

# ИНФИЛТРАТИВНИ КАРДИОМИОПАТИИ: СЪРДЕЧНА АМИЛОИДОЗА И САРКОИДОЗА

**КАРДИОМИОПАТИИТЕ (КМП) СА ХЕТЕРОГЕННА ГРУПА ЗАБОЛЯВАНИЯ НА МИОКАРДА**, при които са налице нарушения в структурата и функцията на сърдечния мускул в отсъствие на коронарна болест, артериална хипертония, клапно заболяване или вродено сърдечно заболяване. Според класификацията на Европейското дружество по кардиология, КМП биват хипертрофична, дилатативна, аритмогенна деснокамерна, рестриктивна и неклассифицирана КМП. Те могат да бъдат генетично обусловени или придобити. Рестриктивните кардиомиопatii (РКМ) са миокардни заболявания, при които в резултат на намалена разтегливост на сърдечния мускул се повишава налягането на пълнене на сърдечните камери. РКМ се класифицират на неинфилтративни, инфилтративни, болести на натрупването и ендомиокардни заболявания, различават се по своята патогенеза, клинична изява, диагностичен подход, лечение и прогноза. Тема на настоящия обзор са инфилтративните КМП: сърдечна амилоидоза и саркоидоза.

се понижи с напредване на заболяването, дебелината на камерните стени е нормална или увеличена при инфилтративни процеси и болести на натрупването, водеща е диастолната дисфункция, предсърдията са дилатирани. Недилатираната и неразтеглива ЛК е предпоставка за бързо и значително повишаване на налягането на пълнене при физическо натоварване, невъзможност за увеличаване на ЛК диастолен обем, което води до несъответно увеличаване на ударния обем. При повечето заболявания се засяга и дясната камера. Прогресивната дилатация и дисфункция на предсърдията води до предсърдни аритмии, тромбоемболични усложнения, развитие на вторична митрална регургитация<sup>[2]</sup>. РКМ биват неинфилтративни, инфилтративни, болести на натрупването и ендомиокардни заболявания<sup>[3]</sup>. Една част са придобити, но все по-често се установяват генни мутации, най-често в саркомерните гени: troponin T (TNNT2 gene), troponin I (TNNI3),  $\alpha$ -actin (ACTC) и  $\beta$ -myosin heavy chain (MYH7)<sup>[4]</sup>. Тема на настоящия обзор са инфилтративните КМП: сърдечна амилоидоза (СА) и саркоидоза.



доц. г-р **Мариана  
Господинова**

Експертен център  
по наследствена  
транспиретинова,  
сърдечна амилоидоза,  
УМБАЛ „Св. Иван  
Рилски“

## Ключови думи:

рестриктивни  
кардиомиопatii,  
инфилтративни  
кардиомиопatii,  
сърдечна  
амилоидоза,  
саркоидоза

## Въведение

Кардиомиопатиите (КМП) са хетерогенна група заболявания на миокарда, при които са налице нарушения в структурата и функцията на сърдечния мускул в отсъствие на коронарна болест, артериална хипертония, клапно заболяване или вродено сърдечно заболяване. Класификацията на Европейското дружество по кардиология се базира на морфологични и функционални характеристики и разделя КМП

на хипертрофична, дилатативна, аритмогенна, деснокамерна, рестриктивна и неклассифицирана КМП. Те могат да бъдат генетично обусловени или придобити<sup>[1]</sup>. Рестриктивните кардиомиопatii (РКМ) са миокардни заболявания, при които в резултат на намалена разтегливост на сърдечния мускул се повишава налягането на пълнене на сърдечните камери. Лявата камера (ЛК) е с нормални или намалени размери, фракцията на изтласкване (ФИ) обикновено е нормална, но може да

## Сърдечна амилоидоза

Амилоидозите са заболявания, при които в извънклетъчното пространство на различни тъкани и органи се отлагат неразтворими амилоидни фибрили, което води до нарушаване на тяхната структура и функции. Известни са повече от 30 амилоидогенни белтъка.

При сърдечната амилоидоза биват ангажирани миокарда, проводната система, малките съдове и клапите. Водещите клинични прояви са сърдечна недостатъчност (СН) и ритъмно-проводни нарушения. Трите най-често срещани типа СА са лековерижна (АЛ), див тип транстиретинова (АТТРgt) и наследствена транстиретинова (АТТРн) амилоидоза<sup>[5,6]</sup>.

### Лековерижна амилоидоза

АЛ амилоидозата е рядко клонално заболяване на плазматичните клетки, характеризиращо се с образуване на моноклонални капа или ламбда леки вериги, които се нагъват неправилно и образуват амилоид.

Съпътстващ мултиплен миелом се среща в около 13% от пациентите и още по-рядко, АЛ амилоидозата може да възникне от други онкохематологични заболявания, секретирани имуноглобулинови леки вериги като Waldenström макроглобулинемия. При около 5% от населението над 70-годишна възраст е възможно наличие на моноклонална гамапатия с неясно значение (MGUS)<sup>[7,8]</sup>.

### Див тип АТТР амилоидоза

Транстиретиният (ТТР) е белтък, който се произвежда предимно в

черния гроб, в малки количества в хороидния плексус в мозъка и в пигментния епител на ретината. ТТР служи като транспортер на тироксин и ретинол-свързващ протеин, циркулира като тетрамер, но има способност да се дисоциира до мономери, които имат амилоидогенни свойства. При АТТРgt образуването на амилоид е свързано със стареенето, води до развитие на транстиретинова амилоидна кардиомиопатия (АТТР-КМ) и се среща предимно при възрастни мъже над 65 год., с прояви на СН със запазена ФИ (13%), както и с тежка аортна стеноза (16%), но може да се диагностицира и при жени в по-късна възраст<sup>[9-11]</sup>.

### Наследствена АТТР амилоидоза

Точкови мутации в ТТР гена са причина ТТР тетрамерите да се дисоциират на мономери и да образуват амилоидни фибрили. АТТРн амилоидоза е автозомно доминантно заболяване. Симптомите се появяват обикновено в зряла възраст. Има >130 мутации, описани до момента, като в България са диагностицирани пет различни мутации, като при всички се установява смесен фенотип – амилоидна кардиомиопатия и периферна и автономна невропатия. Най-честата мутация е Glu89Gln, разпространена в Югозападна България (Благоевградска и Кюстендилска област), но се среща и в други региони на страната вследствие на миграционни процеси<sup>[11-13]</sup>.

## Сърдечни прояви

СА се проявява с намален физически капацитет, задух при усилие, периферни отоци. Артериалното налягане е ниско, което затруднява лечението на СН. Възможно е да се

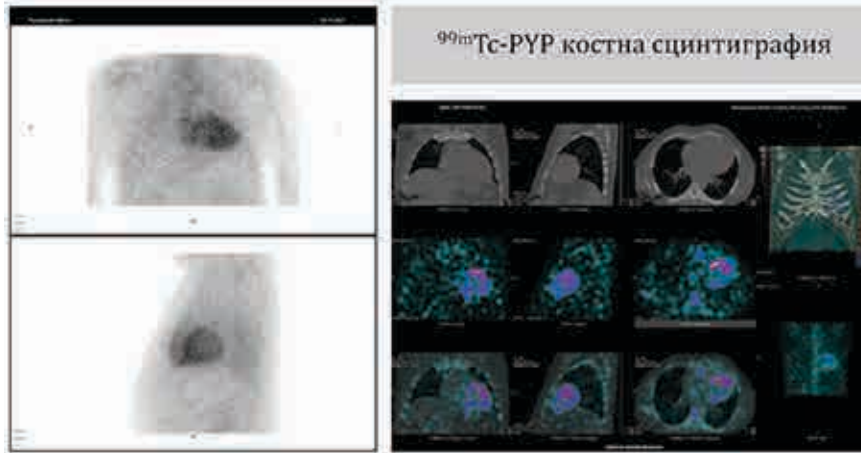
прояви с ортостатична хипотония и дори синкоп както в резултат на намаления сърдечен дебит, потенциран от диуретично лечение, така и в резултат на автономна дисфункция, честа при АТТРн амилоидоза. Белодробен оток се наблюдава рядко, по-често срещан е системният венозен застои. Чести са ритъмно-проводните нарушения. Честотата на предсърдно мъждене зависи от типа СА, по-висока при АТТРgt (45%) отколкото при АЛ (12%) или АТТРн (15%)<sup>[4]</sup>. Съществува висок риск от системен емболизъм поради нарушена функция на лявото предсърдие, дори при синусов ритъм. Внезапната сърдечна смърт (ВСС) е по-честа при АЛ амилоидоза и се дължи на електромеханична дисоциация, а не на камерно мъждене. Ангинозната симптоматика е честа и е резултат на миокардна исхемия, причинена от отлагане на амилоид в интрамурални коронарни артерии<sup>[4,6,11]</sup>.

## Екстракардиални прояви на заболяването

Повече от 50% от пациентите с АТТРgt имат анамнеза за синдром на карпалния тунел, резултат от амилоидно отлагане в карпалния теносиновиум със симптоми, предшестващи сърдечните прояви с почти десетилетие. Нерядко се наблюдава стеноза на вертебралния канал и руптура на двуглавия мускул на мишницата. АТТРн и АЛ амилоидоза са системни заболявания. При АЛ амилоидозата бъбречно засягане се наблюдава при 40-60% от пациентите (нефрозен синдром и/или бъбречна недостатъчност). АТТРн амилоидоза се характеризира със смесен

**фигура 1:**

*99mTc-PYP костна сцинтиграфия при 55-годишен пациент с наследствена АТТР амилоидоза (собствен материал)*



фенотип, освен сърдечно засягане има засягане на периферната и автономна нервна система. Засягане на черния гроб се наблюдава при около 15 до 20% от пациентите с АЛ амилоидоза, но не и при пациенти с АТТРн. Уголемяване на езика е характерна проява на АЛ амилоидоза (15-25% от пациентите), засягането на стъкловидното тяло се наблюдава при АТТРн амилоидоза. Пациентите с амилоидоза, независимо от вида, се оплакват от адинамия, загуба на тегло и качеството на живот е значително влошено<sup>[6,11,14]</sup>.

## Диагноза

Клинични прояви, промени в електрокардиограмата (ЕКГ), ехокардиографията и сърдечния магнитен резонанс (СМР) насочват към наличие на сърдечна амилоидоза. Задебелени сърдечни стени при липса на известна хипертония или клапно заболяване и нисък или нормален волтаж на QRS комплекса са много важен белег за наличие на заболяването. За поставяне на окончателна диагноза СА и определяне на нейния вид има два подхода: инвазивен, чрез биопсия и хистологично доказване и типизиране на амилоида (загължителен при

АЛ амилоидоза) и неинвазивен, само при АТТР-КМ, базиран на костна сцинтиграфия с един от трите одобрени радиофармацевтици: 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid (99mTc-DPD), 99mTc-pyrophosphate (99mTc-PYP) и 99mTc-hydroxymethylene diphosphonate (99mTc-HMDP) (Фиг. 1). Биопсията на подкожна мастна тъкан има ниска сензитивност при АТТР-КМ: 15% за див тип и 45% за наследствена форма, затова за предпочитане е провеждане на ендомиокардна биопсия. При използване на неинвазивен подход е загължително да се изключи лековерижна амилоидоза, тъй като е възможно да се наблюдава натрупване на радиофармацевтика в миокарда, макар и в по-слаба степен. Резултатите показват, че в случаите, когато е налице значително натрупване на остеотропен радиофармацевтик в миокарда (степен 2 или 3) и е изключена моноклонална гамопатия, специфичността на изследването за наличие на АТТР-КМ е 100%. При неубедителни данни от неинвазивните изследвания е необходим хистологичен анализ. Чрез генетичен тест се диагностицира наследствената форма на болестта, като това дава възможност за обхващане на цялото семейство и устано-

вяване на носители на патологична мутация, тяхното проследяване и откриване на начални патологични промени<sup>[15,16]</sup>.

## Лечение на сърдечната амилоидоза

Освен симптоматично лечение на СН и профилактика на усложненията вече съществуват медикаменти, които модифицират хода на болестта и подобряват прогнозата. За момента, единственият одобрен от регулаторните органи медикамент за лечение на АТТР-КМ е Тафамигис 61 mg, стабилизатор на трансретина. Лечението на АЛ амилоидоза се провежда от хематолози в екип с кардиолози и нефролози поради мултисистемното засягане<sup>[6,11,17]</sup>.

## Сърдечна саркоидоза

Саркоидозата е мултисистемно възпалително заболяване с неизвестна етиология, характеризиращо се с наличие на неказеозни грануломи в засегнатите органи. Често се проявява с двустранна хилусна лимфаденопатия, белодробни инфилтрати, увеит или кожни лезии. Сърцето, черният гроб, галакът, нервната система, костният мозък, бъбреците, костите, ставите, мускулите и други органи също могат да бъдат засегнати. Саркоидозата обикновено засяга млада и средна възраст (25-45 год.), но децата и възрастните хора също могат да бъдат засегнати. Белодробното увреждане е най-често срещано и се наблюдава в 90% от случаите, докато сърдечно

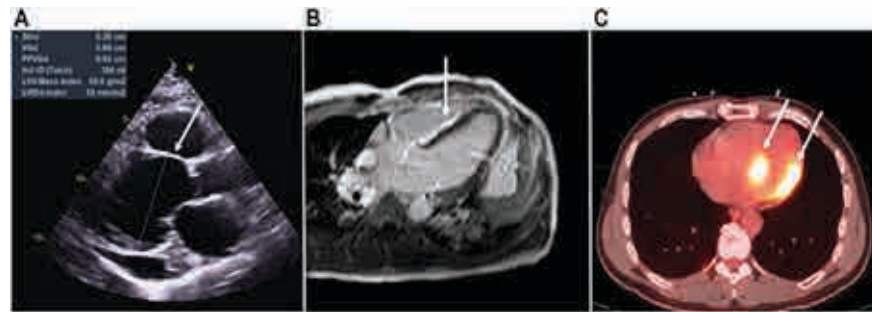
засягане се установява при 25-30% от засегнатите пациенти според аутопсионните данни. Клинично изявено сърдечно засягане се диагностицира в около 5% от случаите на системна саркоидоза<sup>[18-20]</sup>.

## Патогенеза

Основната патологична находка при саркоидозата е грануломатозната инфилтрация, която нарушава нормалната функция на органите. Заболяването протича в три последователни етапа: оток, образуване на гранулом и фиброза. Саркоидът може да ангажира всяка част от сърцето, но най-често засяга свободната стена на ЛК и базалния сегмент на междукамерната преграда (МКП). В началните стадии на заболяването, когато преобладава тъканен оток, преобладава диастолната дисфункция. В по-късните стадии на заболяването, когато грануломатозното възпаление се замества от фиброзна тъкан, камерите се разширяват и преобладава систолната дисфункция. Неравномерният характер на засягане на миокарда води до промени в кинетиката на ЛК, които не съответстват на конкретна коронарна територия. Засягането на базалната МКП води до ангажиране на проводната система, а миокардната фиброза – до камерни аритмии<sup>[18-20]</sup>.

## Сърдечни прояви

Клиничните прояви на сърдечната саркоидоза корелират с локализацията и степента на грануломатозна инфилтрация и варират от безсимптомни електрокардиографски находки до прогресираща сърдечна



**Фигура 2:** Ехокардиография (А), сърдечен магнитен резонанс (В) и FDG позитрон емисионна томография (С) при пациент със сърдечна саркоидоза (Lemay S, CJC Open. 2020).

недостатъчност и ВСС.

Нарушенията в проводимостта са чести. Пълният А-V блок е най-често срещаното проводно нарушение и може да се появи в 25–30% от случаите. AV блок I и II степен и бедрен блок също са често срещани. Непродължителна или продължителна камерна тахикардия може да се наблюдава в до 23% от случаите. ВСС поради камерни тахиаритмии или пълен AV блок е причина за 25-65% от леталните случаи и може да бъде първа проява.

Често срещана е и прогресираща левостранна СН, която може да бъде диастолна или систолна в зависимост от стадия на заболяването и е основна причина за смъртност при 25% от пациентите със сърдечна саркоидоза, на второ място след ВСС<sup>[18-20]</sup>.

## Диагноза

Ендомиокардната биопсия остава златен стандарт за диагноза на сърдечната саркоидоза, но тя има относително ниска чувствителност, като се има предвид неравномерният характер на засягане на миокарда. Несърдечна биопсия, доказваща наличие на типични грануломи, съчетана с типични сърдечни прояви, се счита за достатъчна за поставяне на диагнозата.

Наличието на типични проводни нарушения на ЕКГ, макар и неспецифични, може да подкрепи сърдечно ангажиране. Ехокардиографията е нискочувствителна в ранен стадий на заболяването. С прогресия на заболяването се установяват типични промени, които включват изтъняване на МКП (или удебеляване в по-ранен стадий), в напреднал стадий – дилатация на ЛК със систолна дисфункция и сегментни нарушения в кинетиката с некоронарно разпределение.

Други промени включват камерни аневризми, задебеляване на папиларни мускули, клапни промени и перикарден излив. Понастоящем СМР е техника на избор при съмнение за сърдечна саркоидоза. Промените варират в зависимост от стадия на заболяването: в ранния стадий на възпаление се наблюдава задебеляване на миокарда и повишен T2 сигнал, докато в по-късния фибротичен стадий класическите промени включват сегментно изтъняване на миокарда и късно контрастно усилване, което е свързано с повишен риск от нежелани събития, включително смърт. Позитронно-емисионната томография (PET) заема важно място в диагностичния процес, тъй като флуорогезоксиглюкоза (18F-FDG) се натрупва във възпалителните клетки в миокарда, без вида на натрупване да е патогномоничен за сърдечна саркоидоза.





# НОВИНИ

## Метаболитен синдром и ПСОРИАТИЧЕН АРТРИТ

Разпространението на метаболитен синдром варира в зависимост от това как е дефинирано понятието, но приблизително 30% от пациентите с псориазис (PsA) отговарят на критериите в кохортно проучване на 724 индивида, както и приблизително 23-63% от пациентите в множество проучвания. Предишни наблюдения върху пациенти с PsA сочат, че те са изложени на повишен риск от сърдечно-съдови заболявания. Въпреки това оценката на разпространението на метаболитния синдром остава предизвикателство, тъй като определянето на синдрома варира в различните проучвания.

За по-задълбочена оценка в тази популация, изследователи са заложили на систематичен преглед в литературата на 18 други проучвания, публикувани до март 2019 г. и данни за пациенти с PsA, записани в CARMA (обширно кохортно обсервационно изследване). Резултатите са публикувани на 1 март 2022 г. в *Journal of Clinical Rheumatology*. Сред пациенти с продължителност на заболяването от само 3 години се наблюдава разпространение от 38% на метаболитен синдром, подобно на средното за популацията. Друго проучване показва значително по-високо разпространение на метаболитен синдром при пациенти с PsA и кожен псориазис. Проучването CARMA включва 724 пациенти с PsA; 45.4% са жени и 21.8% са пушачи. Средната възраст на населението е 51 години. 222 пациенти (30.7%) отговарят на поне три критерия за метаболитен синдром, които са високо кръвно налягане (66.8%), хипергликемия (42.6%) и хипертриглицеридемия (30.6%). Въпреки вариациите в разпространението на метаболитен синдром, в зависимост от използваната дефиниция, авторите пишат: „Може да се каже, че честотата на метаболитен синдром при пациенти с PsA е много висока“.

FDG-PET е по-чувствителен метод, но по-малко специфичен от СМР (Фиг. 2). И двата теста могат да се използват за проследяване на терапевтичния отговор<sup>[18-22]</sup>.

## Лечение

Глюкокортикоидите са средство на първи избор за лечение на сърдечната саркоидоза. Медикаменти на втора линия са метотрексат, лефлуномид, азатиоприн и хидрохлорокин, като при липса на оптимален ефект се препоръчва ранно започване на комбинирано лечение.

Медикаменти на трети избор са антагонисти на туморния некротичен фактор алфа: infliximab и adalimumab. При наличие на сърдечно засягане, освен имunosупресивното лечение в зависимост от клиничните прояви, се провежда лечение на сърдечната недостатъчност и ритъмно-проводните нарушения. Високата честота на ВСС при сърдечна саркоидоза изисква внимателна преценка на използването на електрокардиостимулатор и кардиовертер-дефибрилатор<sup>[18-20]</sup>. ■

## Книгопис:

- Perry Elliott, Bert Andersson, Eloisa Arbustini, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *European Heart Journal*, Volume 29, Issue 2, January 2008, Pages 270–276. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm342>.
- Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of Restrictive and Infiltrative Cardiomyopathies: Part 1 of a 2 – Part Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Mar 13;71(10):1130-1148. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.016. PMID: 29519355.
- Seferović PM, Polovina M, Bauersachs J, et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019 May;21(5):553-576. doi: 10.1002/ehfj.1461. Epub 2019 Apr 16. PMID: 30989768.
- Muchtar E, Blauwet LA, Gertz MA. Restrictive Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res*. 2017 Sep 15;121(7):819-837. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310982. PMID: 28912185.
- Rapezzi, C. et al. Systemic cardiac amyloidosis: Disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*, 2009;120:1203–1212.
- Rubin J. and Maurer MS. Cardiac Amyloidosis: Overlooked, Underappreciated, and Treatable. *Annual Review of Medicine* 2020 71:1, 203-219.
- Kyle RA et Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol*. 1995; 32:45–59.
- Dubrey, SW, et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *QJM*. 1998; 91:141-157.
- 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: 2585-2594.
- 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: 2879-2887.
- Garcia-Pavia Pablo, Claudio Rapezzi, Yehuda Adler, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 16, 21 April 2021, Pages 1554–1568. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab072>.
- Kirov A, Sarafov S, Pavlova Z, et al. Founder effect of the Glu89Gln TTR mutation in the Bulgarian population. *Amyloid*, 2019 Dec;26(4):181-185.
- Gospodinova M, Sarafov S, Chamova et al. Cardiac involvement, morbidity and mortality in hereditary transthyretin amyloidosis because of p.Glu89Gln mutation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2020 Sep;21(9):688-695.
- Stelmach-Goldys A, Zaborek-Lyczba M, Łyczba J, et al. Physiology, Diagnosis and Treatment of Cardiac Light Chain Amyloidosis. *J Clin Med*. 2022 Feb 9;11(4):911. doi: 10.3390/jcm11040911. PMID: 35207184; PMCID: PMC8880759.
- Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016;133:2404-2412.
- Dorbala, S., Ando, Y., Bokhari, S. et al. ASNC/AHA/AASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2 – evidence base and standardized methods of imaging. *J. Nucl. Cardiol.* 26, 2065-2123 (2019).
- Marques Nuno, Olga Azevedo, Ana Rita Almeida, et al. Specific Therapy for Transthyretin Cardiac Amyloidosis: A Systematic Literature Review and Evidence-Based Recommendations. *J Am Heart Assoc*. 2020:9.
- Bejar D, Colombo PC, Latif F, Yuzefpolskaya M. Infiltrative Cardiomyopathies. *Clin Med Insights Cardiol*. 2015;9(Suppl 2):29-38. Published 2015 Jul 8. doi:10.4137/CMC.S19706.
- Gilotra NA, Griffin JM, Pavlovic N, et al. Sarcoidosis-Related Cardiomyopathy: Current Knowledge, Challenges, and Future Perspectives State-of-the-Art Review. *J Card Fail*. 2022;28(1):113-132. doi:10.1016/j.cardfail.2021.06.016.
- Lemay S, Massot M, Phillipon F, et al. Ten Questions Cardiologists Should Be Able to Answer About Cardiac Sarcoidosis: Case-Based Approach and Contemporary Review. *CJC Open*. 2020;3(4):532-548. Published 2020 Dec 26. doi:10.1016/j.cjco.2020.11.022.
- Patel MR, Cawley PJ, Heitner JF, et al. Detection of myocardial damage in patients with sarcoidosis. *Circulation*. 2009 Nov 17;120(20):1969-77.
- Patel AR, Rashedi N. Cardiac Sarcoidosis: A Picture May Be Worth a Thousand Words, But Do We Need More? *J Am Heart Assoc*. 2019 May 21;8(10):e012715. doi: 10.1161/JAHA.119.012715.