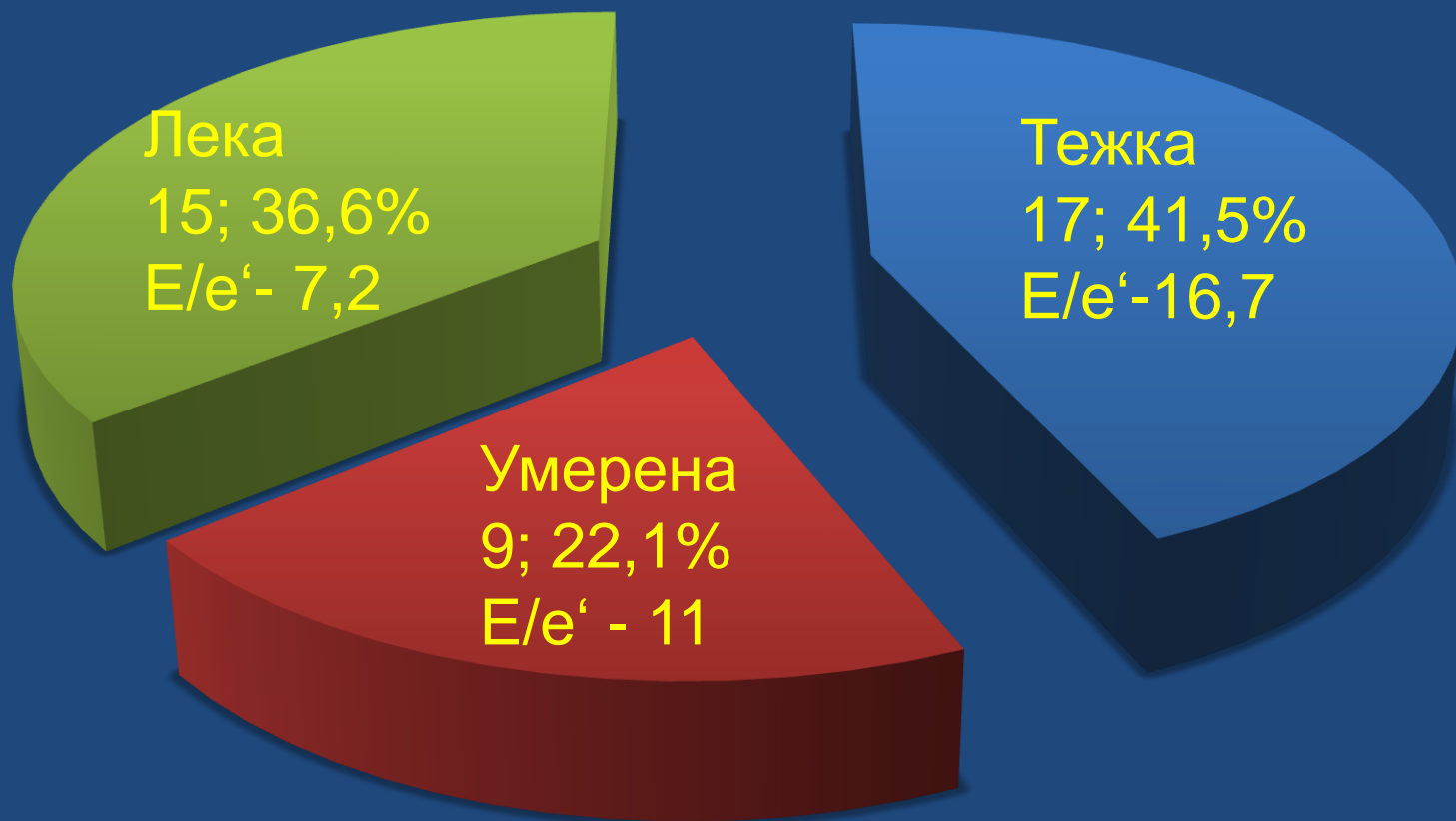
# Фракция на изтласкване



# ЕхоКГ – диастолна функция

Пациенти	N = 39	min/max
Септум <sup>†</sup> , мм	18,1±3,6	13-24
ЗСЛК <sup>†</sup> , мм	17,2±2,7	13-24
ЛК маса, гр/м <sup>2</sup>	226,5±73,1	119-346
ЛП – диаметър, мм	41,05±6,12	30-50
ЛП – обем, мл/м <sup>2</sup>	38,1±16,8	11,7-60,7
E/A	1,31±1,0	0,34-4,58
DT, msec	205,4±70,6	116-377
IVRT, msec	72,1±23,6	53-116
E/e'	13,11±4,45	6,79-23,67

# ЛК диастолна дисфункция



# ЕхоКГ – ДК функция

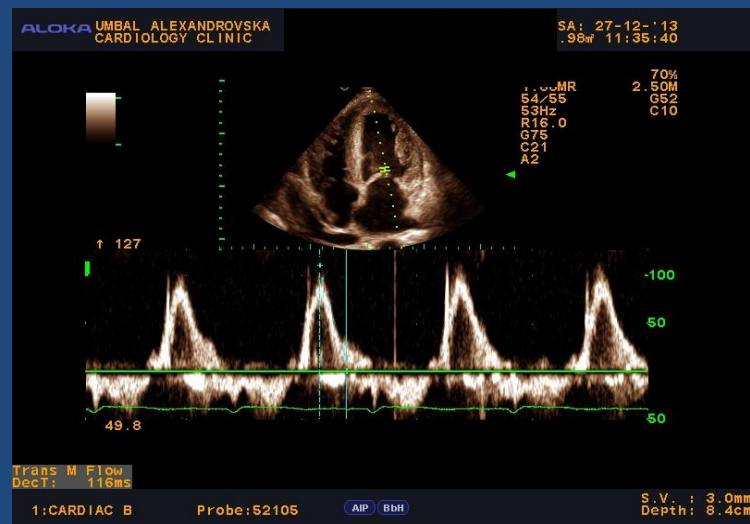
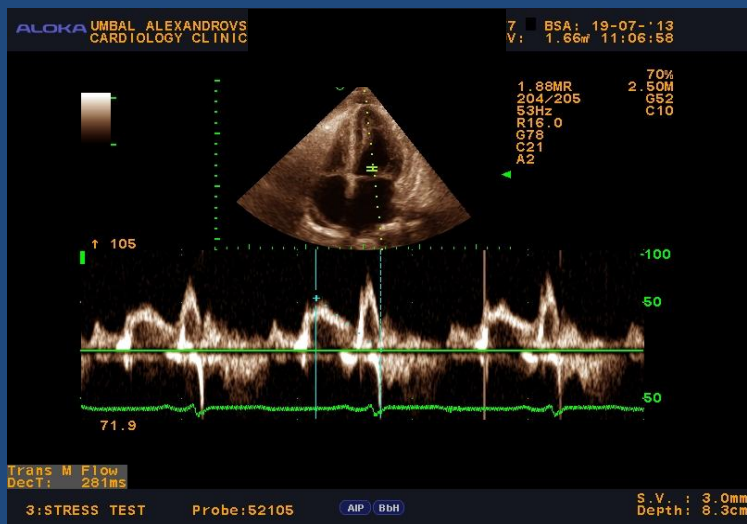
Пациенти	N = 39	min/max
ДК, мм	25,6±4,4	15-34
Своб. стена, мм	8,1±1,1	6-10
ДП- площ, мм <sup>2</sup>	19,6±3,9	11,7-25
ТАРСЕ мм	17,7±3,7	10-21
s см/сек (ДК)	10,5±3,7	3-20

# Основни клинични и ехокардиографски показатели според тежестта на диастолната дисфункция

Диастолна дисфункция	лека	умерена	тежка
Пациенти (n)	15	9	17
Възраст, год.	58,4±7,3	59,0±4,9	59,1±5,7
Давност, год.	5,0±3,6	4,5±2,7	5,0±2,3
Септум	15,9±2,5	17,5±2,1	20,0±3,3
ЛК маса гр/м <sup>2</sup>	206,9±56,6	201,3±38,5	288,8±33,6
Е/А	0,7±0,2	1,2±0,4	2,3±1,1
ср. Е/е'	7,2±2,1	11,0±1,8	16,7±3,0
ЛП обем мл/м <sup>2</sup>	26,8± 3,9	41,9±7.7	46,4±17,1
ФИ %	62,3±5,2	56,5±12,8	56,3±11,1
s ср см/сек	6,8±1,4	6,1±2,1	4,9±1,8
ДП площ мм <sup>2</sup>	16,6±4,2	20,0±3,3	22,1±2,3
ДК св. стена, мм	6,6±1,0	6,8±2,2	8,9±3,3

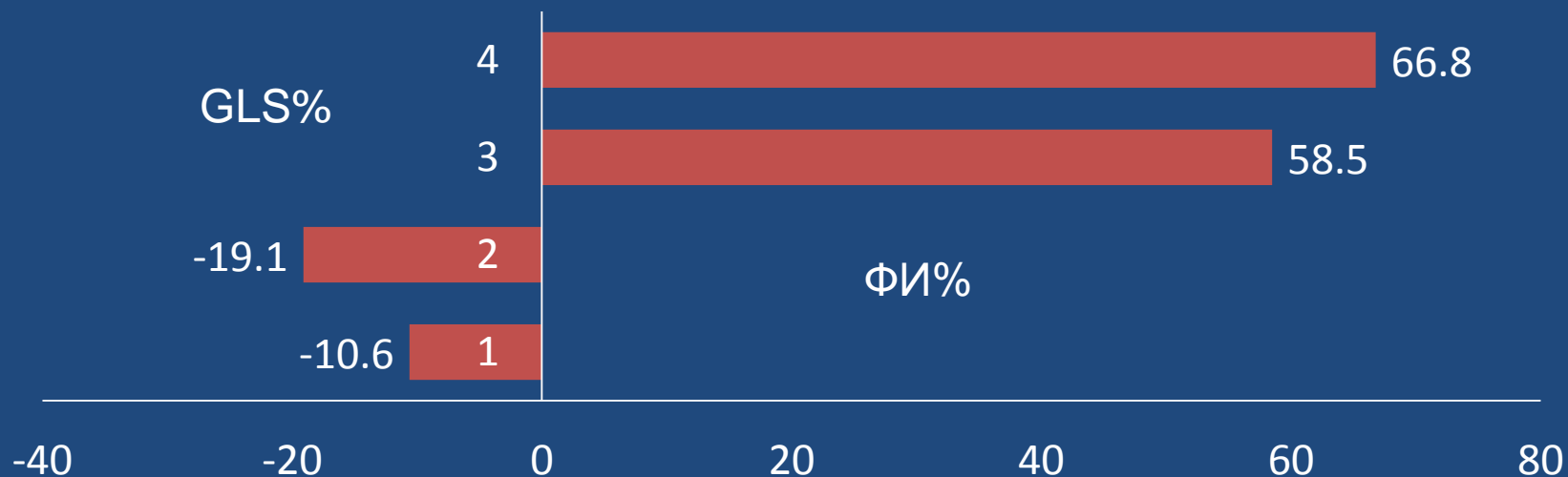


# Водеща диастолна дисфункция - от нарушена релаксация до рестриктивен тип ЛК пълнене



# Глобален лонгитудинален стрейн/ФИ

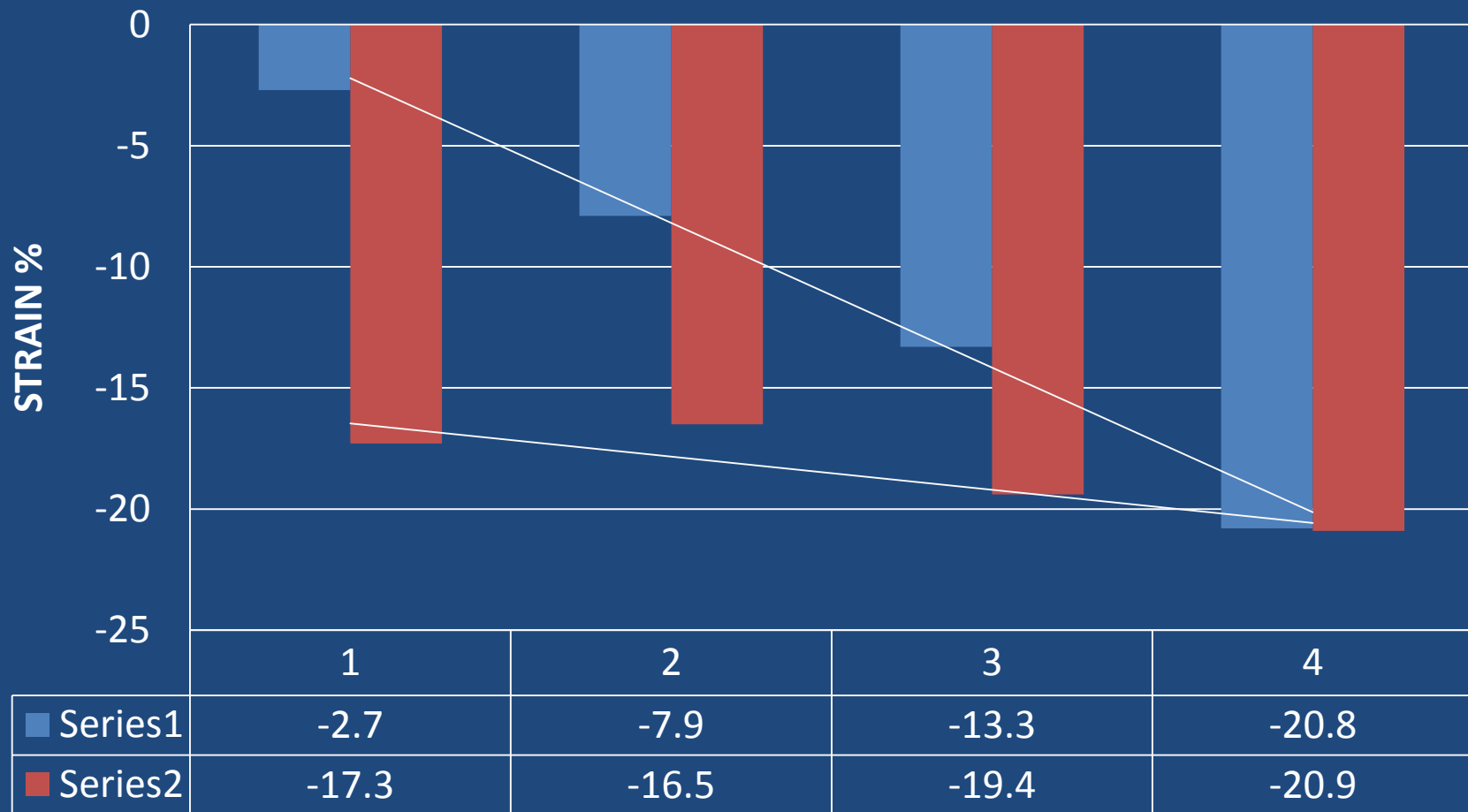
	Пациенти n=32	Контроли n=20	P value
Глобален лонгитуднален стрейн %	-10,6±3,5	-19,1±2,6	p<0,0001
ФИ %	58,5±6,9	66,8±5,42	p<0,0001



# Сегментен лонгитудинален стрейн

Segments		Patients n 32	Controls n 20
Basal	Anterior septum	-2,2	-22,5
	Anterior	-3,2	-24,5
	Antero-lateral	-5,3	-22,5
	Inferior lateral	--2,1	-29,3
	Inferior	-4,1	-27,1
	Inferior septum	-2,3	-24,8
Mid	Anterior septum	-9,6	-18,8
	Anterior	-7,3	-28,9
	Antero-lateral	-7,7	-21,6
	Inferior lateral	-8,2	-23,1
	Inferior	-6,8	-22,7
	Inferior septum	-7,8	-19,5
Apical	Septum	-17,8	-21,6
	Anterior	-13,3	-19,1
	Lateral	-13,7	-17,7
	Inferior	-15,8	-24,1
Distal apex		-20,8	-20,9

# Градиент на сегментния лонгитудинален стрейн от базата към върха





# Изводи

- Задебеляване на ЛК и ДК при всички изследвани пациенти.
- Различна по тежест ЛК диастолическа дисфункция при всички изследвани пациенти – от нарушена релаксация до рестриктивен тип ЛК пълнене.
- Намалена ФИ при 17,9% от изследваните пациенти.

# Изводи

- Значително нарушена ЛК лонгитудинална систолна функция при всички изследвани пациенти – намалени систолни скорости на пръстена на митралната клапа и намален глобален лонгитудинален стрейн.
- Значително по-нисък регионален лонгитудинален стрейн в базалните сегменти на ЛК в сравнение с върховите сегменти.

# Изводи

- Симптоматична сърдечна недостатъчност при 46,2%
- Висока честота на ритъмно-проводни нарушения при около 60% от пациентите.
- Перикарден излив при 33,3% от пациентите.



# Заключение

- Наличие на промени в ЕКГ (нисък волтаж, А-V блок, ЛПХБ, патологичен Q зъбец и др.) в комбинация с ЛК и ДК „хипертрофия“, диастолна дисфункция, намалени тъканни миокардни скорости и GLS насочват към сърдечна амилоидоза .
- Наличие на градиент на LS от основата към върха спомага за диференциална диагноза с други видове хипертрофия.

# Заключение

- Когато са налице периферна и автономна невропатия и симптоми от ГИТ вероятно се касае за ATTR.
- Необходима е екипна работа на кардиолози, невролози, гастроентеролози, генетици и др. специалисти.
- Това е **първото за България** изследване на сърдечното засягане при пациенти с ATTR.