

**LATVIJAS
RETO SLIMĪBU
SPECIĀLISTU ASOCIĀCIJA**



RETO SLIMĪBU
izpētes fonds



RETO SLIMĪBU
KOORDINĀCIJAS
CENTRS



Kreisā kambara hipertrofijas diferenciālā diagnostika

Dr. med. **Ainārs Rudzītis**

P. Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca



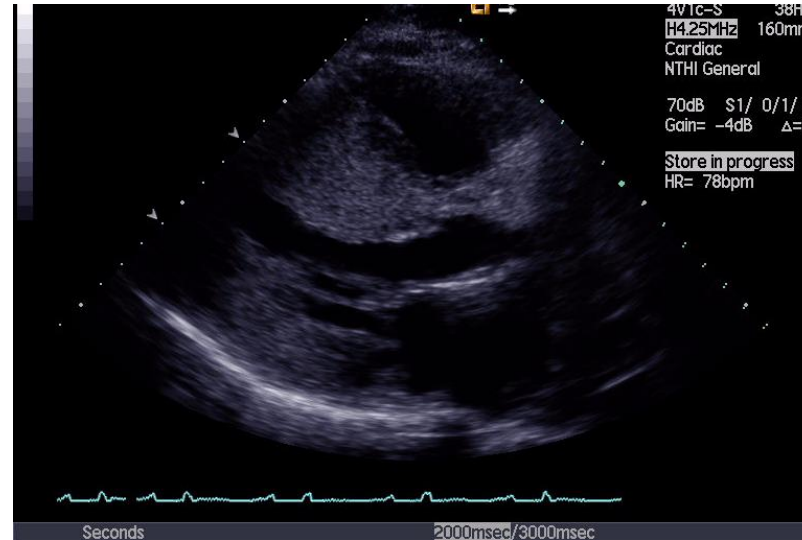
KKH diferenciālā diagnostika

- Arteriālā hipertensija** (hipertensīva sirds slimība)
- Hipertrofiskā kardiomiopātija**
- Vārstuļu slimības:**
 - Aortas vārstuļa stenoze
- Subaortāla membrāna vai aortas koarktācija**
- Infiltratīvās un uzkrāšanās slimības:**
 - Fabry-Anderson* slimība (α -galaktozidāzes A deficīts)
 - Pompe* slimība, *Gaucher* slimība, *Danon* slimība (LAMP-2 deficīts)
 - Amiloidoze
- Neiromuskulārās slimības (Frīdreiha ataksija)**
- Atlēta (sportista) sirds** ($\geq 13... < 15$ mm)

Diagnostikas iespējas KKH gadījumā

- Vispārējā klīniskā informācija un anamnēze**
 - Arteriālā hipertensija?
 - Hematoloģiskas slimības (mieloma)?
 - Nieru slimība? Neiropātija? Neiromuskulāra slimība?
 - Ģimenes anamnēze
- Ehokardiogrāfija - Nr. 1**
- Magnētiskās rezonanses izmeklējums**
 - Fibrozes izvērtēšanai
 - Amiloidoze
 - Fābri slimība
- Ģenētiskās analīzes**
- Specifiskas analīzes** (Fābri slimība, *Pompe*, *Gaucher*)

39 g.v. vīrietis ar asimetrisku KKH



Reason for the study: Study of hypertrophic cardiomyopathy

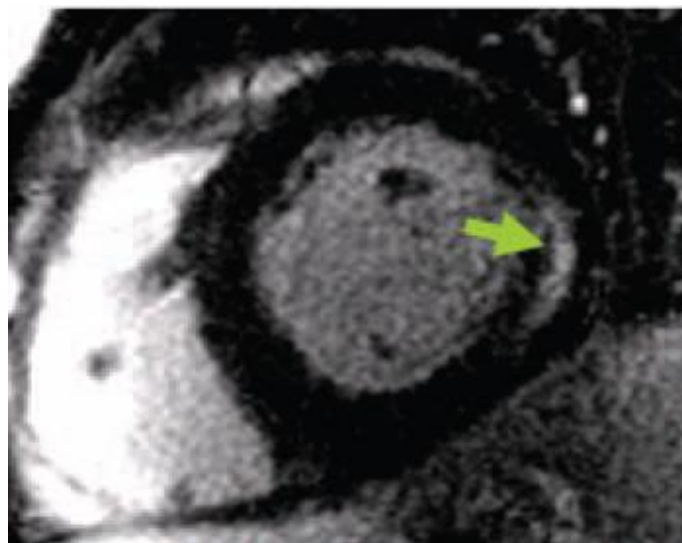
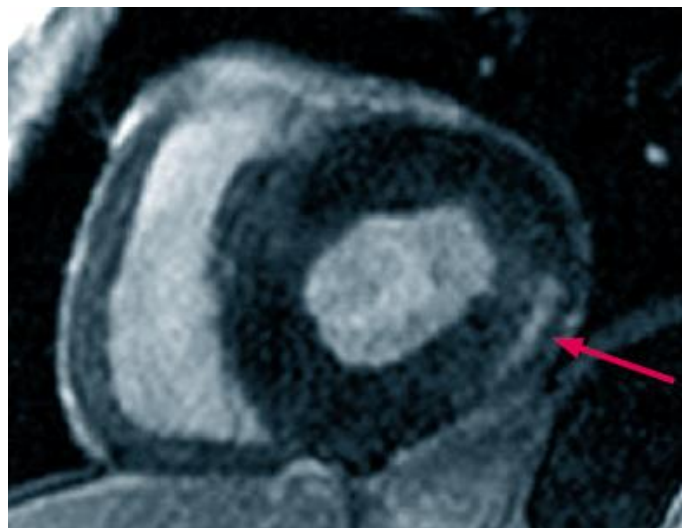
Test(s) requested: Hypertrophic Cardiomyopathy (Extended Panel - 118 genes)

RESULT: POSITIVE

We have identified a missense variant in the MYH7 gene that we consider likely to be disease causing and that might explain this patient's phenotype.

Gene	Variant	Result	Pathogenicity	Population frequency	Number of references
MYH7	NP_000248.2:p.Lys450Asn NM_000257.3:c.1350G>C NC_000014.8:g.23898221C>G	Heterozygosis	Likely to be pathogenic or disease-causing (+?)	Mutation (not found in controls)	0

Miokarda fibroze (MRI) Fābri slimības gadījumā



- LGE – *late gadolinium enhancement*
- Fokāla fibroze
- Tipiski lokalizēta mugurēji- laterālajos bazālajos KK segmentos
- Sākotnēji intra-murāla
- Vēlīnajā stadijā trans-murāla fibroze

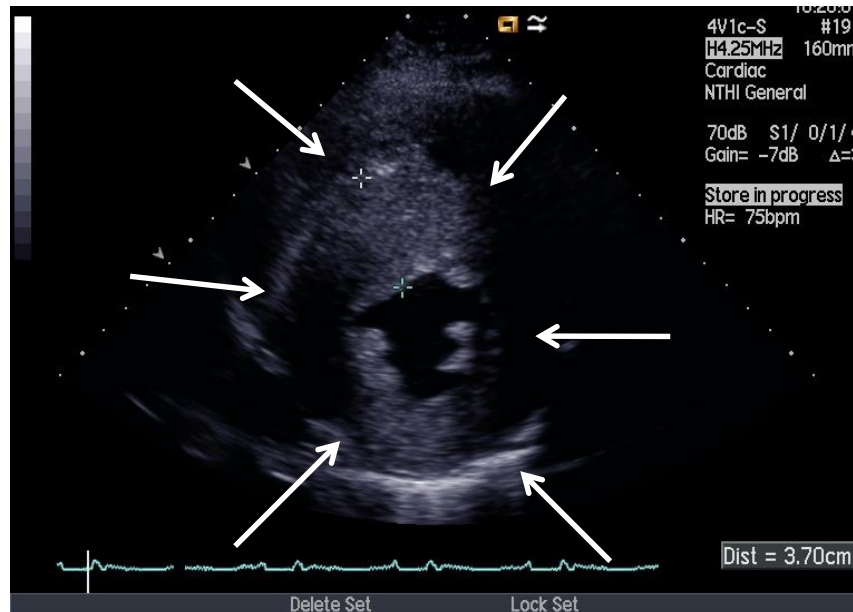
Hipertrofiskā kardiomiopātija



Incidence 0.2% vai 1:500 populācijā

Definīcija

- ❑ Palielināts KK sieniņas biezums 1 vai vairākos segmentos ≥ 15 mm
- ❑ Bērniem Z-score >2 SD (no vidējā rādītāja)

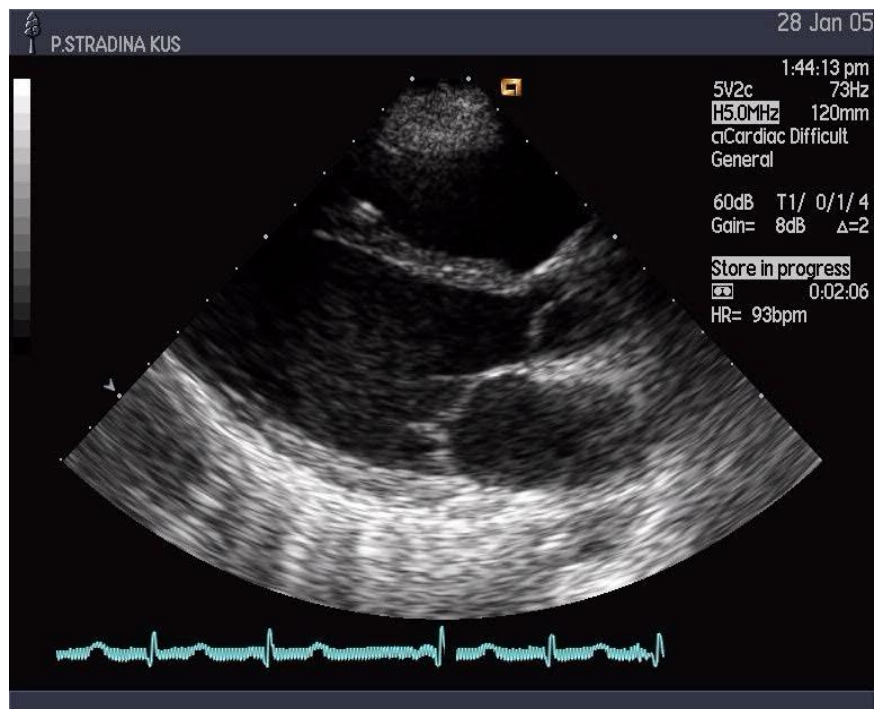


Measurement of maximum diastolic wall thickness is recommended, using 2D short-axis views in all LV segments, from base to apex.

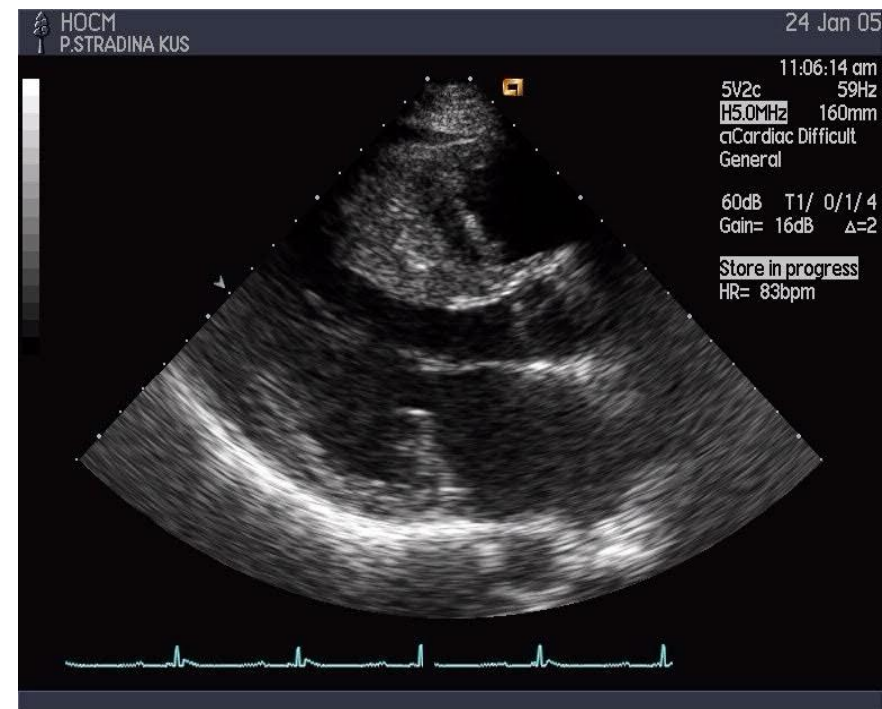


Hipertrofiskā KMP

Norma

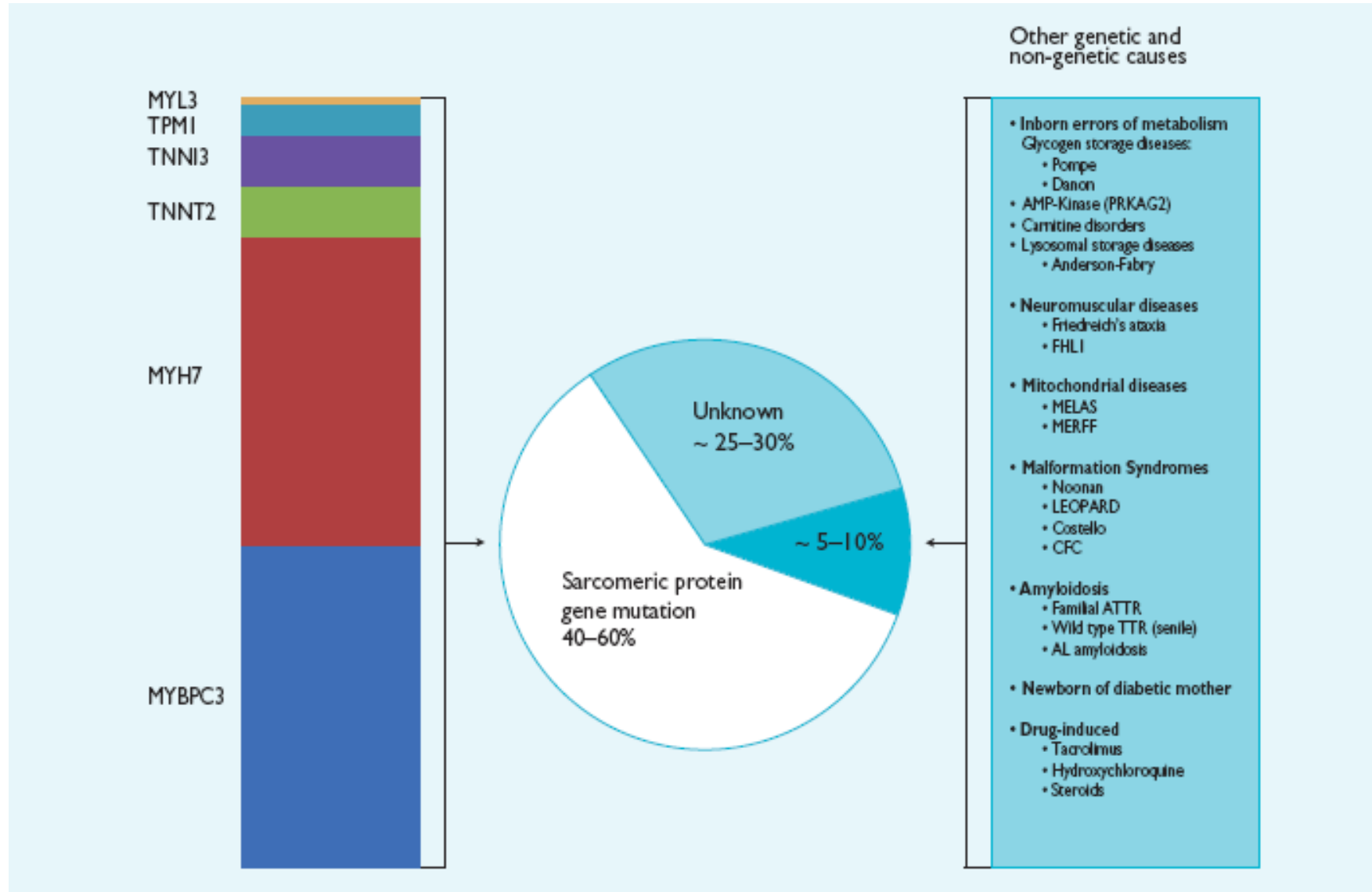


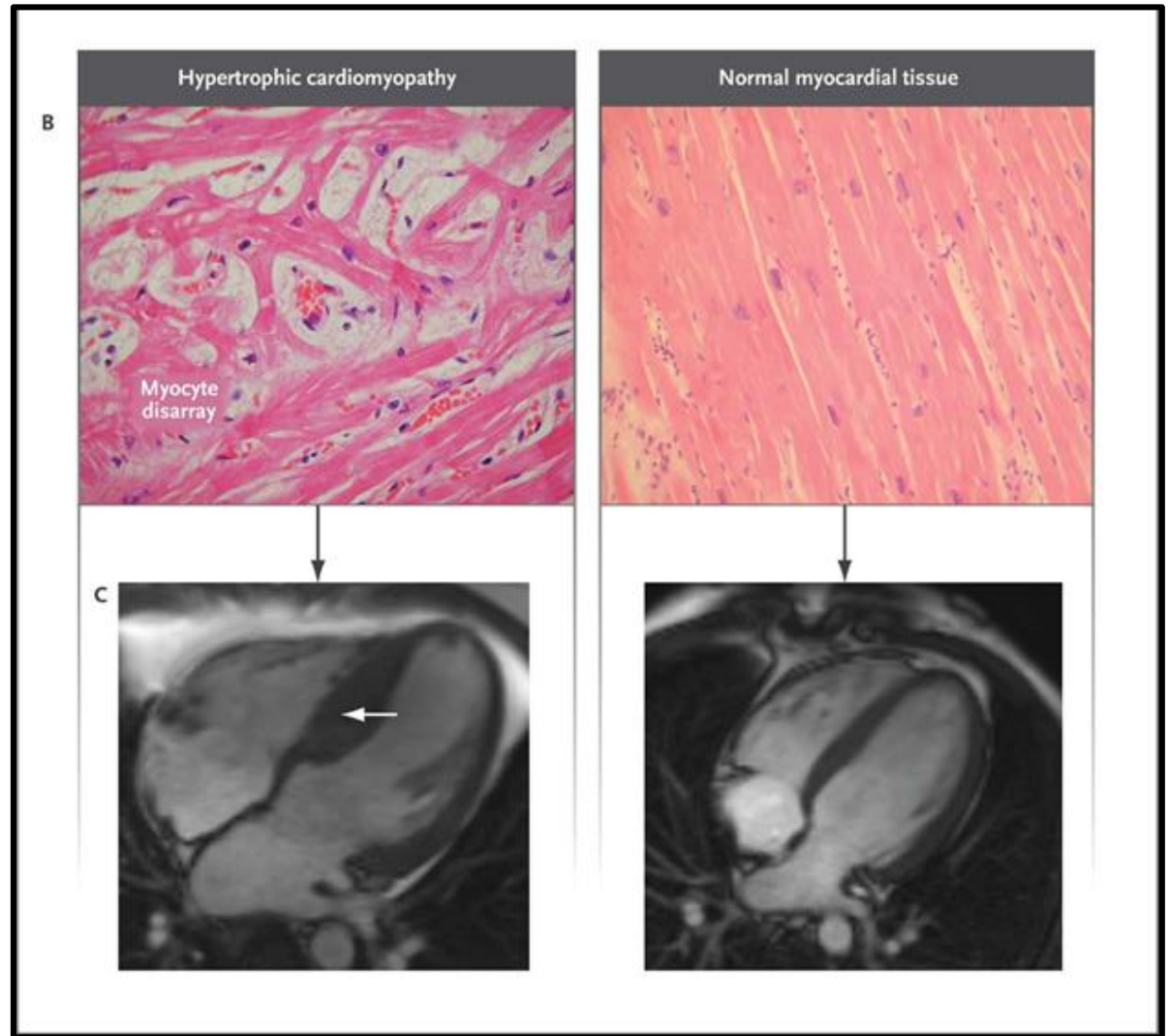
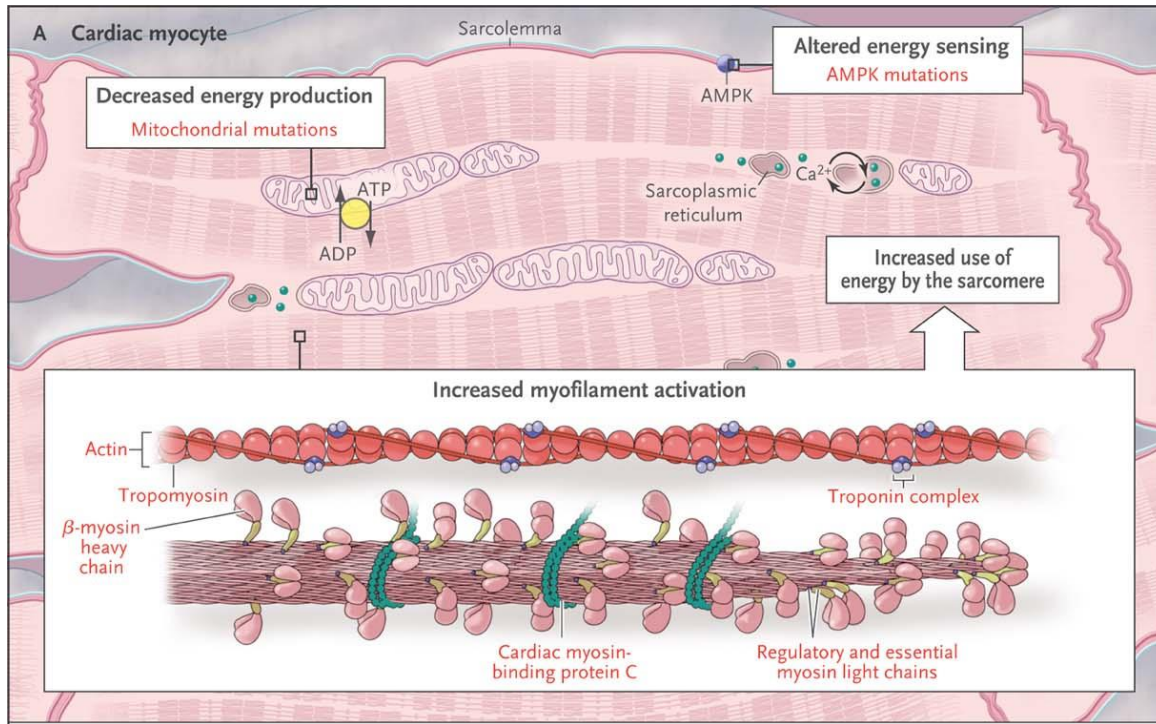
HKMP



Etioloģija

- ❑ Līdz 60% autosomāli dominanta ģenētiska slimība
 - ❑ Mutācijas sarkomērā proteīna gēnā
- ❑ 5 – 10% iedzimtas metabolās un neiromuskulārās slimības, hromosālās slimības un ģenētiskie sindromi





KK masas mērījumi ECHO

	Sievietes	Vīrieši
Lineārā metode		
KK masa (g)	67–162	88–224
KK masas indekss/BSA (g/m²)	43–95	49–115
Relatīvais sieniņu biezums (cm)	0.22–0.42	0.24–0.42
Starpsienas biezums (cm)	0.6–0.9	0.6–1.0
Mugurējās sienas biezums (cm)	0.6–0.9	0.6–1.0
2D metode		
KK masa (g)	66–150	96–200
KK masas indekss/BSA (g/m²)	44–88	50–102

Sports un sirds

KK funkcija	Sportisti	Kontroles grupa
Morfoloģija		
KS (mm)	8–13	6–10
EDD(mm)	49–65	42–59
KKM (g)	113–400	88–224
Tilpumi/EF		
KK EDV (mL)	130–240	67–155
EF (%)	45–70	>55
Audu Dopplers		
Sm (cm/sec)	6.5–14	>6
e' (cm/sec)	7.5–16	>8
Deformācijas parametri		
Strain/strain rate	GLS > -18%	GLS > -18%

Hipertensīva sirds slimība vai HKMP?

Hipertensīvas sirds slimības pazīmes

Normāla 12 novadījumu EKG vai izolēta voltāžas paaugstināšanās, bez repolarizācijas traucējumiem

Kreisā kambara hipertrofijas mazināšanās pēc 6-12 mēnešu stingras sistoliskā TA kontroles (<130 mmHg)

Hipertrofiskās kardiomiopātijas pazīmes (HKMP)

HKMP ģimenes anamnēzē

Labā kambara hipertrofija

Gadolīnija vēlīnā krāšanās KK maksimālās hipertrofijas segmentos

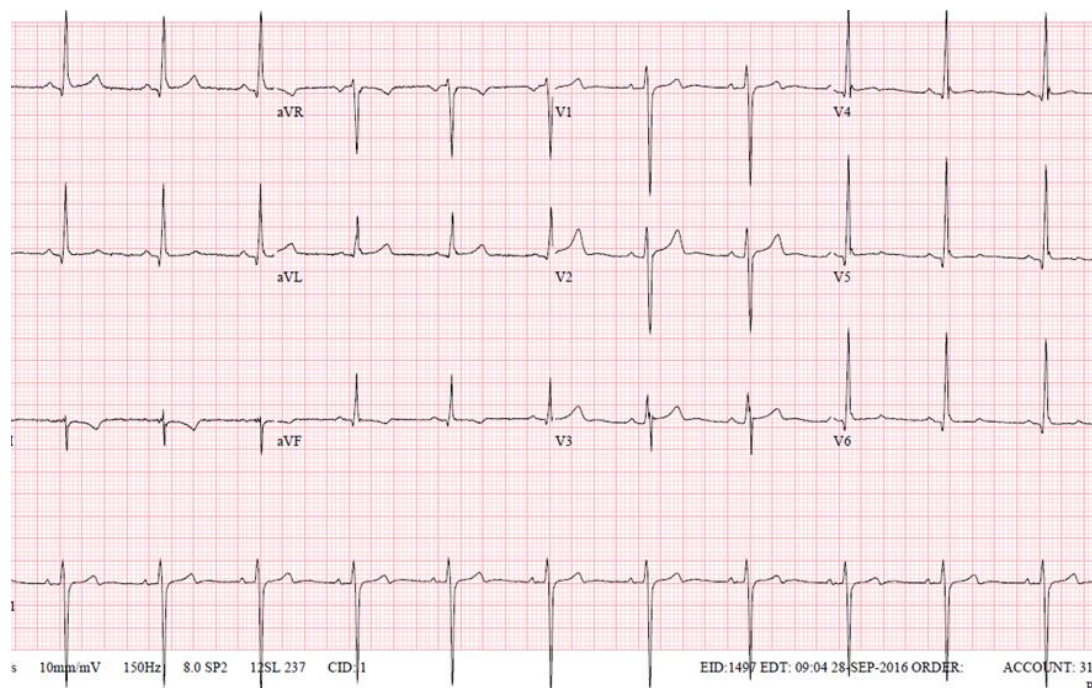
Maksimālais kreisā kambara sieniņas biezums ≥ 15 mm (Kaukāziešu rase); ≥ 20 mm (melnādaiņiem)

Izteikta diastoliska disfunkcija (biežāk restriktīva tipa)

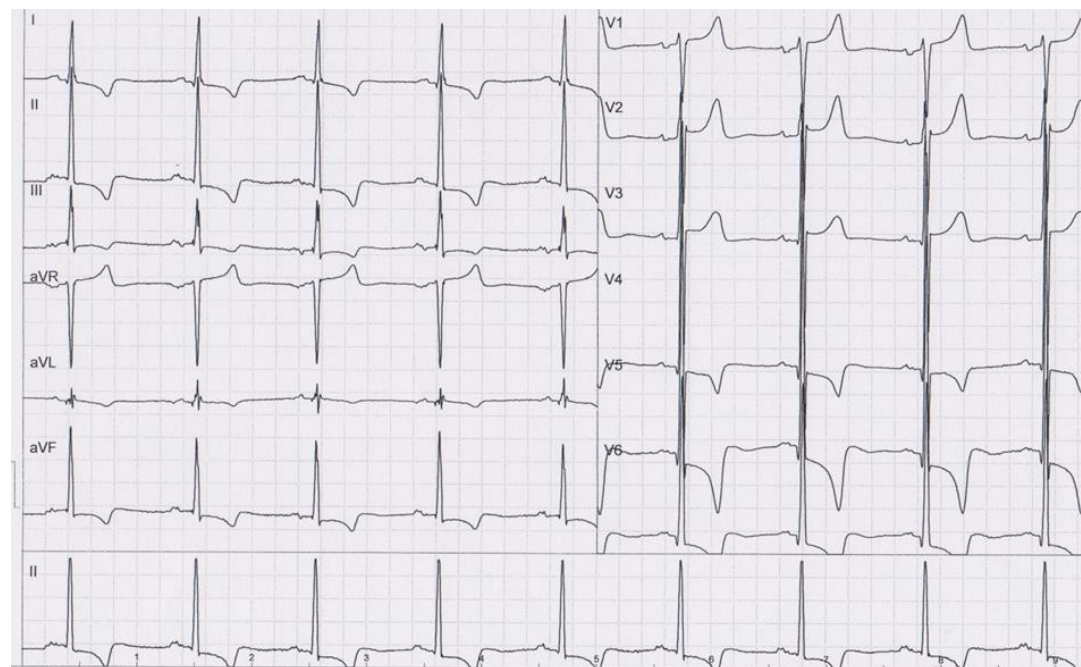
Redzami repolarizācijas traucējumi, vadīšanas traucējumi vai Q zobi 12 novadījumu EKG

EKG

Hipertensīva sirds slimība



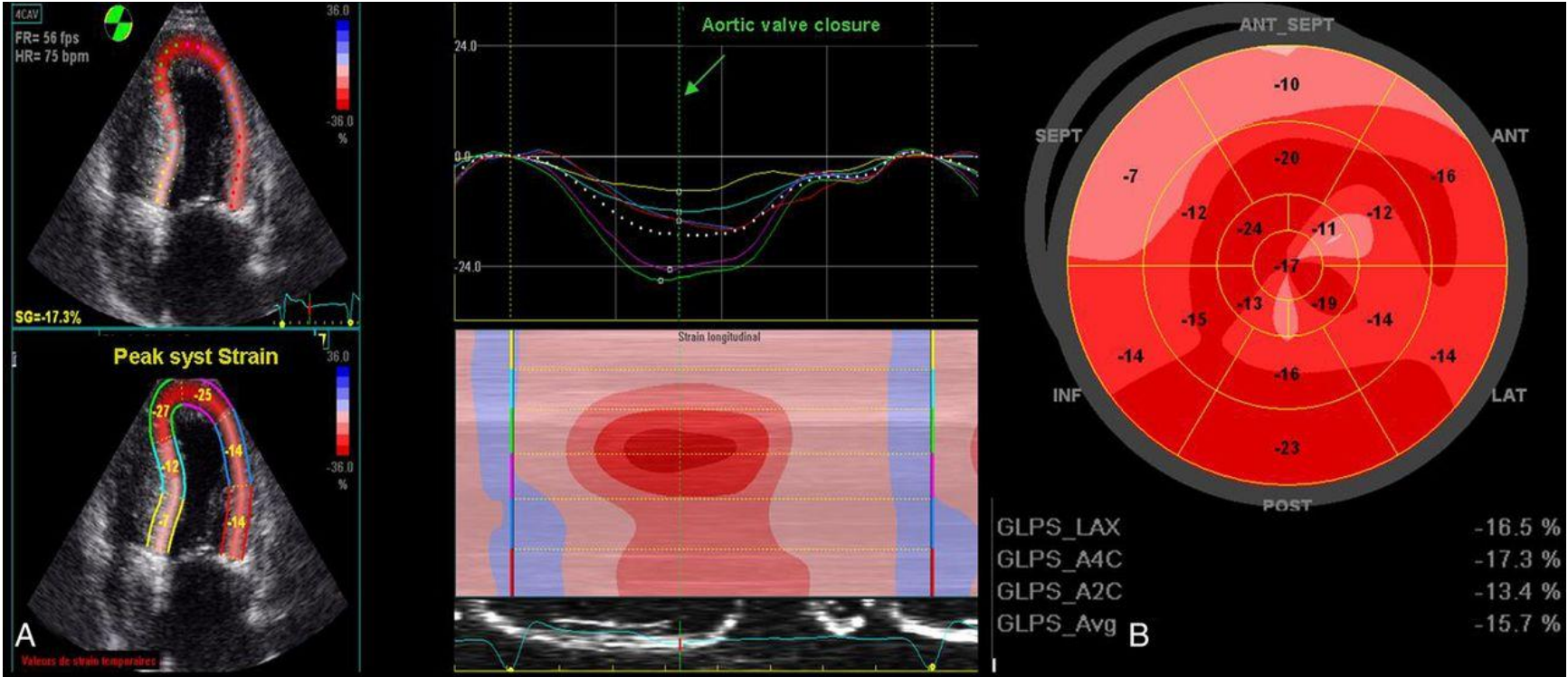
Hipertrofiska KMP



Sistoliskā funkcija

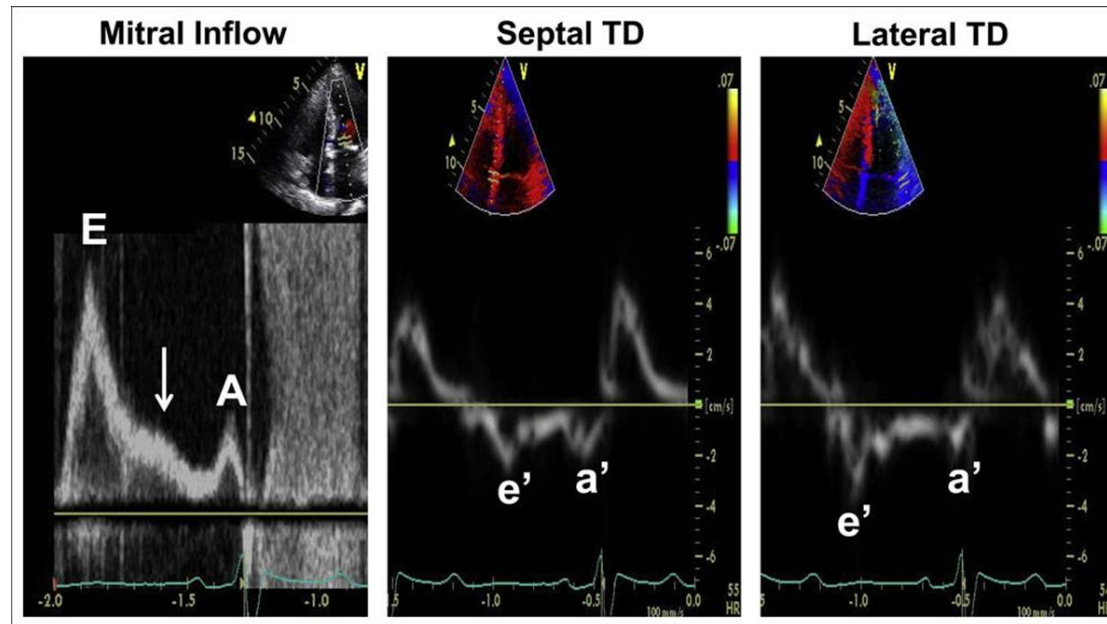
- ❑ IF parasti normāla vai augsti normāla
 - ❑ 70% - 75%
- ❑ *Strain, strain rate* samazināts (sevišķi hipertrofētajos segmentos)
 - ❑ Normā GLS > -20%

Strain



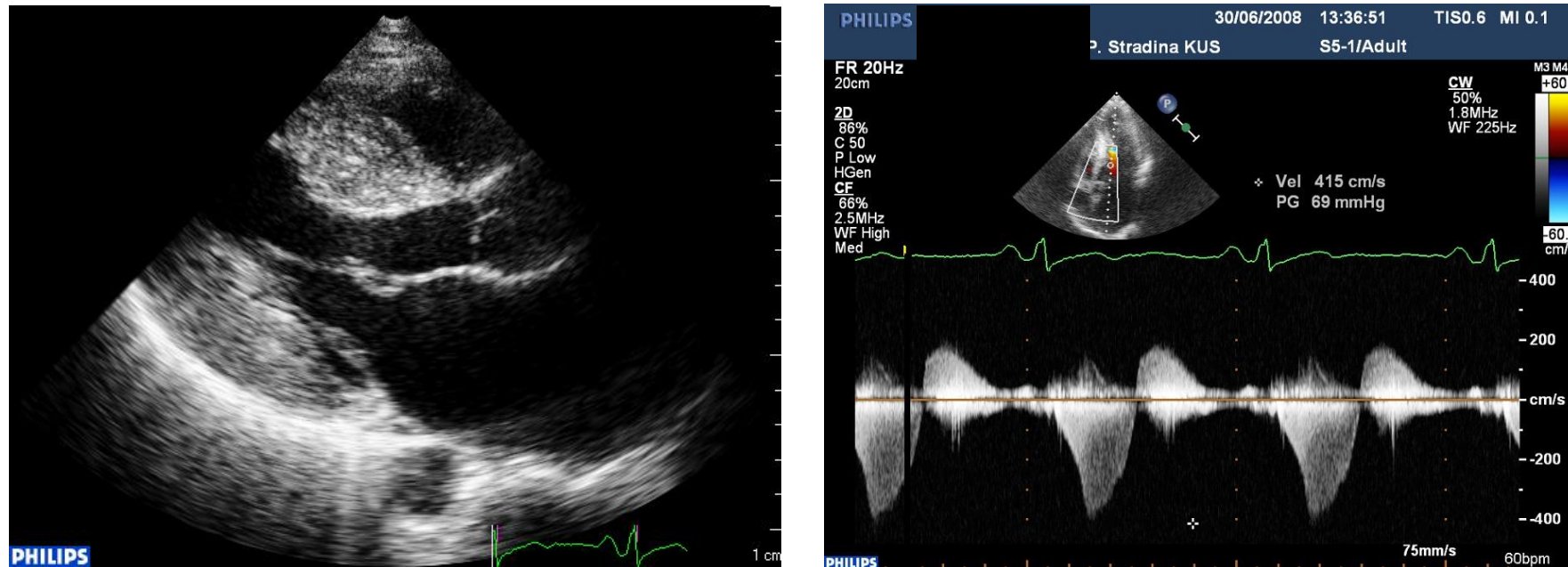
Diastoliskā funkcija

- Standarta TTE protokols diastoliskās funkcijas novērtēšanā
- Restriktīva tipa DD korelē ar sliktāku prognozi:
 - $E/A \geq 2.0$
 - $DT < 150$ msec
 - $E/e' > 14$



Hipertrofiska KMP ar LVOT obstrukciju

- Diagnozi obstruktīva HKMP nosaka PGmx LVOT > 30 mmHg
- Indikācijas invazīvai ārstēšanai parasti ir > 50 mmHg



PG max LVOT miera stāvoklī 69 mmHg

Ehokardiogrāfijas loma HKMP formu DfDg

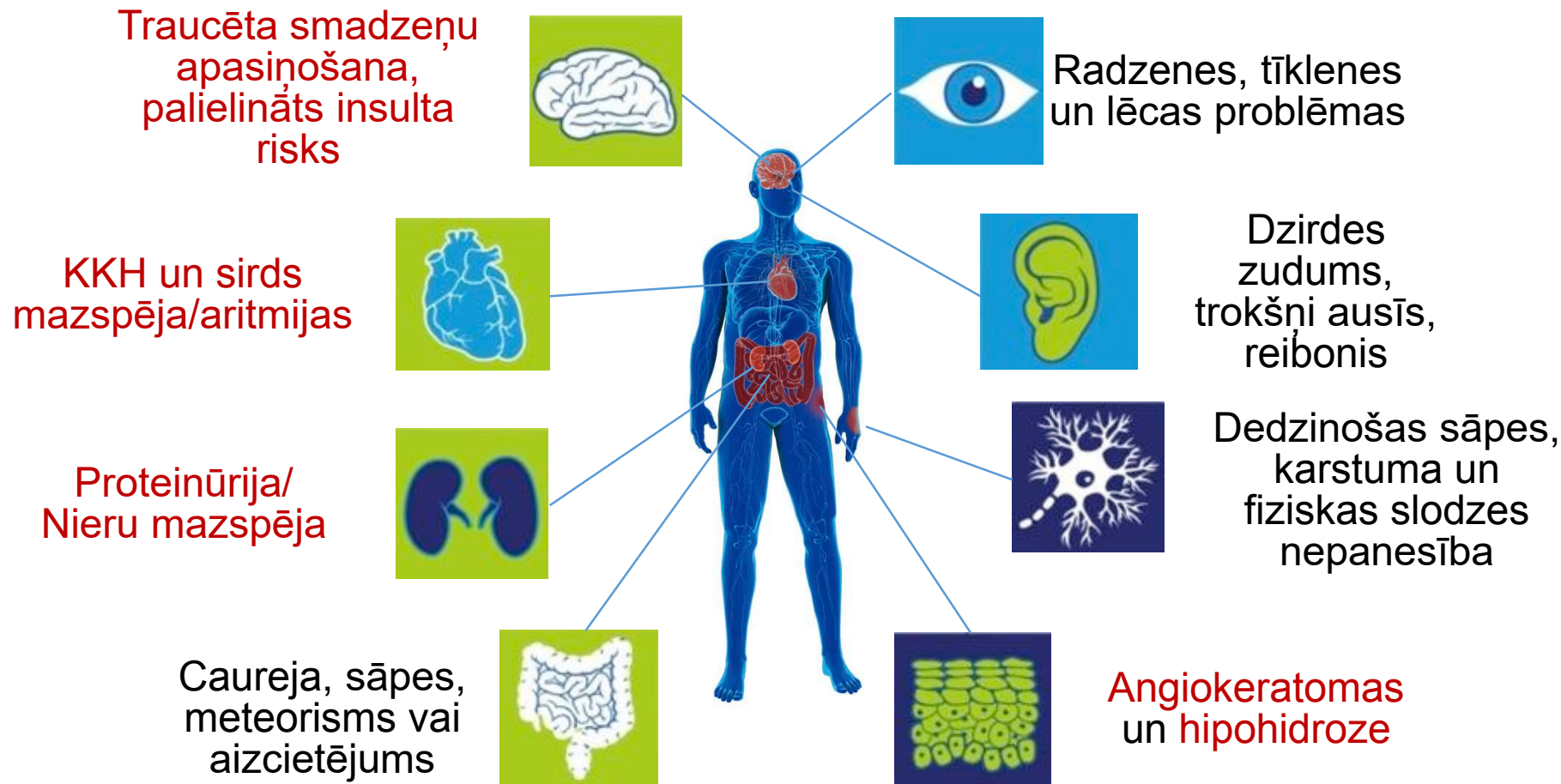
Atradne	Iespējamā diferenciāldiagnoze
Sabiezēta interatriālā starpsiena	Amiloidoze
Sabiezēti atrio-ventrikulārie vārstuļi	Amiloidoze; <i>Fabry-Anderson</i> slimība
Sabiezēta labā kambara brīvā siena	Amiloidoze; miokardīts; <i>Fabry-Anderson</i> slimība; <i>Noonan</i> sindroms
Neliels vai vidējs šķidruma daudzums perikardā	Amiloidoze, miokardīts
Kambaru miokards 2D ehokardiogrāfiski atgādina «matstiklu»	Amiloidoze
Koncentriskā kreisā kambara hipertrofija	Glikogēna uzkrāšanās slimības; PRKAG2 mutācijas
Izteikta koncentriskā kreisā kambara hipertrofija (sienas biezums ≥ 30 mm)	<i>Danon</i> slimība, <i>Pompe</i> slimība
Globāla kreisā kambara hipokinēzija (ar vai bez dilatācijas)	Mitohondriālās saslimšanas, TTR asociētā amiloidoze, PRKAG2 mutācijas, <i>Danon</i> slimība, miokardīts, progresīva sarkomēru hipertrofiskā kardiomiopātija, <i>Fabry-Anderson</i> slimība
Labā kambara izplūdes trakta obstrukcija	<i>Noonan</i> sindroms

Fābri slimība (*Fabry-Anderson*)

- ❑ Iedzimta lizosomālās uzkrāšanās slimība, kuras patoģenēzes pamatā ir X hromosomā esošā GLA gēna mutācijas, kas izraisa hidrolāzes **α-galaktozidāzes A** darbības traucējumus vai nepietiekamību
- ❑ Tas izraisa patoloģisku glikolipīda **globotriaozilceramīda (Gb₃)** uzkrāšanos orgānos un asinsvadu endotēlijā
- ❑ Pasaulē ir aprakstītas vairāk nekā **900 mutācijas**
- ❑ Fābrī slimība ir reta (apmēram 1:40000 - 1:117 000 jaundzimušajiem)

1. Fuller M, Meikle PJ, Hopwood JJ. In: Mehta *et al.* (eds). Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS, 2006. 2. Barbey F, *et al.* *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2004;2:277–86. 3. Schäfer E, *et al.* *Hum Mutat* 2005;25:412. 4. Mehta A, *et al.* *Eur J Clin Invest* 2004;34:236–4. 5. Barba-Romero MA, *et al.* *Int J Clin Pract* 2011;65:903–10. 6. Meikle PJ, *et al.* *JAMA* 1999;281:249–54.

Fābri slimības ietekmētie orgāni



Fābri slimība

- ❑ Vadošā **kardiālā** manifestācija ir kreisā kambara hipertrofija (≥ 13 mm)
- ❑ “Klasiskās” FS prevalence **populācijā**:
~1 : 40 000 līdz ~1 : 117 000
- ❑ FS prevalence pacientiem ar **hipertrofisko kardiomiopātiju** **0,5 % - 1%**
- ❑ Vīriešiem kardiālie simptomi attīstās ap **30** gadiem, bet sievietēm ap **40** gadiem

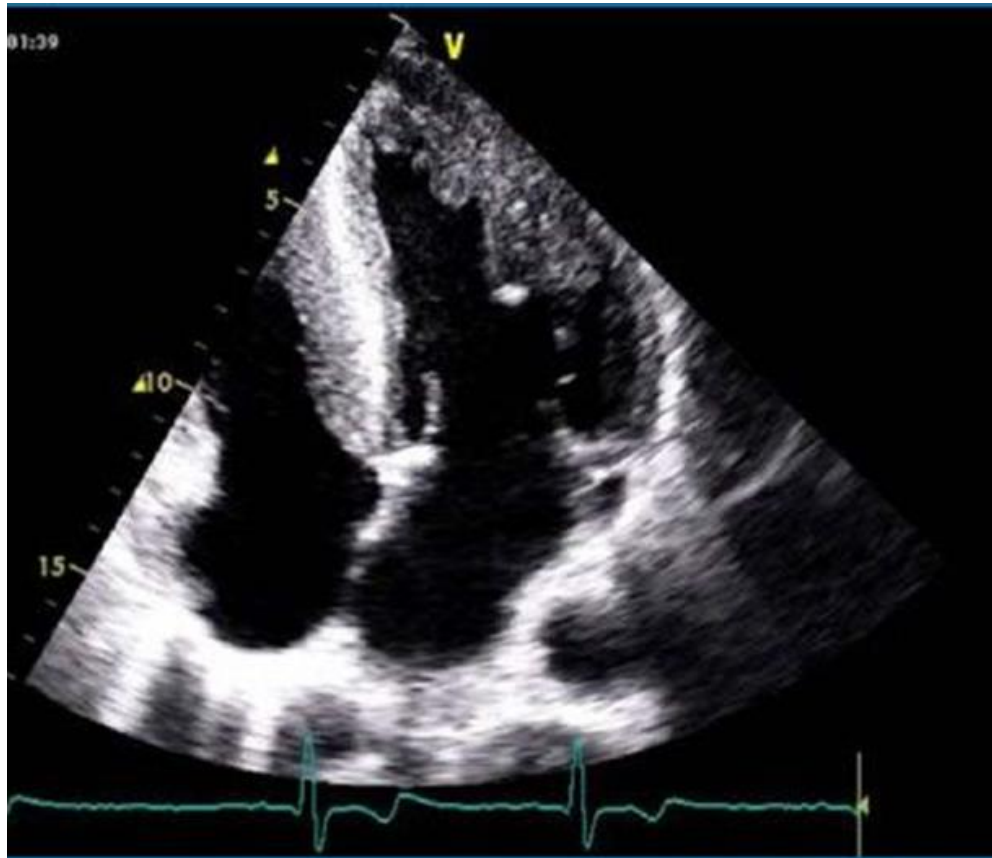
1.Elliott P et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson-Fabry Disease survey. Heart 2011;97:1957–60.

2.Monserrat L et al. Prevalence of Fabry disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2007;50:2399–2403.

FS kardiālās manifestācijas

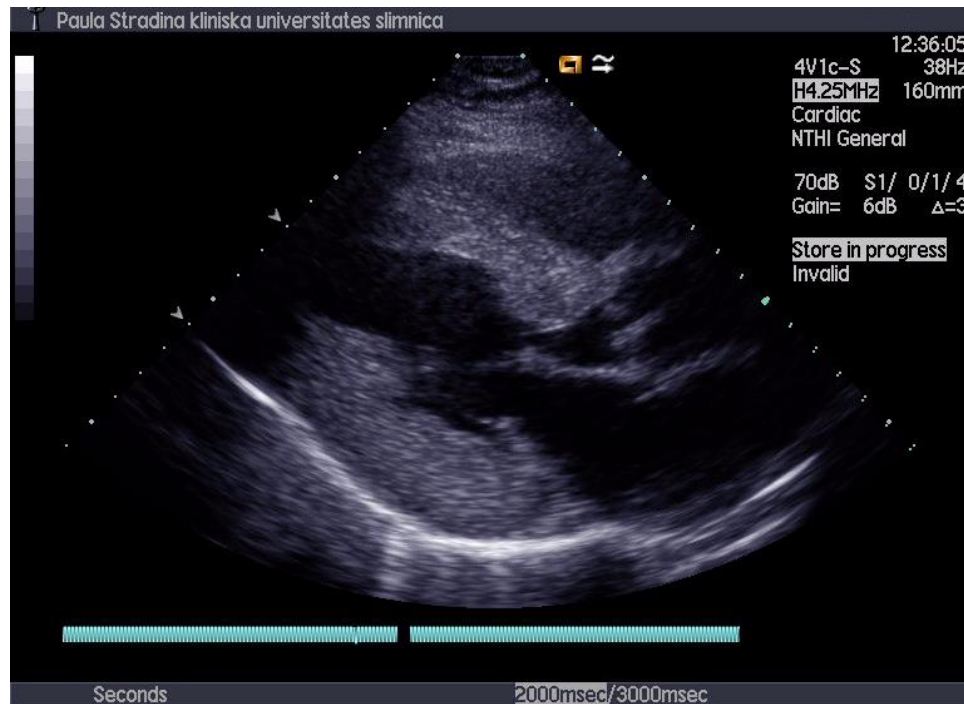
- Kreisā kambara hipertrofija
 - Sirds mazspēja ar saglabātu IF
- Miokarda fibroze
 - Aritmijas (27-42%)
- Gb3 uzkrāšanās vadīšanas šķiedrās
 - Atrio-ventrikulārās vadīšanas traucējumi
- Vārstuļu sabiezinājums
 - Vieglas pakāpes nepietiekamība

Ehokardiogrāfija

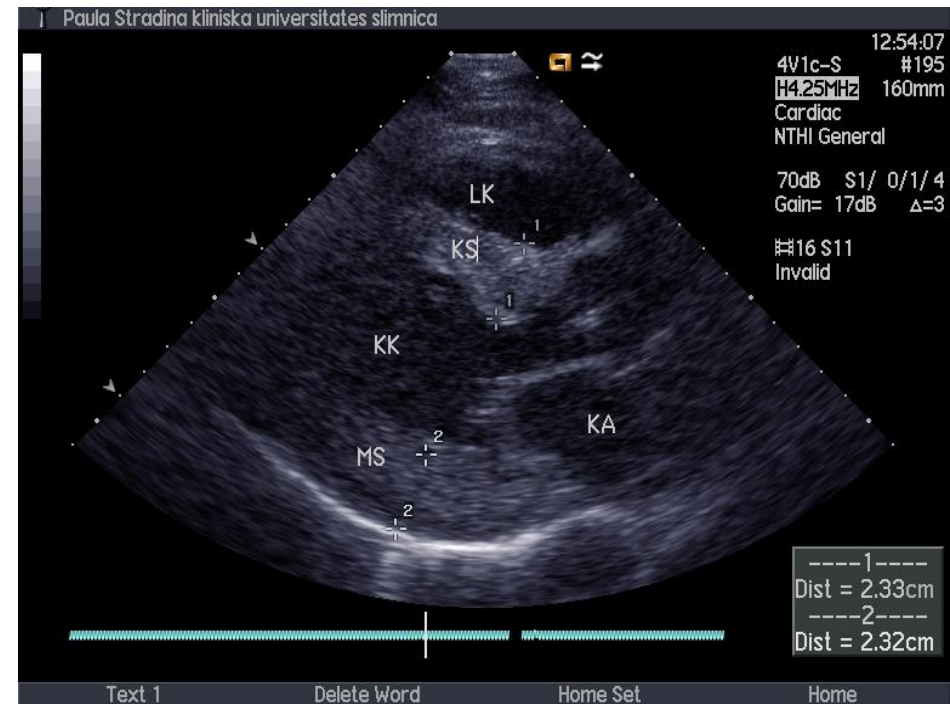


- Koncentriskā KK bez izejas trakta obstrukcijas
 - Sievietēm KKH var būt mazizteikta
- Papillāro mm., LK hipertrofija
- Vārstuļu sabiezinājums
 - Pārsvarā mitrālā vārstuļa
- IF normāla
 - Audu doplerogrāfijā longitudinālā funkcija ↓
- Diastoliska disfunkcija**
- Dilatēts KĀ

51 g.v. vīrietis ar dg: Hipertrofiska KMP (10 gadus)



- Anamnēzē nav datu par hipertensiju
- Ķimenes anamnēzē nav HKMP
- Nesmēķē
- SM ar saglabātu IF II NYHA



- KKH 23 mm (pirms 10 gadiem 12-13 mm)
- IF 75%
- Diastoliska disfunkcija II pak. (pseudonormalizācija)

Klīniskais gadījums

Angiokeratomas



2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy

- ❑ Pacienti ar **hipertrofisko kardiomiopātiju un aizdomām par Fābri slimību**
Eiropas Kardiologu biedrība rekomendē:
 - ❑ noteikt **alfa-galaktozidāzes A** aktivitāti plazmā vai perifērajos leukocītos vīriešiem ≥ 30 g.v.
(parasti $<10\%$ no normas)
 - ❑ sievietēm veikt **ģenētisko testēšanu**

02.02.2016

Request for: GLA (OMIM: 300644) - Fabry disease (OMIM: 301500) inheritance: X-linked

Clinical information: no clinical information.

Result details:

alpha-galactosidase **0,3 $\mu\text{mol/l/h}$** (reference: $\geq 2,6 \mu\text{mol/l/h}$)

GLA **hemizygous mutation c.620A>G (p.Tyr207Cys)**

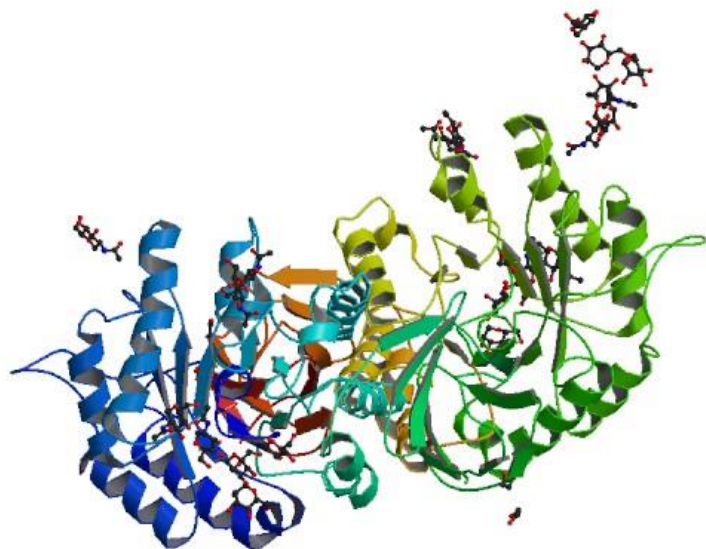
lyso-Gb3 **65,9 ng/ml** (reference: $\leq 1,8 \text{ ng/ml}$)

The patient is suffering from Fabry disease, due to a mutation in the GLA gene.

Anamnēze un izmeklējumi (papildus)

- Sirds difūza fibroze (MRI)
- Mikroalbuminūrija
- Smadzeņu baltās vielas bojājumi MRI
- *Cornea verticillata*
- Akroparestēzijas pusaudža vecumā
- Hipoakūzija (audiogrammā)
- Hipohidroze
- Kairinātu zarnu sindroms

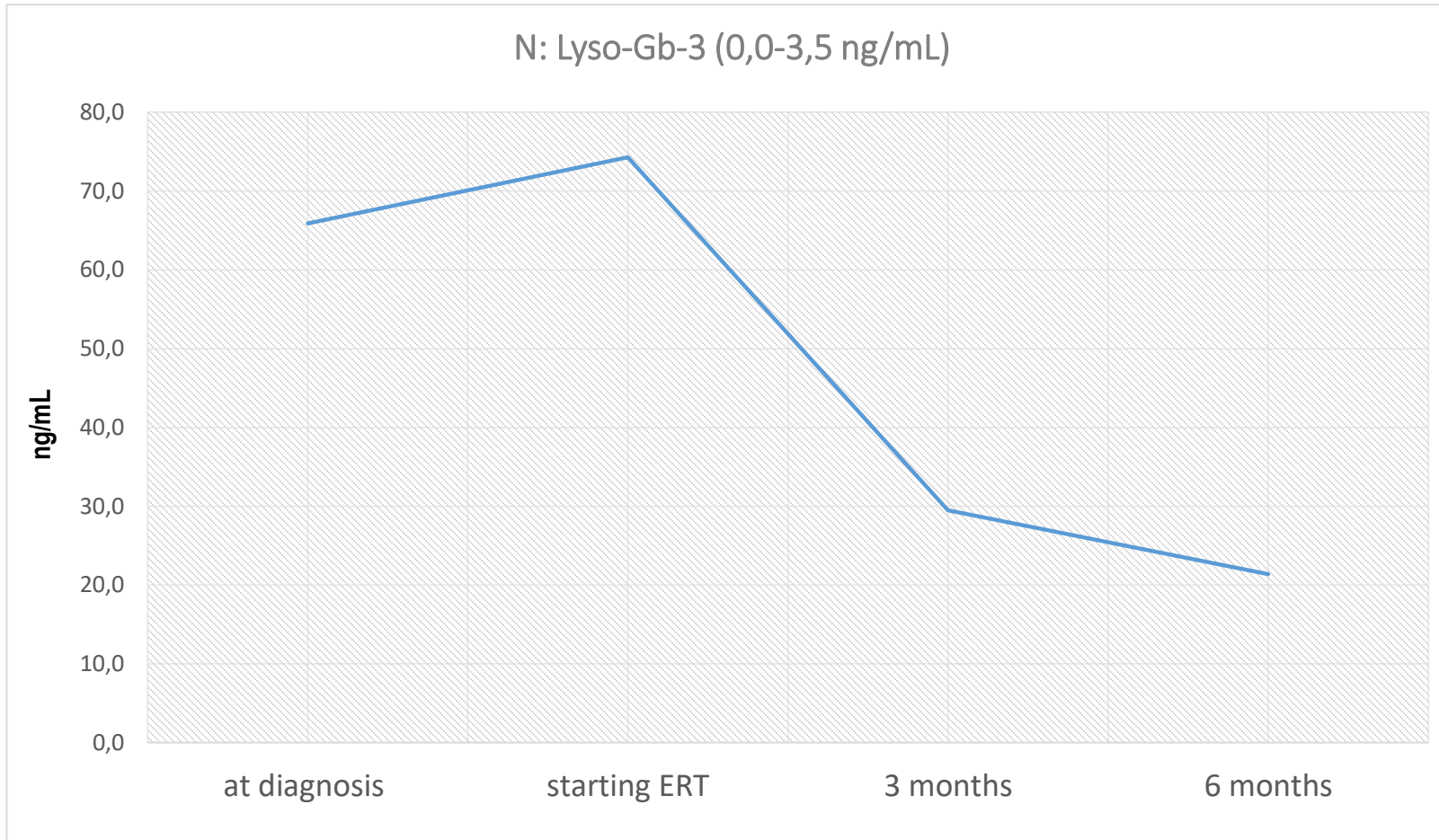
EAT uzsākta 2019.g. janvārī



Agalsidase – β

1 mg/kg i/v ik pēc 2
nedēļām

Lyso-Gb3 izmaiņas, uzsākot ārstēšanu in Dried Blood Spot



Fābri slimība Latvijā 2019

- ❑ Diagnosticēti **16** indivīdi ar 1. klases (patogēnām) mutācijām
- ❑ **4** pacienti saņēma i/v enzīmaizvietojošo terapiju (EAT)
 - ❑ 3 vīrieši ar klasisku formu Agalsidase – β
 - ❑ 1 sieviete ar KKH un *tinnitus* Agalsidase – α

Fābri slimības diagnostika P.Stradiņa KUS

- Reto slimību kabinetā PSKUS pacientiem var veikt analīzes uz Fābri slimību
- Ambulatorajiem pacientiem, pierakstoties PSKUS poliklīnikā pie internista dr. **Elīnas Poikānes** pa tel.nr. **67069280**, ņemot līdzi u27 formu (nosūtījumu) no ģimenes ārsta vai speciālista, norādot «Fābri slimības izmeklēšanai»)
- Iespējama arī Pompes slimības un Gaucher slimības diagnostika

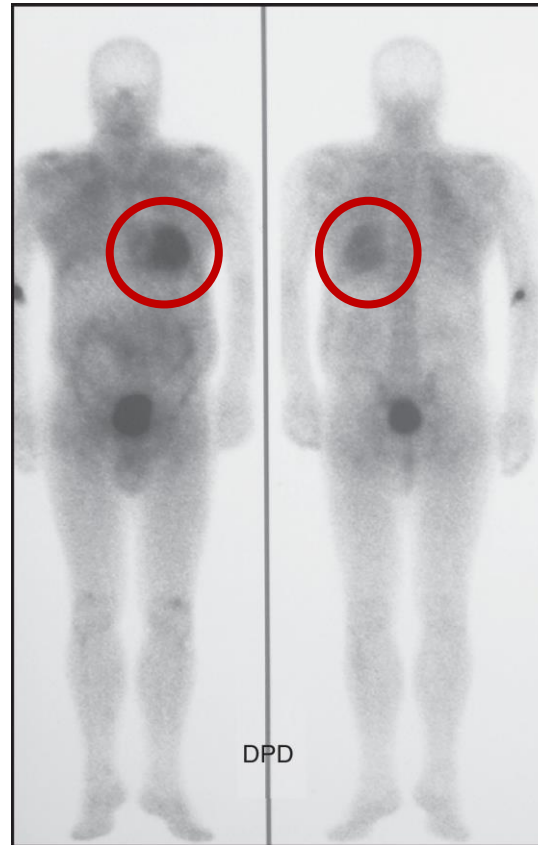
Sirds amiloidoze

- Sirds amiloidozi izraisa **amiloīda (nešķīstošas olbaltumu fibrilāras struktūras)** ekstracelulāri depozīti miokardā, palielinot ekstracelulāro tilpumu (ECV) – attīstās kreisā kambara hipertrofija
- Zelta standarts diagnostikā ir histoloģiskā izmeklēšana endomiokardiālās biopsijas (EMB) materiālā
- MRI ir alternatīva metode diagnostikā (LGE)
- Scintigrāfija (ar Tc pirofosfātu/DPD) palīdz diferencēt TTR amiloidozi no AL amiloidozes

^{99m}Tc -DPD scintigrāfija

(technetium-99m-3,3-diphosphono-1,2 propanodicarboxylic acid)

TTR amiloidozes diagnostikā un diferenciāldiagnostikā



Galvenās sirds amiloidozes formas (95%)

- **AL-amiloidoze (vieglo ķēžu amiloidoze)**
 - Iegūta forma
 - Plazmocīti producē Ig vieglās (*light*) ķēdes, kuras veido amiloīdu
 - Parasti saslimst > 50 gadu vecumā
 - Strauji progresē (neārstējot mirst 3-7 mēnešu laikā)
- **ATTR (*transthyretin related*)**
 - Aknas ražo mazu molekulu – transtiretīnu, kurš iedzimtu (ģenētisku) vai iegūtu (vecums) faktoru rezultātā veido nešķīstošu olbaltumu formas un nogulsņējas sirds un nervu audos
 - Izšķir hereditāru formu hATTR (30-60 g.v.) un ne-hereditāru formu wt-ATTR (wild-type), tipiski izpaužas 80 - gadniekiem
 - Progresē lēni

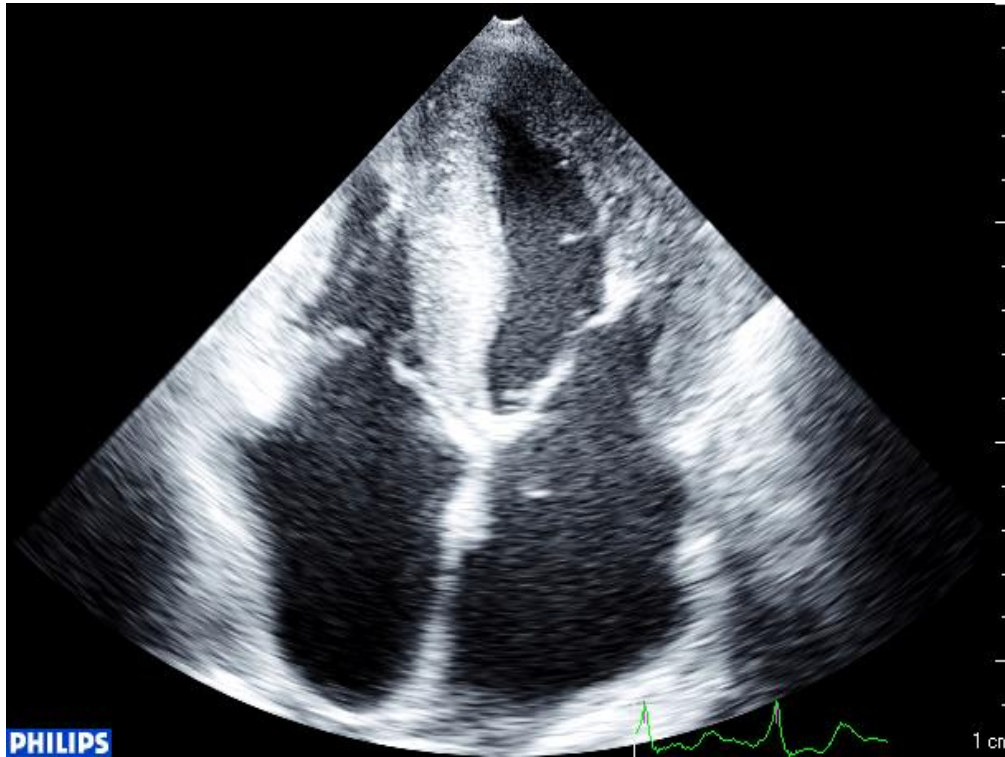
wt-ATTR amiloidoze (agrāk – senilā amiloidoze)

Prevalence:

- 13% pacientu ar saglabātu IF¹
- 16% pacientu, kuriem veikta TAVI²
- 5% pacientu ar hipertrofisko kardiomiopātiju³

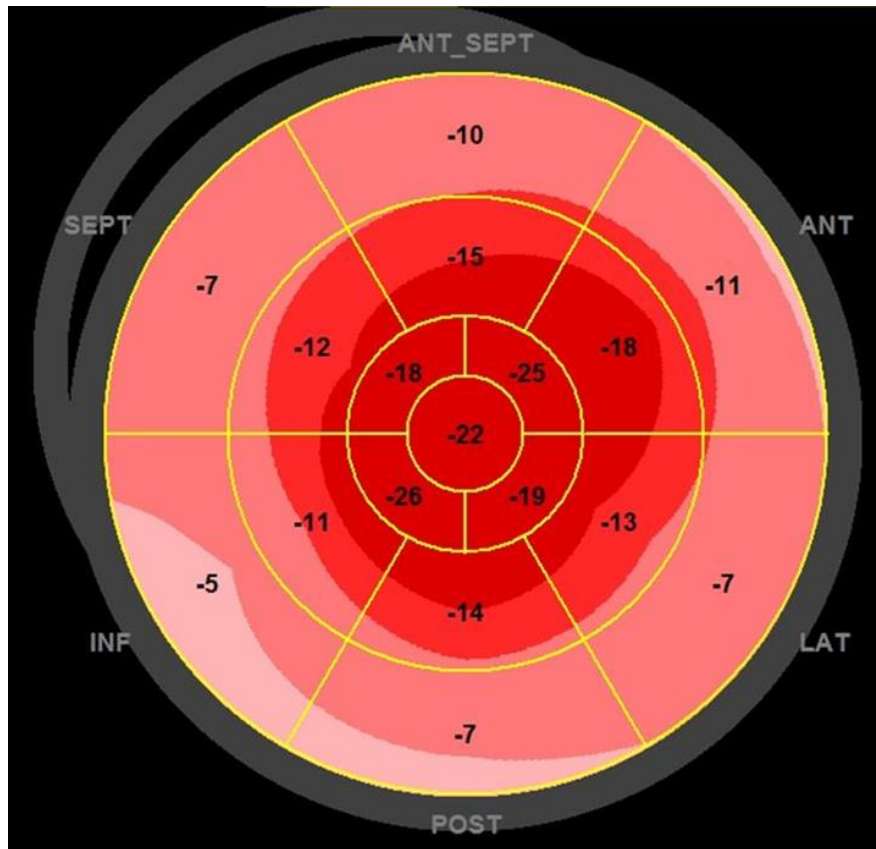
1. Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015; 36: 2585-94
2. Castano A, Narotsky DL, Hamid N, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017; 38: 2879-87
3. Damy T, Costes B, Hagege AA, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J* 2016; 37: 1826-34

Sirds amiloidoze ehokardiogrāfijā



- Kreisā kambara simetriska hipertrofija > 12 mm
- Labā kambara hipertrofija > 5 mm
- Miokarda “spoža” tekstūra
- Bieži atgādina «parastu» hipertrofisko KMP
- Saglabāta izsviedes frakcija
- Restriktīva tipa diastoliska disfunkcija
- Abu ātriju dilatācija (ātriju fibrilācija)
- Var būt sirds vārstuļu sabiezēšanās
- Neliels šķidruma daudzums perikardā (< 5 mm)

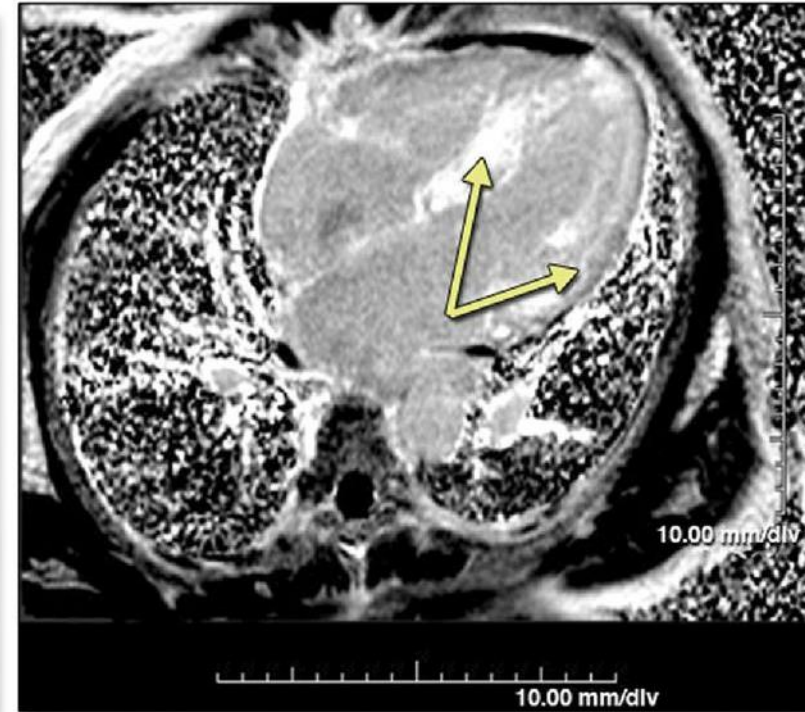
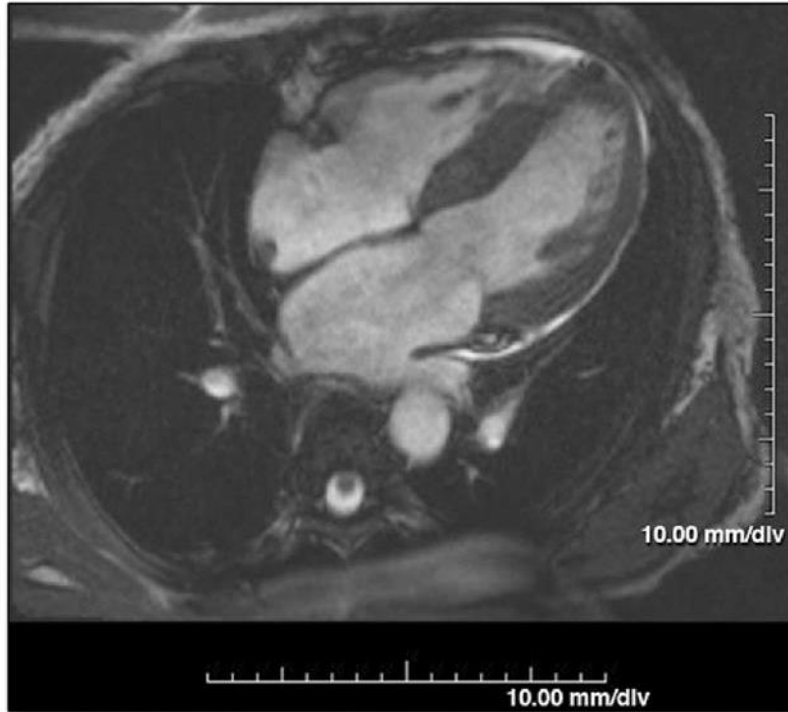
'Apical cherry' amiloidozes gadījumā GLS samazināts visur, izņemot apikālos segmentus



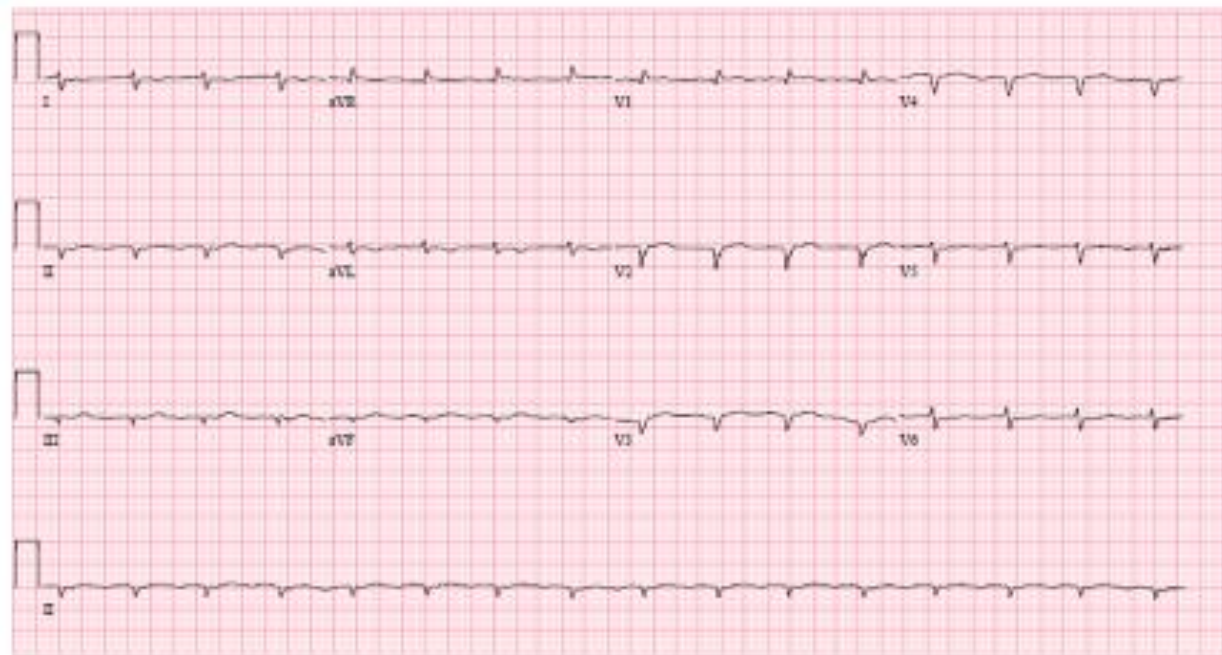
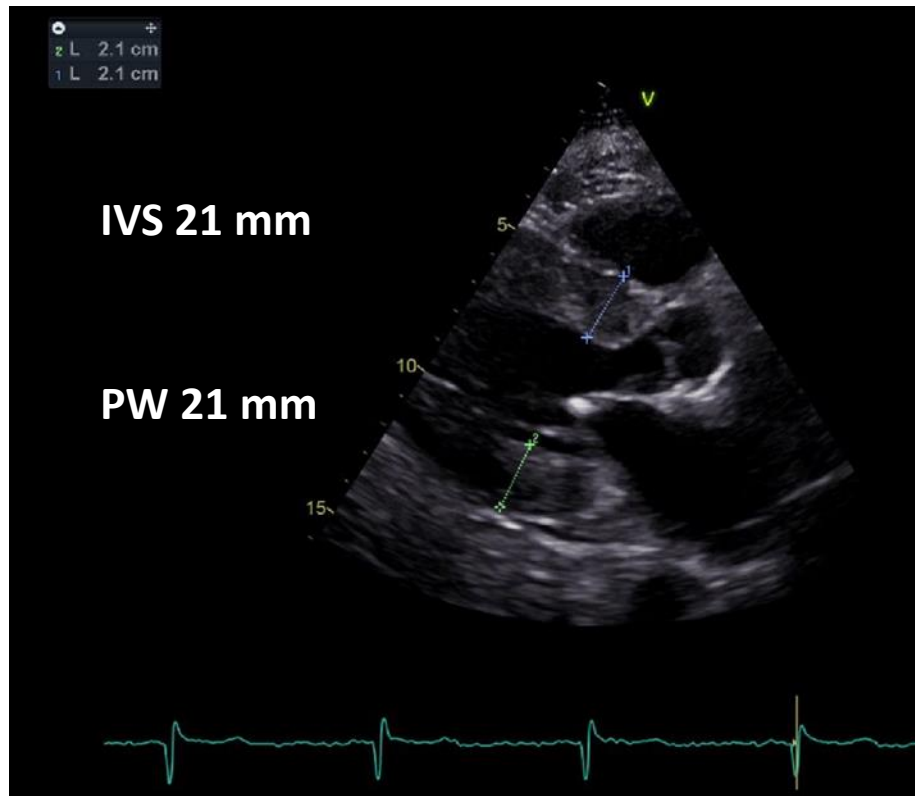
www.specklepedia.com

- ❑ GLS – Global Longitudinal Strain
- ❑ Samazināta subendokardiālo garenvirziena šķiedru sistoliskā saīsināšanās
- ❑ Normā GLS > -20%

Sirds amiloidoze MRI



KKH : ORS voltāžas neatbilstība



Kad ir jādomā par sirds amiloidozi? (1)



- HSM ar saglabātu IF (IF \geq 50%)
- Kreisā kambara hipertrofija (sieniņu biezums $>$ 12 mm)
- Sirds mazspējas simptomi kombinācijā ar citu orgānu simptomiem:
 - Bilaterāls karpālā kanāla sindroms
 - Hroniska nieru slimība
 - Gremošanas orgānu simptomi (hroniska caureja)
- Hipotensija, ja iepriekš ir bijusi hipertensija (ortostatiska hipotensija)
- Sirds mazspējas terapija nesniedz rezultātu
 - AKE-I/ARB, beta-blokatori izraisa hipotensiju!

Kad ir jādomā par sirds amiloidozi? (2)



EKG

- Zema QRS voltāža vai pakāpeniska voltāžas samazināšanās

Ehokardiogrāfija

- Simetriska biventrikulāra hipertrofija
- Samazināta miokarda deformācija (GLS), izņemot apikālos segmentus

MRI

- Palielināts ekstracelulārais tilpums (ECV)
- Difūza subendokardiāla gadolīnija vēlīnā uzkrāšanās (LGE)

Bioķīmiskās analīzes

- Ilgstoši «nedaudz» palielināts Troponīna līmenis
- Paaugstināts BNP (NT-proBNP) līmenis

Amiloidozes izmeklēšanas iespējas PSKUS

Kontaktinformācija

- ❑ Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas vienotais pieraksta tālrunis:
67069280
- ❑ PSKUS Reto slimību kabineta (RSKC atbalsta vienība) koordinators:
Judīte Lukša Tālr. 26512606 (I-V, 8.00-16.00)
- ❑ Latvijas Amiloidozes pacientu reģistra koordinators:
Dr. **Valdis Ģībietis** Tālr. 26156380 (I-V, 8.00-16.00)
valdis.gibietis@stradini.lv; valdisgib@gmail.com

Paldies par uzmanību!

