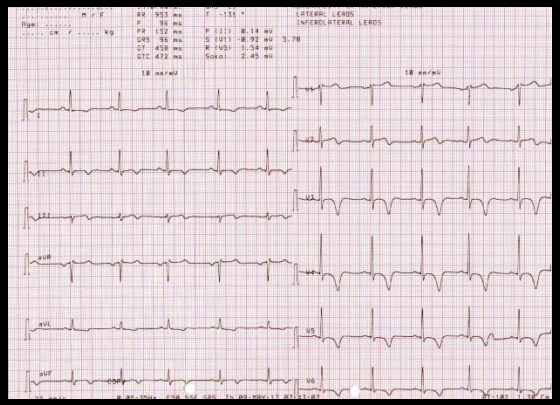
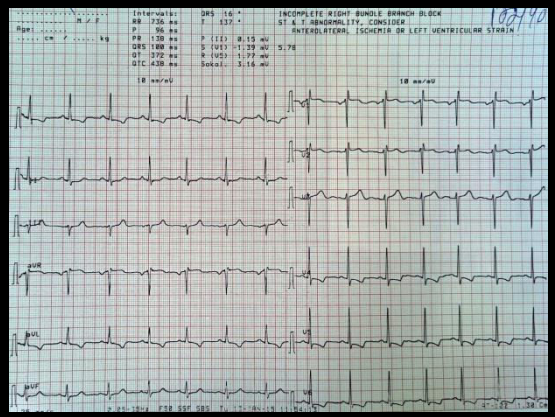
ЕКГ И ЕХОКГ НАХОДКА ПРИ НЯКОИ РЕДКИ КАРДИОМИОПАТИИ, БОЛЕСТ НА ФАБРИ

Доц. д-р Елена Кинова, дм
УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“

Диагностични трудности

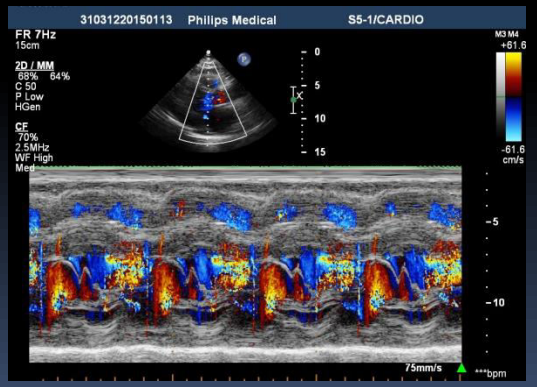


Проследяване 2 год.



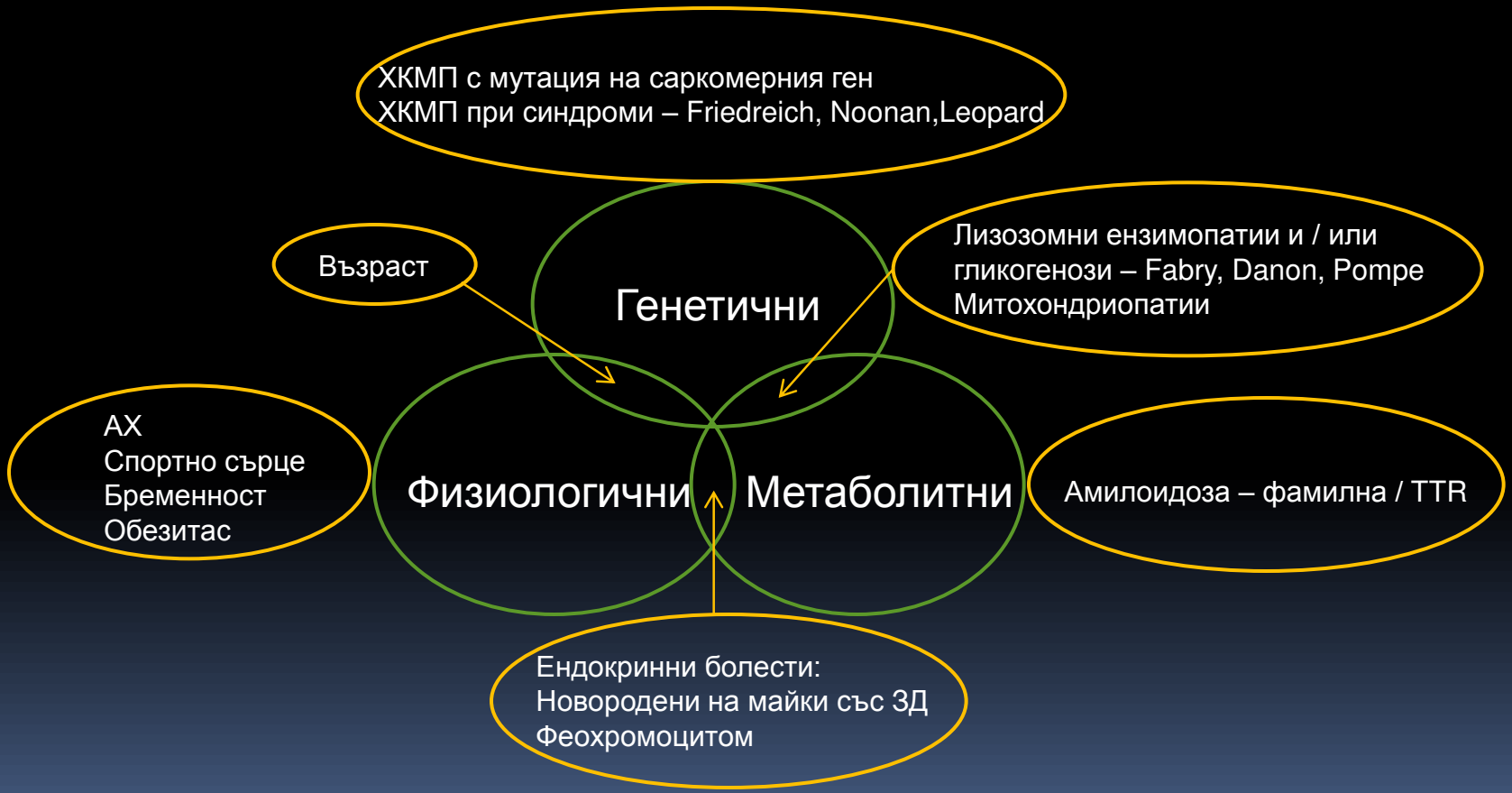
Гръдна болка
ЕхоКГ: МКП и ЗСЛК 13 mm
Маркери за некроза:

- Тропонин 0 ng/ml
- СК 75 U/l

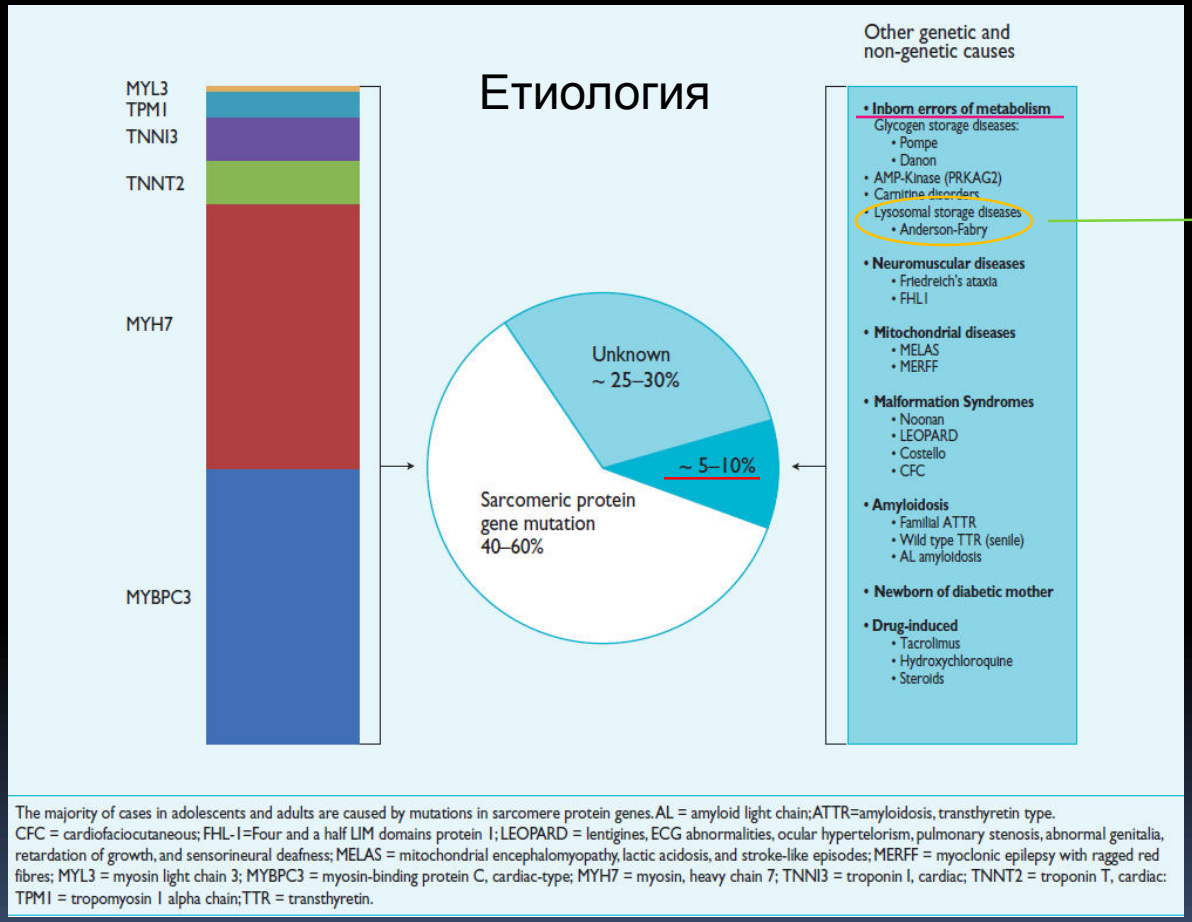


Първоначална диагноза: ОКС → ХКМП с обструкция на ЛКИТ

Причини за ЛК хипертрофия



ХКМП – увеличена дебелина на ЛК дебелина, без връзка с абнормен предварителен и насрещен товар



2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy
Eur Heart J 2014;35:2733

Редки хипертрофични кардиомиопатии

- Разнородна група КМП
- Натрупване на абнормна субстанция в сърцето
- Ригидност на камерната стена с развитие на диастолна дисфункция, по-рядко в съчетание със систолна дисфункция
- Вариращи патофизиологични и морфологични характеристики – причина за погрешна и късна диагноза

	Етиология и патогенеза	Патоморфология
Болест на Fabry	• Х-свързано заболяване • Липса на ензима α-галактозидаза А	• **Натрупване на гликолипиди в лизозомите –** в съдовете на кожата, бъбреците, сърцето и мозъка
Амилоидоза	• Имуноглобулинови леки вериги (AL) – системна амилоидоза • Хередитарна транстиретинова(TTR) амилоидоза • Сенилна TTR амилоидоза	• Амилоид в **интерстициума** • Миокардна атрофия и фиброза
Болест на Danon	• Х-свързано заболяване • Дефицит на лизозом-свързан мембранен протеин 2	• **Саркоплазматична** вакуолизация и натрупване на PAS-позитивен материал • Липса на подреденост на миофибрилите
Мукополизахаридоза	• Автозомно рецесивно заболяване • Дефицит на лизозомни ензими, разграждащи глюкозаминогликаните	• Натрупване на **мукополизахариди в лизозомите** на миоцитите, +/-ЦНС

Seward, J. B. et al. J Am Coll Cardiol 2010;55:1769

Характерни промени в ЕКГ

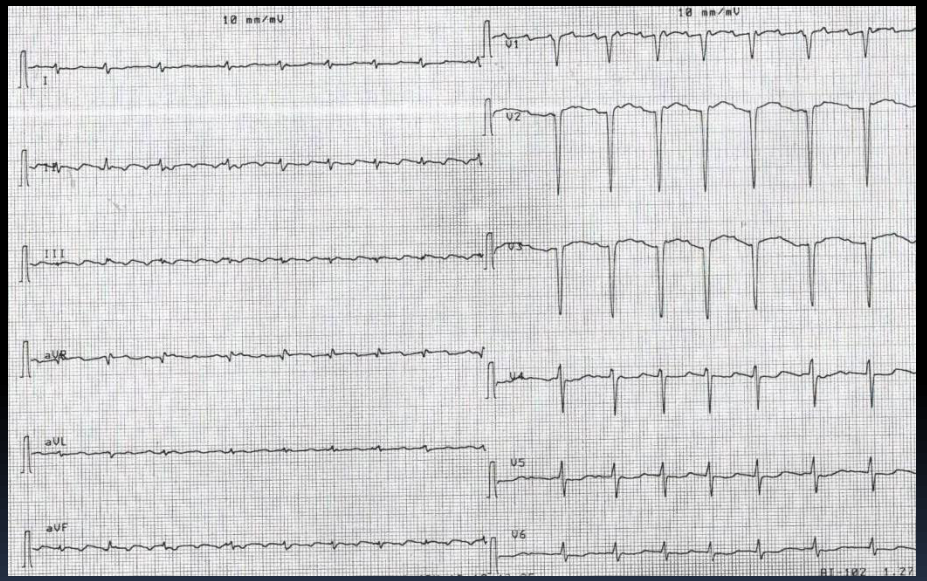
	QRS-волтаж	Други
Болест на Fabry	• Повишен (повишен обем на миоцитите)	• Скъсен PR-интервал
Амилоидоза	• Нисък в 50-80%	• Псевдоинфарктен образ в долно-латералните или прекордиалните отв.
Болест на Danon	• Повишен / нормален	• Камерна преекситация
Мукополизахаридоза	• Повишен / намален	• Забавена вътрекамерна проводимост • Камерна тахикардия

Seward, J. B. et al. J Am Coll Cardiol 2010;55:1769

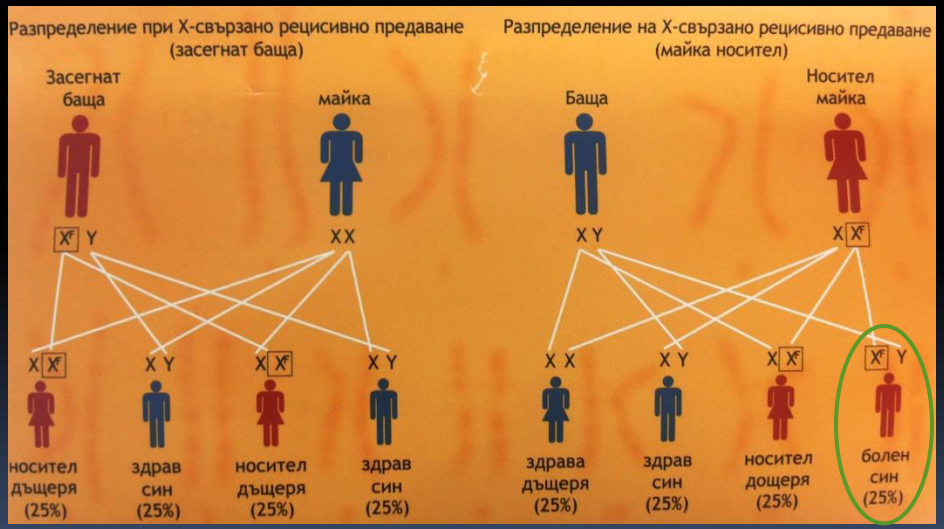
Болест на Fabry

Sachdev B et al. Circulation 2002;105:1407-1411.

Амилоидоза



Болест на Fabry – болест на липидната обмяна с лизозомно натрупване



- Рецесивно, Х-свързано заболяване
- Дефицит на лизозомния ензим алфа-галактозидаза А
- Натрупване на глоботриаосилцерамид (GL3), най-рано в съдовите ендотелни клетки
- Кожа, бъбреци, сърце, ЦНС

Desnick R et al. NY: McGraw Hill, 2001;3733
Wang et al. Genet Med 2007;9:33

Честота на заболяването

Мъже:	
Скрининг (1)	1 / 40000-60000
Скрининг новородени (2)	1 / 3100; 11:1 късно начало / класически фенотип
Пациенти на хемодиализа (3)	0,25-1%
Пациенти с ЛК хипертрофия / ХКМП (4)	3-4%
Пациенти с криптогенен мозъчен инсулт (5)	5%

1. Meikle P et al. JAMA 1999
2. Spada M et al. Am J Human Genetics 2006
3.Kotanko P et al. J Am Soc Nephrol 2004
4. Sachdev B et al. Circulation 2002
5. Rolfs A et al. Lancet 2005

Жените боледуват,
въпреки остатъчната ензимна активност

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

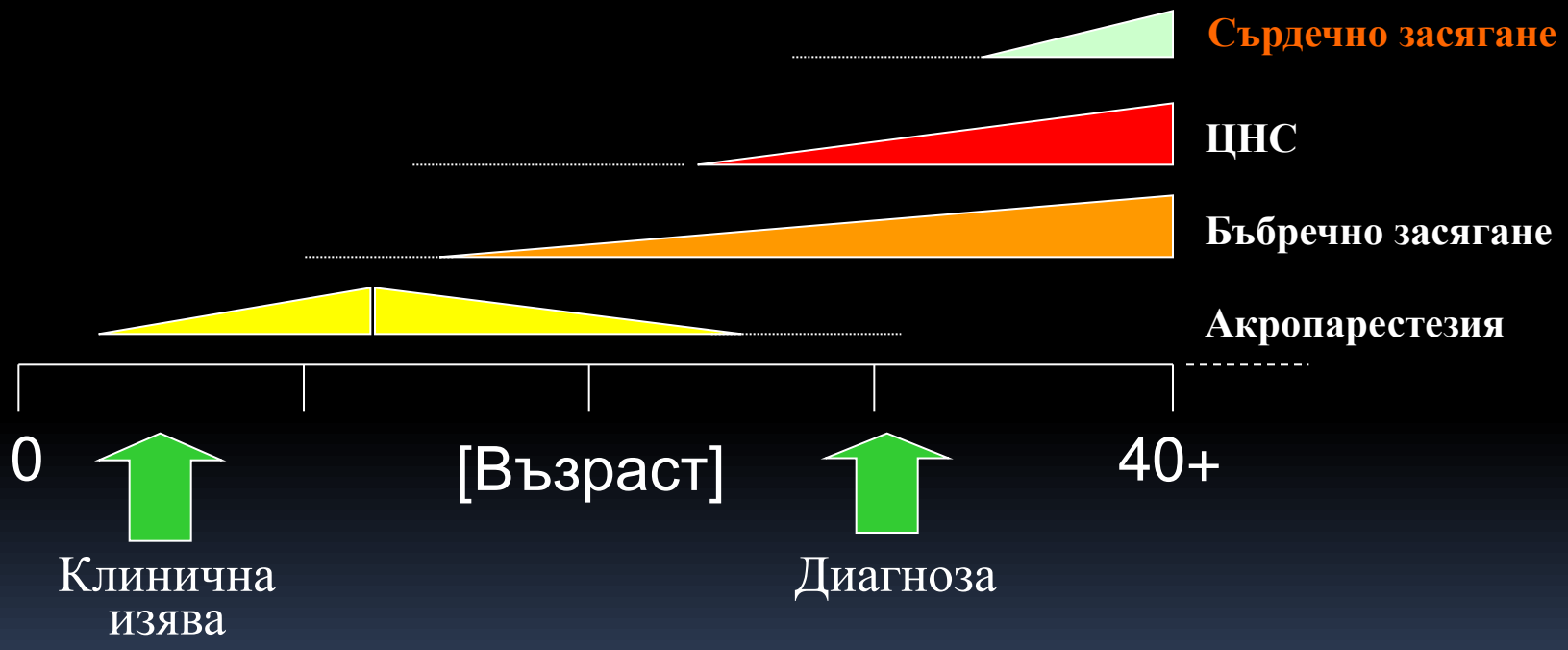
Cristina Chimenti, MD, PhD; Maurizio Pieroni, MD; Emanuela Morgante, MD; Daniela Antuzzi, PhD; Andrea Russo, MD; Matteo Antonio Russo, MD; Attilio Maseri, MD; Andrea Frustaci, MD

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±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.**)

Развитие на клиничната картина във времето



2 клинични фенотипа

Класически фенотип – ранно начало	Вариантен фенотип - късно начало
▪ Признаци и симптоми от детска възраст ▫Акропарестезии, пристъпи с болка ▫Коремни болки ▫Хипохидроза	▪ Основно засягане на сърце или бъбреци ▫"сърдечна" форма ▫"бъбречна" форма
▪ Усложнения (30-40 год.) ▫Протеинурия → терминална БН ▫Кардиомиопатия ▫Мозъчен инсулт	▪ Късно начало на усложненията (50-70 год.)
▪ Нулева активност на α-галактозидаза А (α-Gal A) ▪ "тежка" α-Gal A-мутация ▪ Член на семейството с класическа форма на болест на Фабри	▪ Остатъчна α-Gal A– активност ▪ "по-леки" точкови мутации на α-Gal A

Засягане на бъбреците

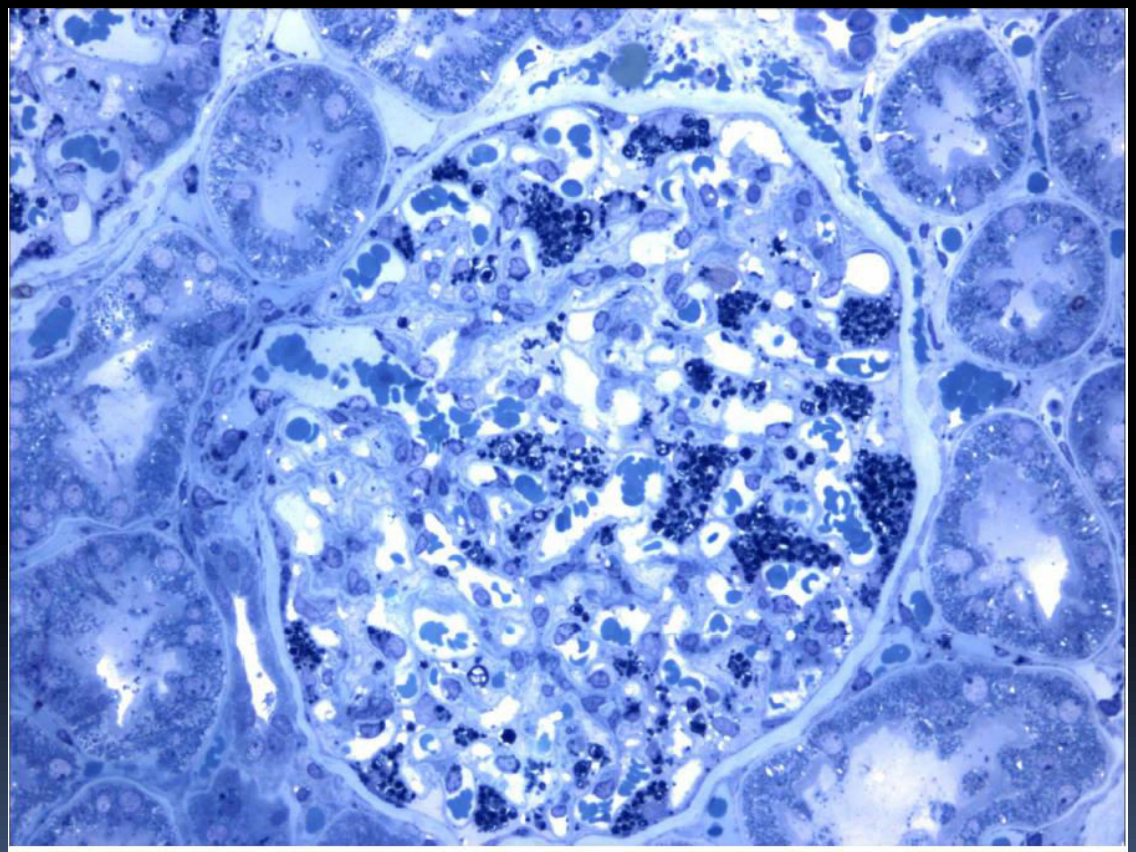
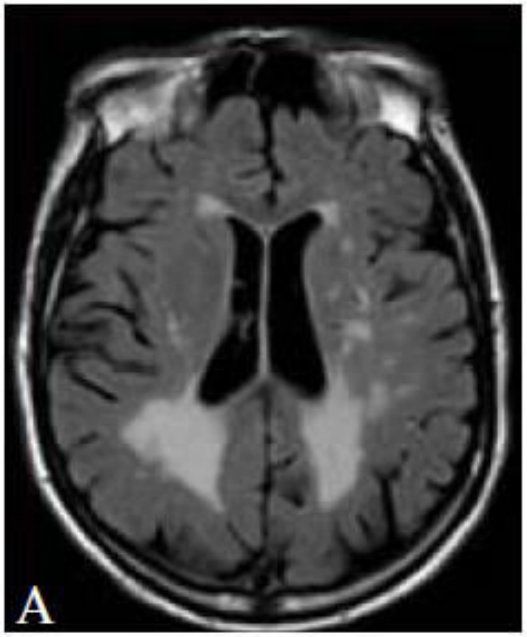


Figure 4 Kidney biopsy (light microscopy): the purple stain is on the podocytes where there is the most prominent collection of Gb_3 in the kidney. Courtesy Pr Laura BARISONI, New-York University, New York, USA.

Ангиокератоми

German et al. Orphanet J Rare Diseases 2010

Засягане на ЦНС



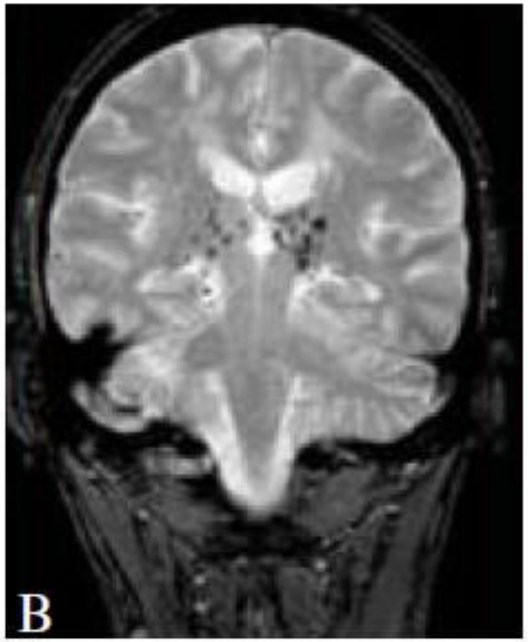


Figure 19 Cerebral white matter hyperintensities, lacuna and microbleeds: A. Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)-weighted axial MRI section showing multiple white matter lesions in the cerebral hemispheres in a 53-year-old male patient who had a Fazekas score of 9. B. Lacuna and microbleeds in the same patient. Courtesy: Dr Robert CARLIER and Dr Frédéric COLAS, CHU Raymond Poincaré, Garches, France.

German et al. Orphanet J Rare Diseases 2010

Миокардно натрупване
Интрамиокардно съдово натрупване
Хипертрофия
Клетъчна смърт
Миокардна исхемия
Миокардна фиброза
Натрупване в проводната система
Диастолна дисфункция
Систолна дисфункция
Електрическа нестабилност

Сърдечно засягане – ключови белези за диагнозата:

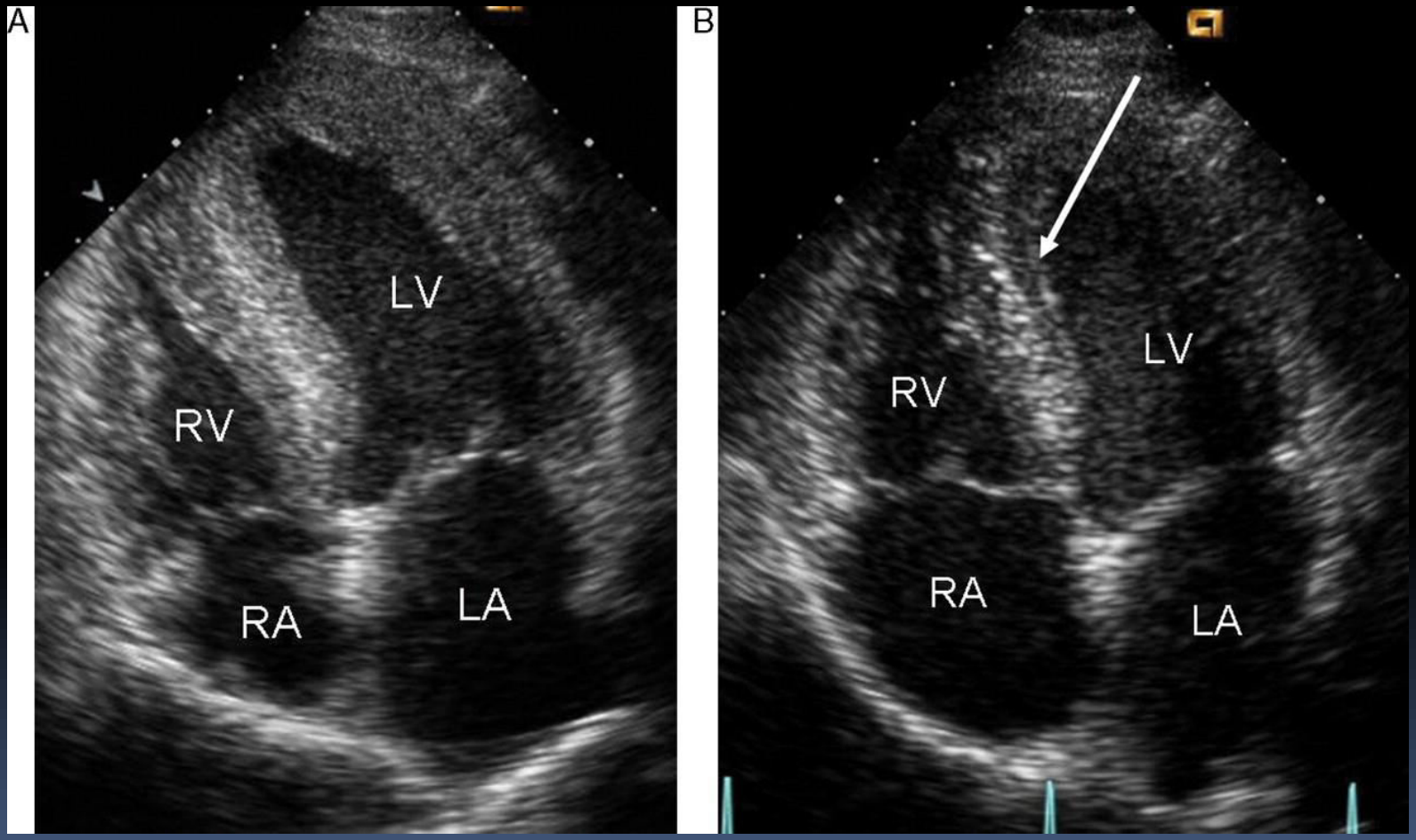
- Клинична картина
  - Задух / СН – 25%
  - Ангина / гръдна болка – 25%
  - Палпитации / аритмия – 15-35%
  - Синкоп – 2-6%
  - Проводни нарушения – 7-30%
  - Пейсмейкър – 5%
  - Клапни лезии – 7-20%
  - ЛК хипертрофия – до 50%
- Изключване на други причини (напр. АХ)
- Фамилна обремененост

Linhart EHJ 2007

ЕКГ-промени и ритъмно-проводни нарушения при болест на Fabry

- Скъсен PR-интервал при 40% от пациентите
- Критерии за ЛК хипертрофия и реполаризационни промени
- Бедрен блок и прогресиращ AV-блок - 3% от по-възрастните пациенти с ЛК хипертрофия, изискващи пейсмейкър
- Брадикардия в покой и хронотропна недостатъчност
- Предсърдно мъждене при 17%
- Камерни аритмии при 8%
- Аритмиите може да са първа проява на заболяването

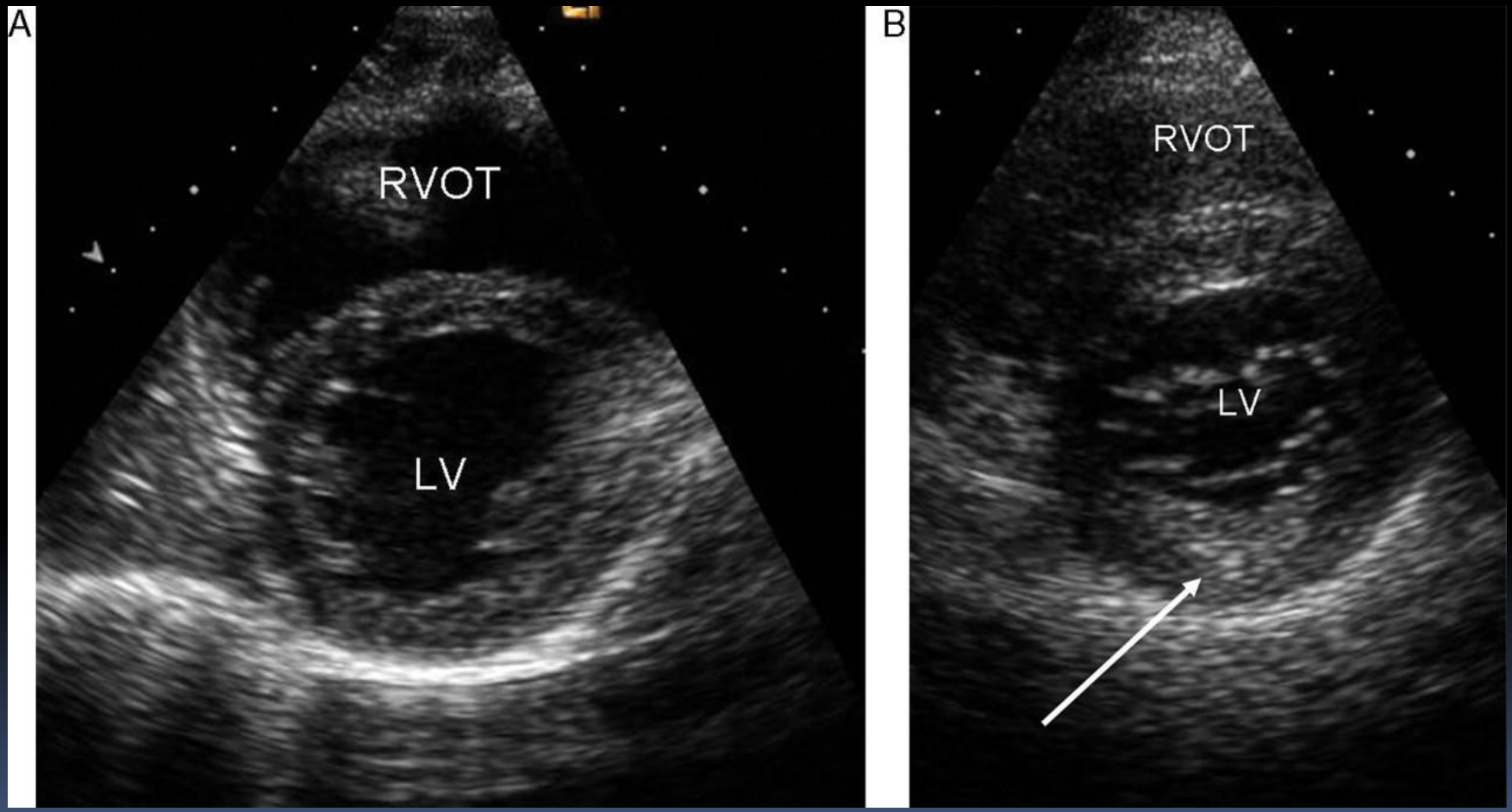
ЕхоКГ промени при болест на Fabry – камерна хипертрофия



Двоен контур на МКП

Eur J Echocardiogr 2008;9:729

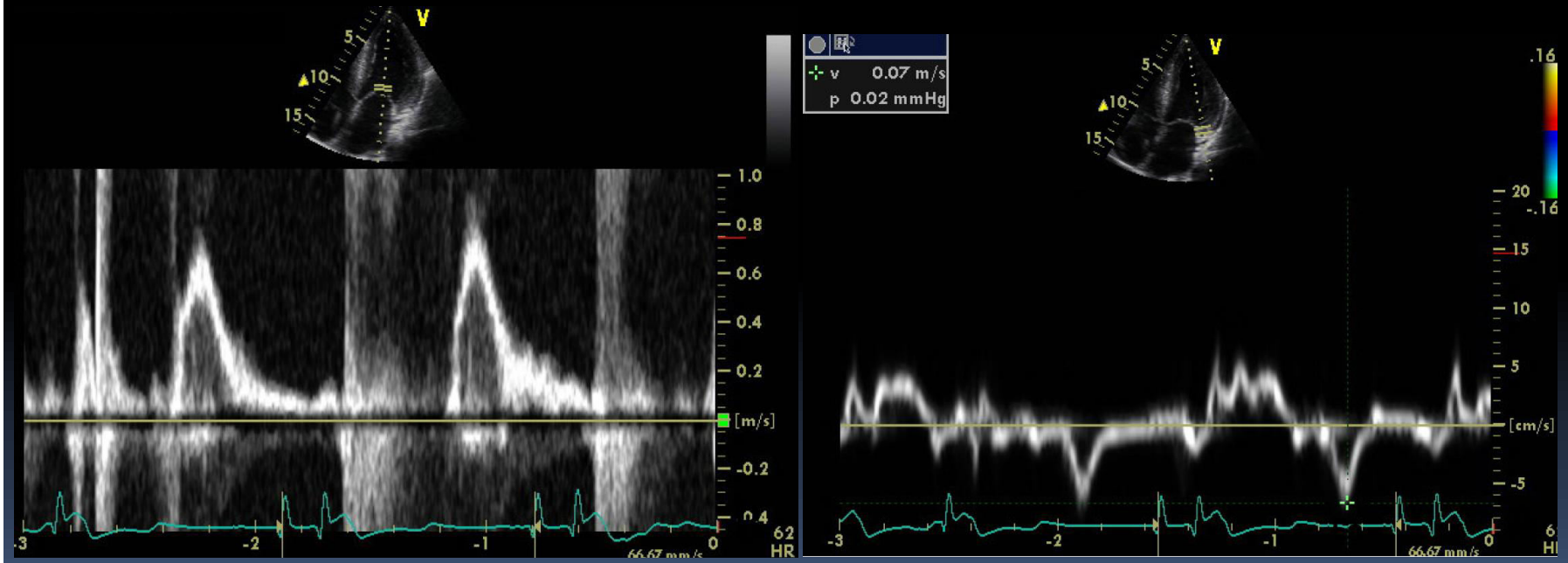
ЕхоКГ промени при болест на Fabry – камерна хипертрофия



ЕхоКГ-данни за постеробазална фиброза

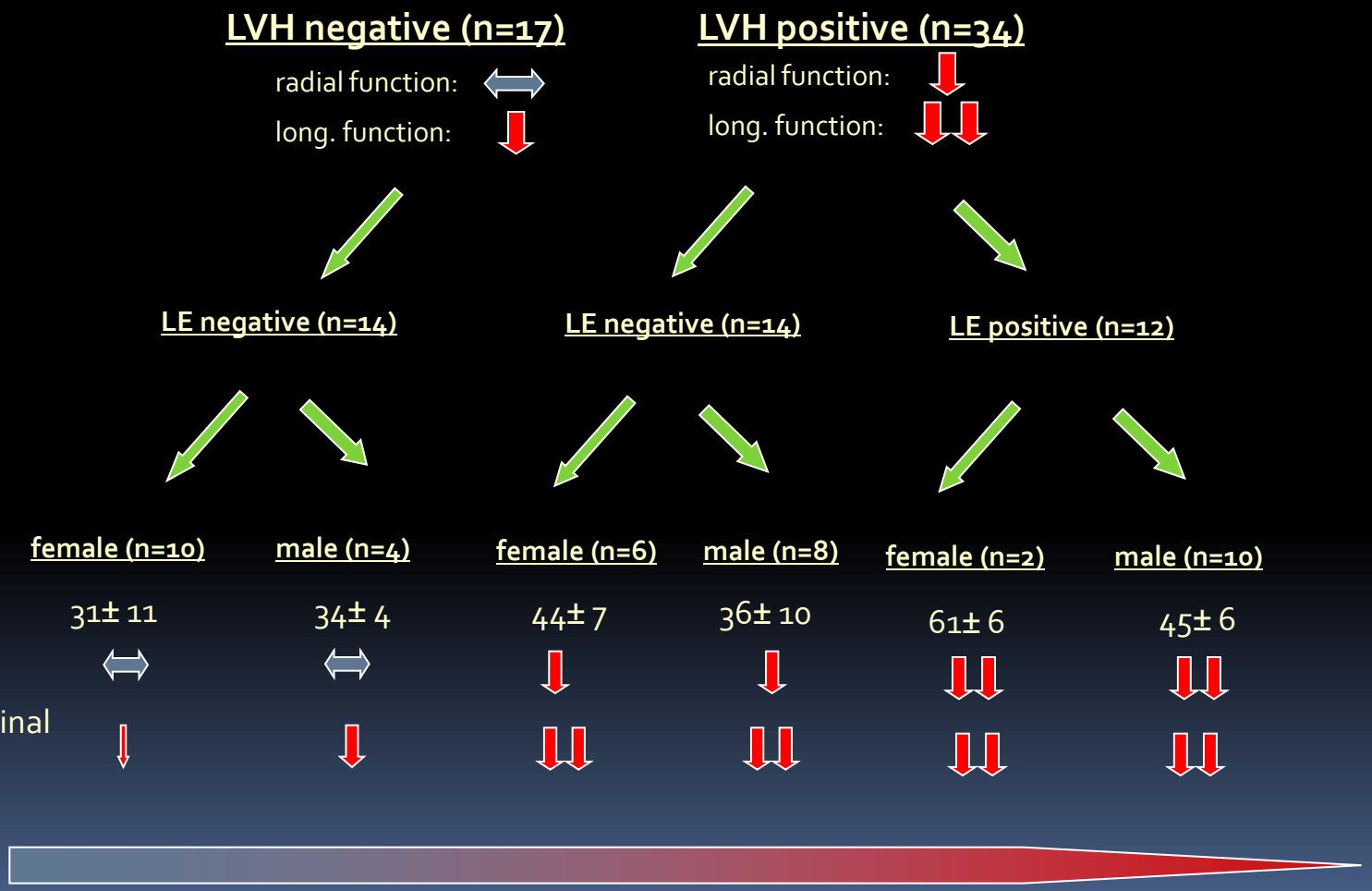
Eur J Echocardiogr 2008;9:729

ЕхоКГ промени при болест на Fabry – диастолна дисфункция



German et al. Orphanet J Rare Diseases 2010

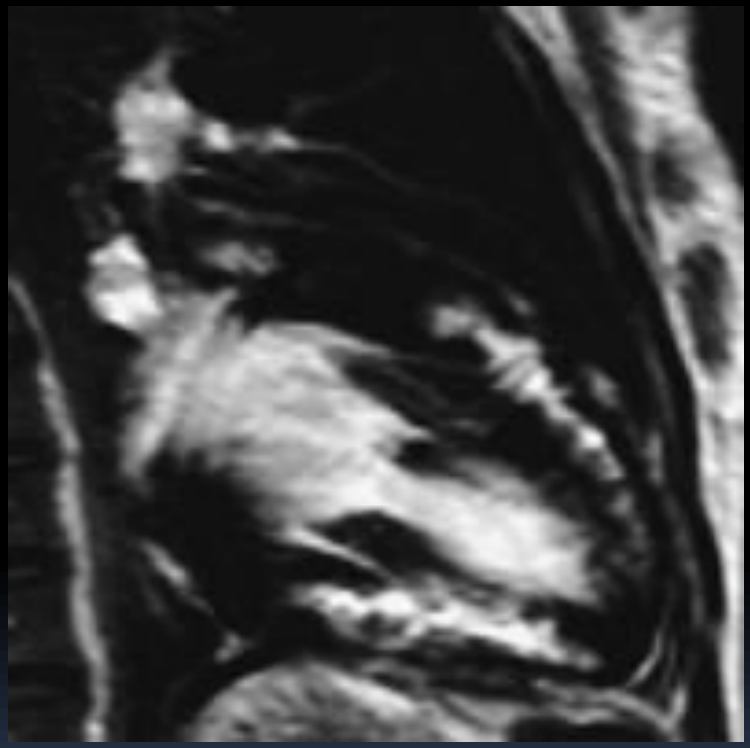
Промени във времето при болест на Fabry



Weidemann, Strotmann et al. Eur Heart J 2005

ЯМР с късно контрастиране – регистриране на МК фиброза, ДД

Мезокардиално ангажиране на долнолатералния базален сегмент, запазен субендокарден слой



Обширни зони на мезокардиално ангажиране на средни и апикални сегменти на предна и долна стена

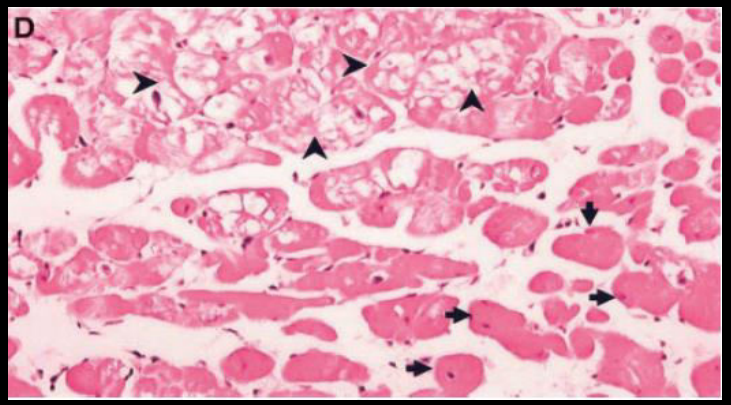
AJR 2009;192
DOI:10.2214/AJR.08.1201

Тежка ЛК и ДК хипертрофия в напреднал стадий

Cantor et al. Circulation 1998

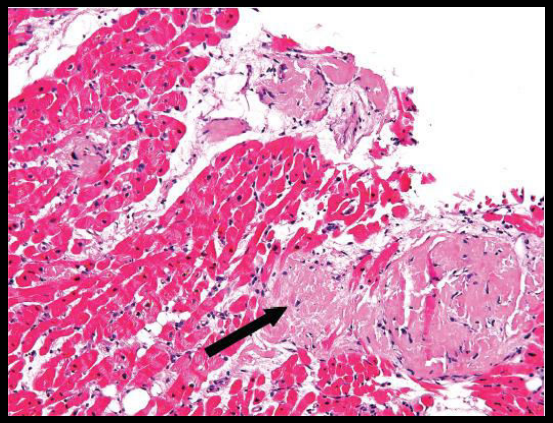
Субендокардна биопсия

Болест на Фабри – клетки с липидни вакуоли (кардиомиоцити, ендотелни клетки, проводна система, фибробласти)



Chimenti et al. Circulation 2004;110:1047.

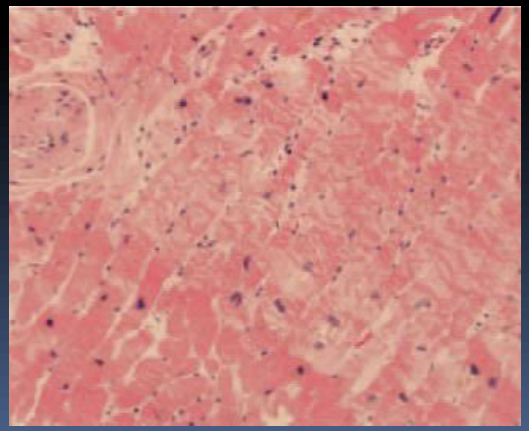
Амилоидоза – екстрацелуларно отлагане



Robberts et al. Circ Cardiovasc Imaging 2012;5:423.

ХКМП

Хипертензивна КМП



Kato et al. Circulation 2004;110:3808.

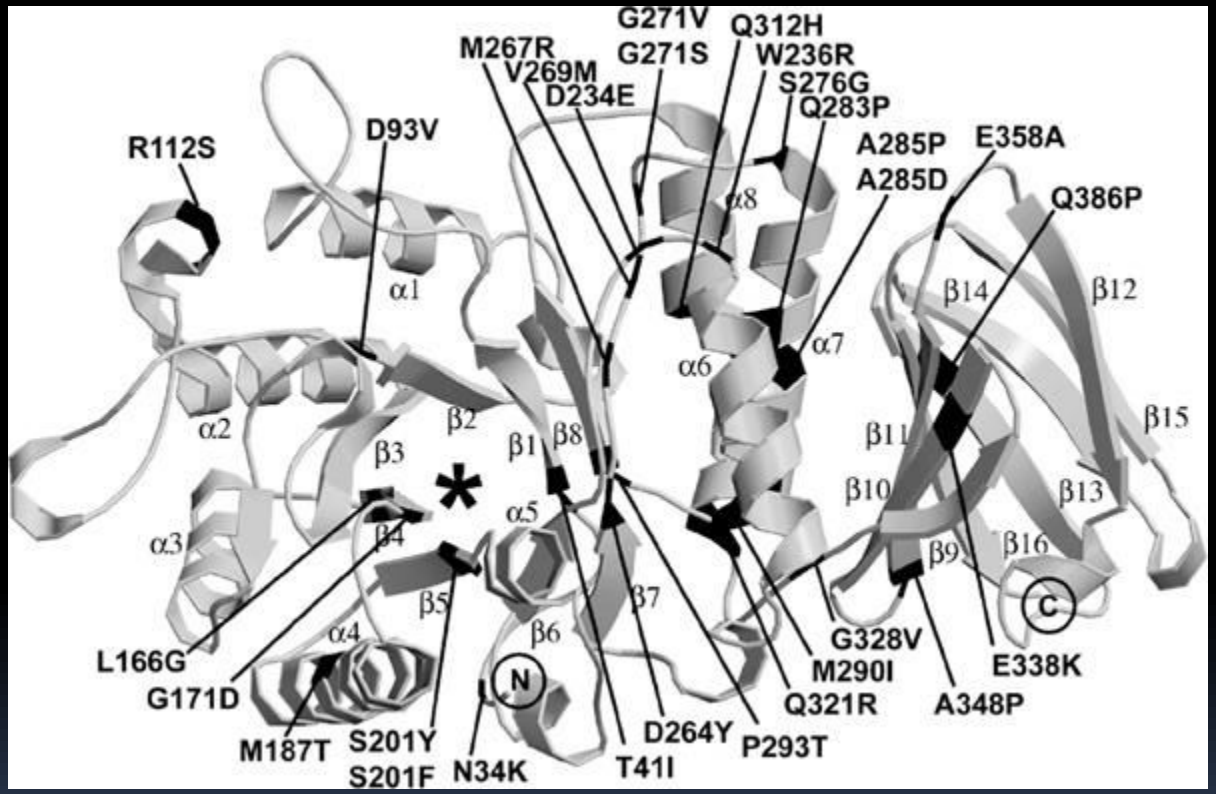
Изследване при болест на Fabry

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

Референтни центрове в София:

- Клиника по кардиология, УМБАЛ “Царица Йоанна – ИСУЛ”, тел: 02/9432166
- НКБ

Много мутации с нарушения в структурата на алфа-галактозидаза А



Shabbeer et al.

Fabry disease: identification of 50 novel alpha-galactosidase A mutations causing the classic phenotype and three-dimensional structural analysis of 29 missense mutations.

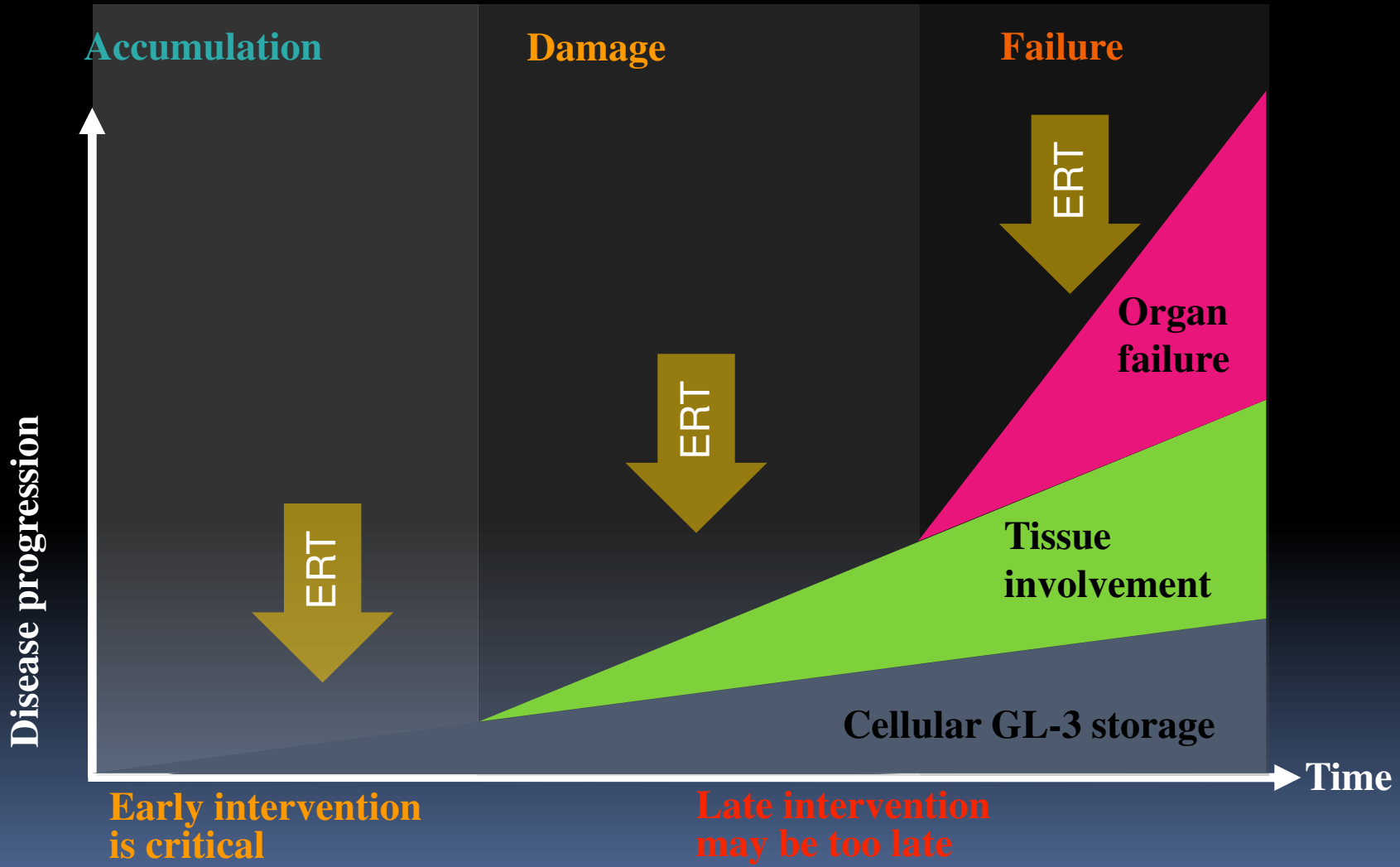
Hum Genomics. 2006 Mar;2(5):297-309.

Клинична суспекция
Мъже
Жени
Активност на α-GLA
Запазена – друго заболяване
↓
Генетично изследване
Патогенни варианти
Неизвестни варианти
Непатогенни варианти
Липса на мутация
Носителство в семейството
Биопсия и/или други маркери
Друго заболяване
Да
Не
Депозити Gb3
Не
Да
Болест на Фабри

Заместително лечение при болест на Fabry

- Рекомбинантна форма на α-галактозидаза А (Fabrazyme)

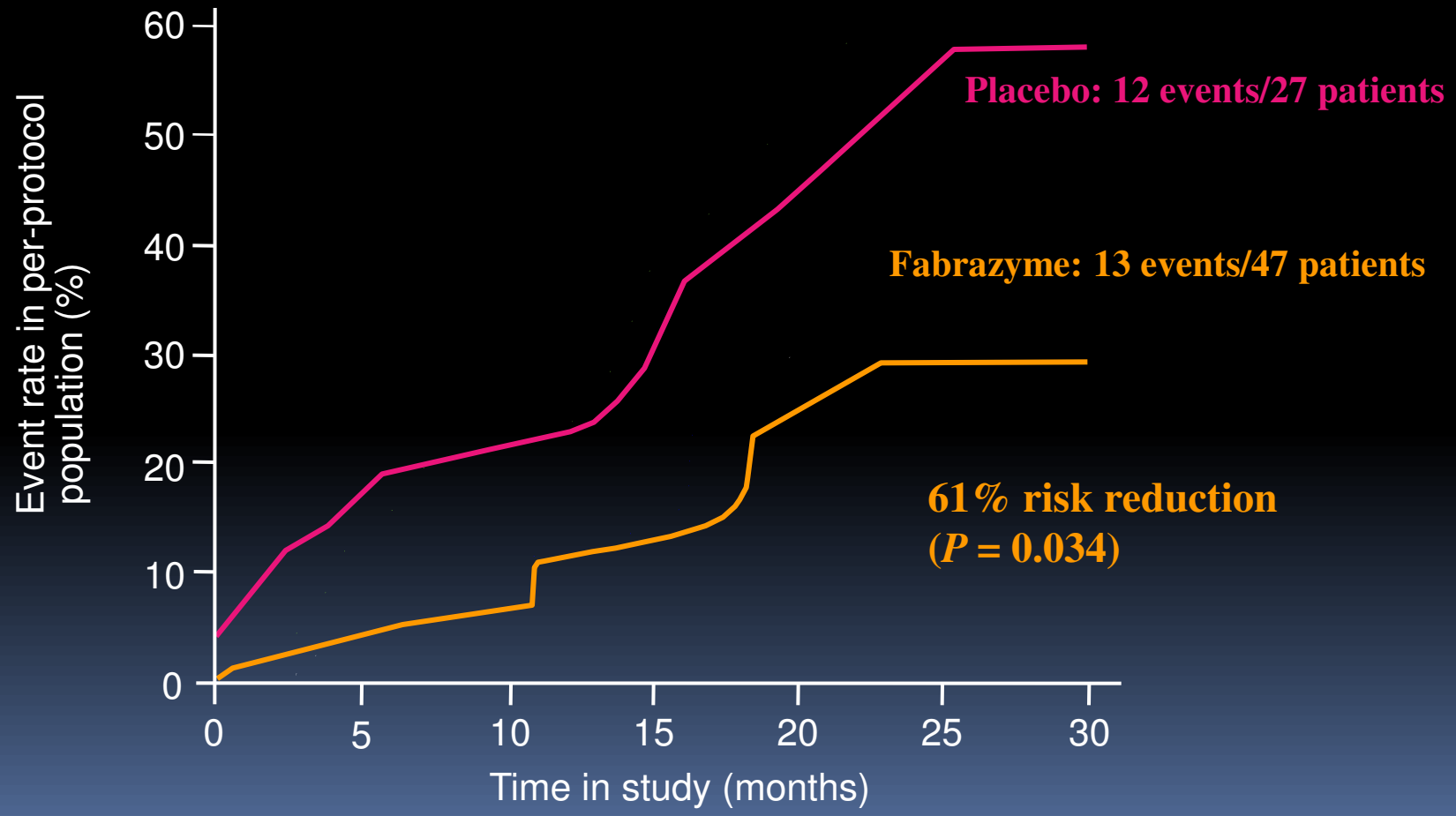
Действие на ЕЗТ с Фабразим в различни стадии



Wanner. Clin Ther. 2007;29:S2-5

Ефект на ЕЗТ върху големи бъбречни, сърдечни,или сърдечно-съдови събития, или смърт

Proteinuria-ratio-adjusted Kaplan-Meier-predicted probability of an event



Banikazemi et al Ann Intern Med 2007;146:77-86

Кои пациенти да изследваме за болест на Fabry?

Всеки пациент със суспектна клиника и необясними:

1. ЛК хипертрофия, особено в случаите с:
   - Клинично начало над 40 г. възраст
   - Концентрична хипертрофия
   - Необструктивна хипертрофия

И/или

2. Протеинурия / бъбречна недостатъчност

И/или

3. Криптогенен мозъчен инсулт

Заключение

- В диагностичен и ДД план е необходимо да се имат предвид редките КМП
- За някои от тях има лечение, което може да подобри прогнозата на пациентите