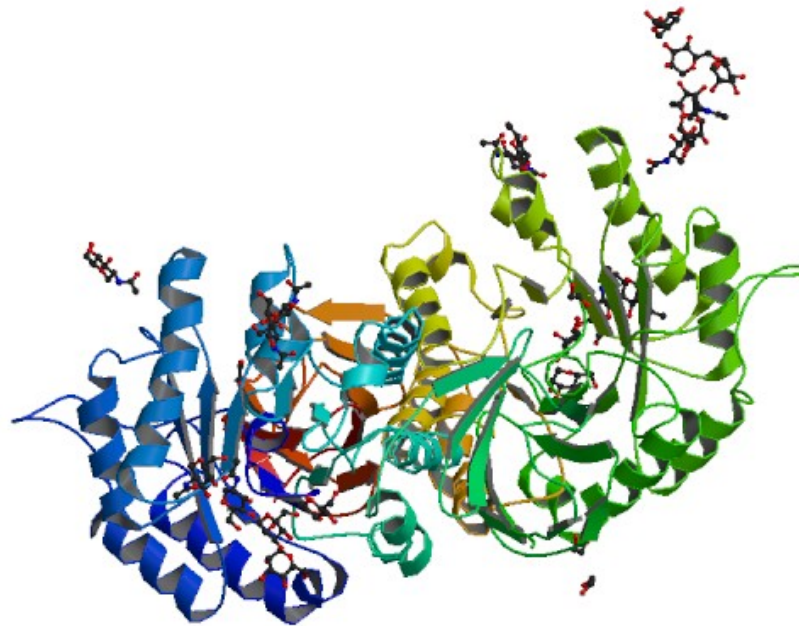


Srdce a metabolická onemocnění



R.Maxian
10.března 2016

AHA Cardiomyopathies Classification

Primary cardiomyopathies

- Genetic**
 - HCM
 - ARVC/D
 - LVNC
 - Glycogen storage
 - PRKAG2
 - Danon
 - Conduction defects
 - Mitochondrial myopathies
 - Ion channel disorders
 - LQTS
 - Brugada
 - SQTS
 - CVPT
 - Asian SUNDs
 - Mixed**
 - DCM
 - Restrictive (non hypertrophied, non dilated)
 - Acquired**
 - Inflammatory (myocarditis)
 - Stress-provoked (tako-tsubo)
 - Peripartum
 - Tachycardia-induced
 - Infants of insulin-dependent diabetic mothers

Secondary cardiomyopathies

Infiltrative

- Amyloidosis (primary, familial autosomal dominant, senile, secondary forms)
- Gaucher disease
- Hurler's disease
- Hunter's disease

Storage

- Hemochromatosis
- Fabry's disease
- Glycogen storage disease (Cori, Pompe)
- Niemann-Pick disease

Toxicity

- Drugs, heavy metals, chemical agents

Endomyocardial

- Endomyocardial fibrosis
- Hyper eosinophilic syndrome (Löffler's endocarditis)

Inflammatory (granulomatous)

- Sarcoidosis

Endocrine

- Diabetes mellitus
- Hyperthyroidism
- Hypothyroidism
- Hyperparathyroidism
- Pheochromocytoma
- Acromegaly

Cardiofacial

- Noonan syndrome
- Lentiginosis

Neuromuscular/neurological

- Friedreich's ataxia
- Duchenne-Becker muscular dystrophy
- Emery-Dreifuss muscular dystrophy
- Myotonic dystrophy
- Neurofibromatosis
- Tuberous sclerosis

Nutritional deficiencies

- Beriberi (thiamine), pellagra, scurvy, selenium, carnitine, kwashiorkor

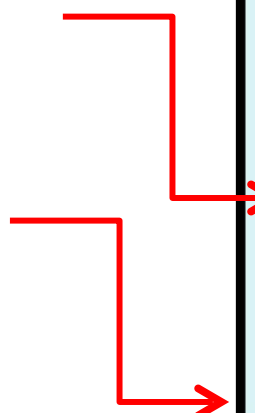
Autoimmune/collagen

- Systemic lupus erythematosus
- Dermatomyositis
- Rheumatoid arthritis
- Scleroderma
- Polyarteritis nodosa

Electrolyte imbalance

Consequence of cancer therapy

- Anthracyclines: doxorubicin, daunorubicin
- Cyclophosphamide
- Radiation



Střádavé/metabolické choroby myokardu

•Lysozomální střádavé choroby

- glykosfingolipidózy: Fabryho - Andersenova choroba, Gaucherova choroba

- mukopolysacharidózy: I – Hurlerové sy, II – Hunterův sy

- glykogenózy: Pompeho choroba, Danonova choroba

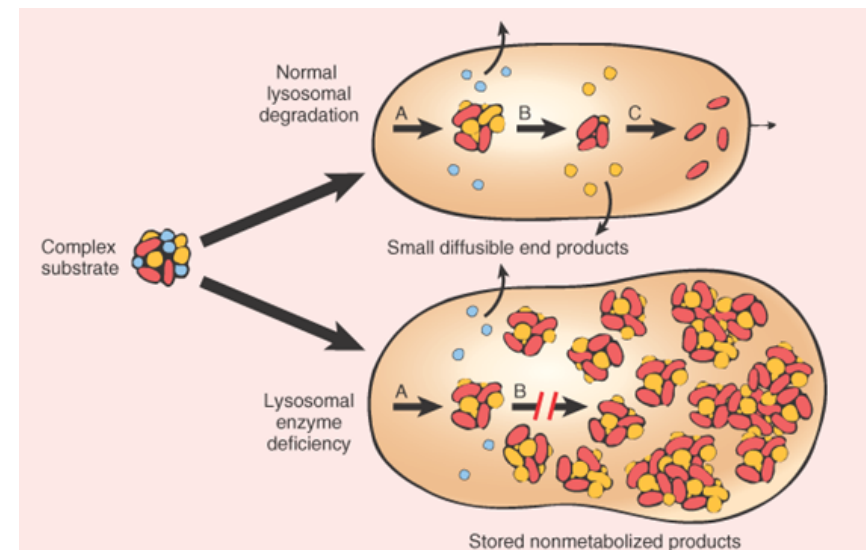
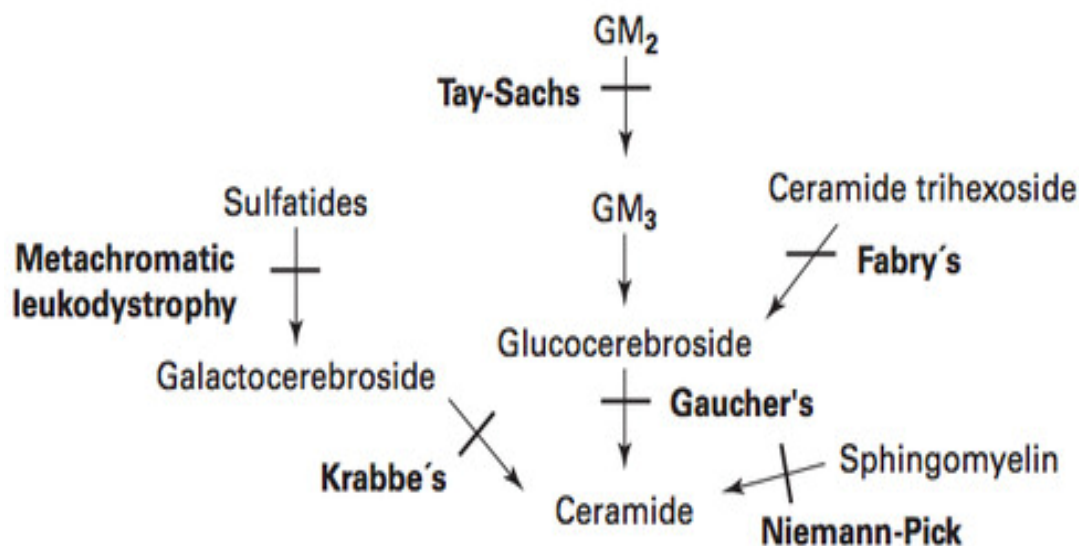
•Mitochondriopatie

•Amyloidóza

•Ostatní: Hemochromatóza, Systémová deficiencie karnitinu

Lysozomální střádavé choroby (40 jednotek)

- Monogenně vázaná metabolická blokáda s absencí/malfunkcí lysozomálního enzymu, s akumulací korespondujícího substrátu v lysozomech, vede k poškození lysozomálních funkcí (tvorba atypických bioaktivních látek)
- Vzácné: 1 případ na 7-8 tisíc porodů, privátní mutace genů nebo kumulace mutací u aškenázských Židů
- Incidence: 1:40 000



Fabryho Andersenova nemoc – angioceratoma corporis diffusum

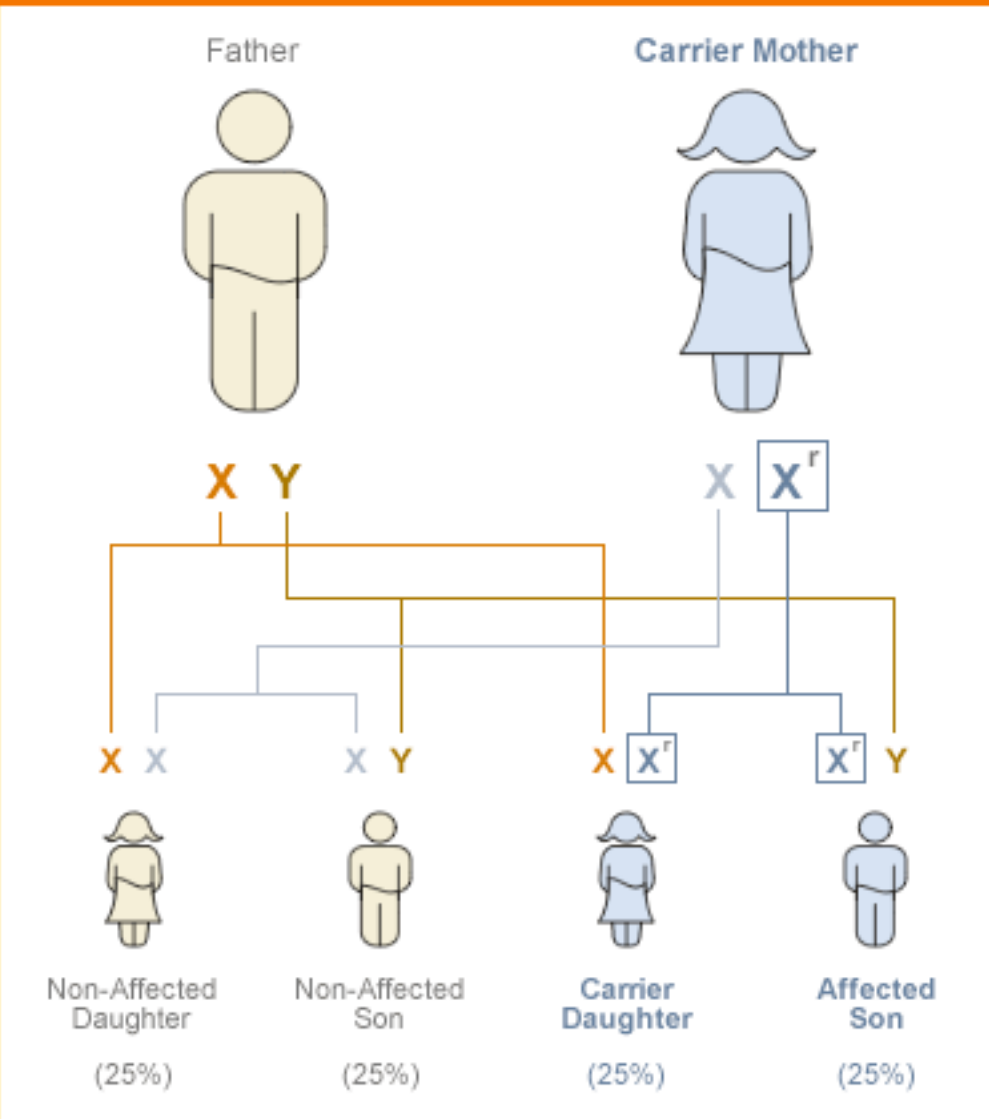
- Nejčastější lidská lysozomální strádavá nemoc
- Podkladem je deficience enzymu *alfa-galaktosidázy* vázaném na chromozomu X
- s ukládáním globotriaosylceramidu (Gb3) ve všech orgánech
- 1:40 000, 2x častější u žen (nosičky) ale manifestace choroby je o 10-20 let později



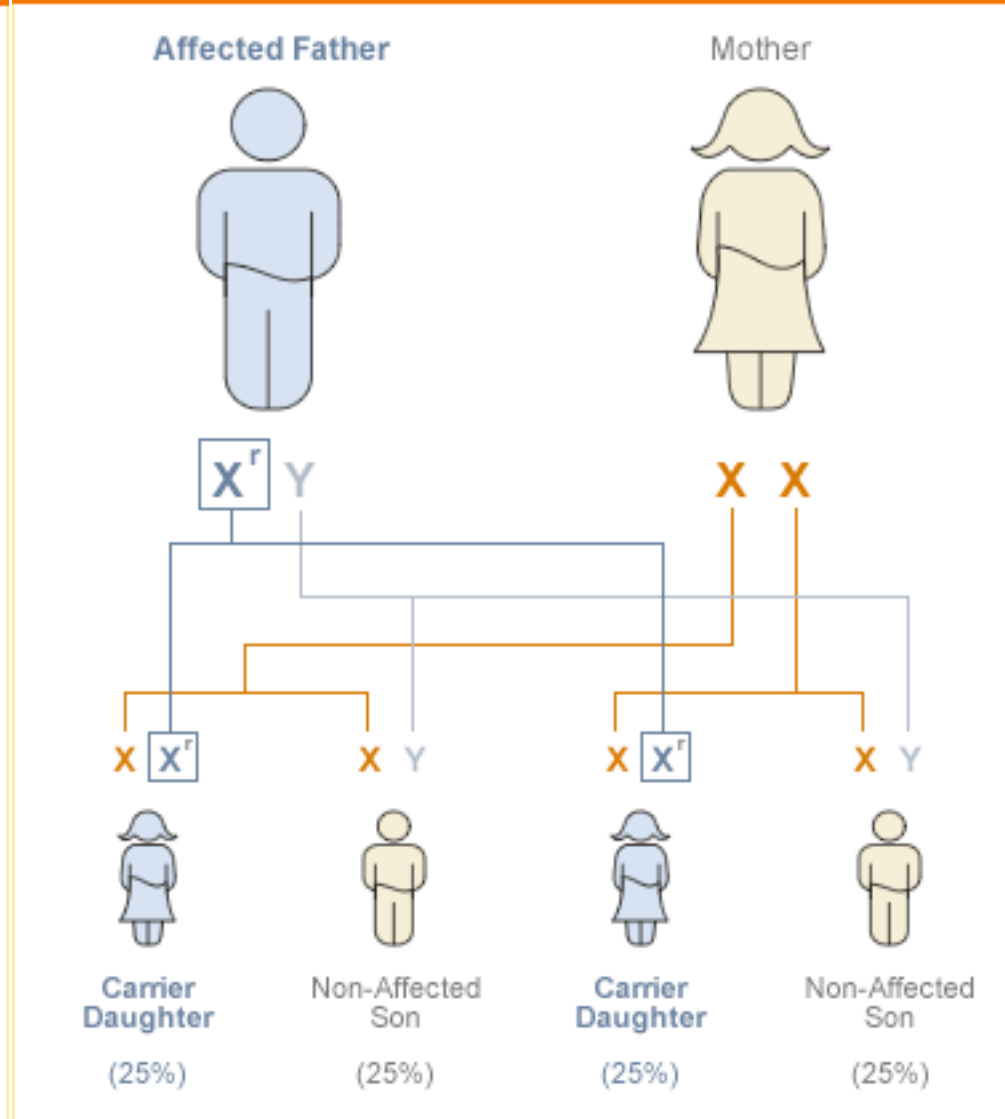
Johannes Fabry, německý dermatovenerológ, 1896

Dedičnosť väzaná na chromozóm X

FEMALE X-LINKED RECESSIVE TRAIT SEGREGATION



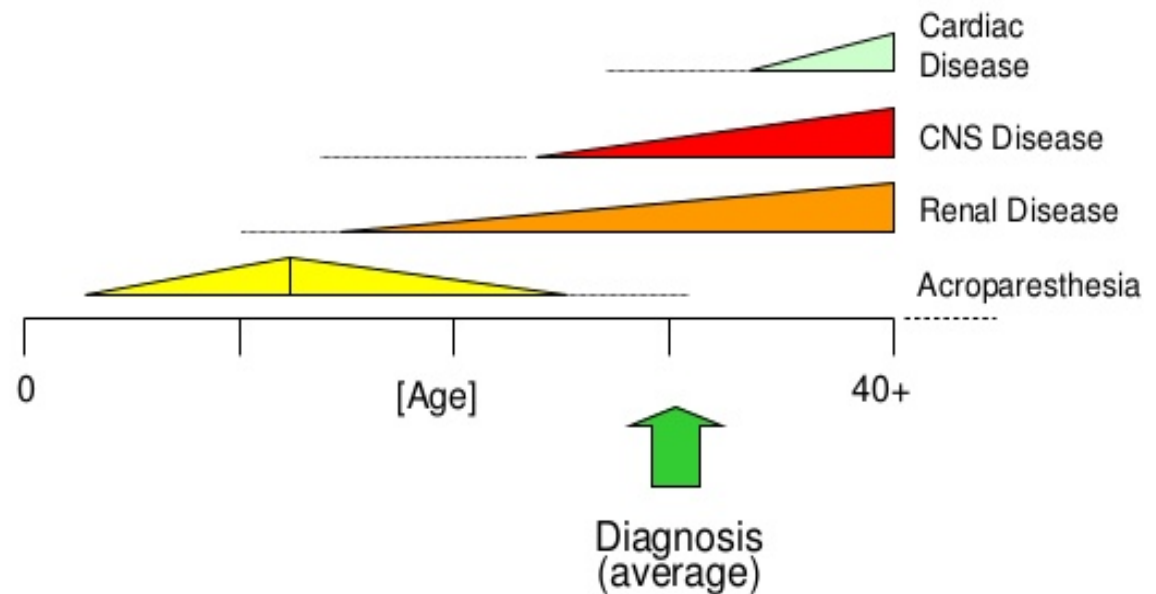
MALE X-LINKED RECESSIVE TRAIT SEGREGATION



Progrese Fabryho nemoci

- Manifestace v dětství
- Pálení chodidel a dlaní, febrilní ataky, intoleranci tepla, bolesti břicha
- Závratě, poruchy sluchu, epileptické záchvaty, průjmy
- Nefropatie s proteinúrií a CHRI*

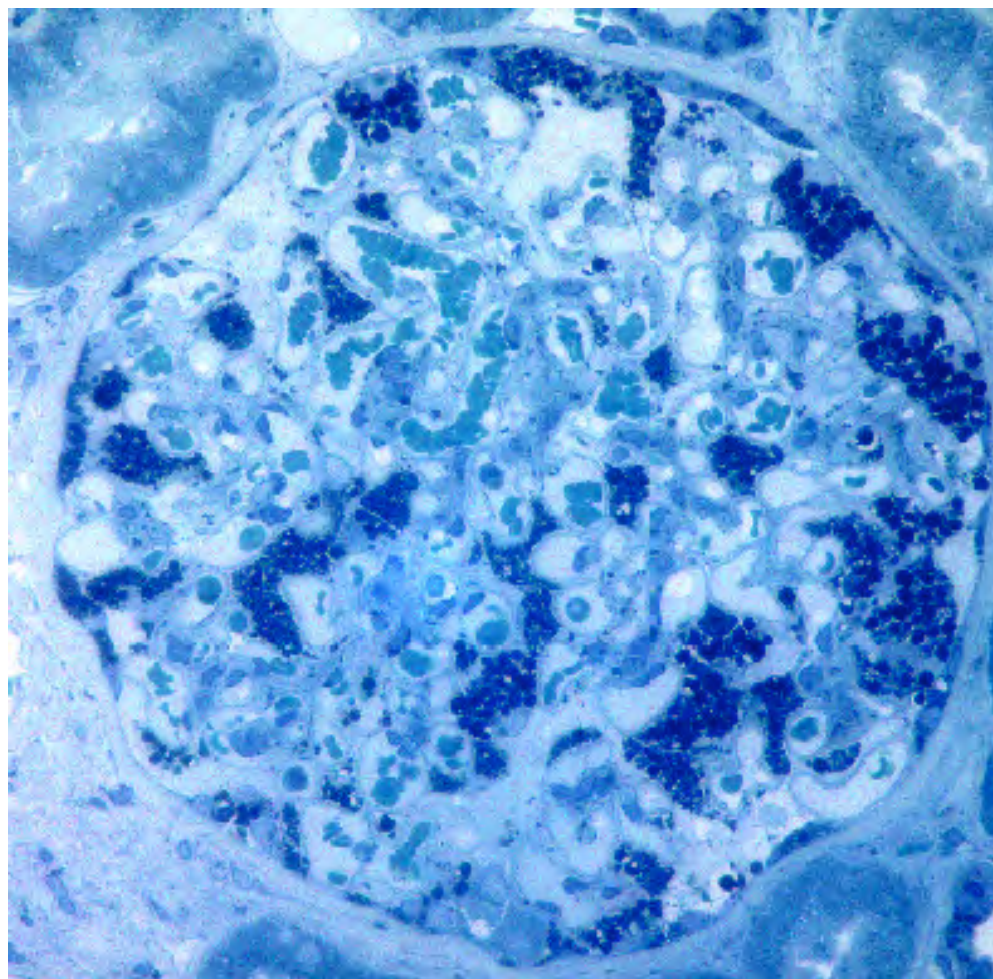
Fabry Disease Progression



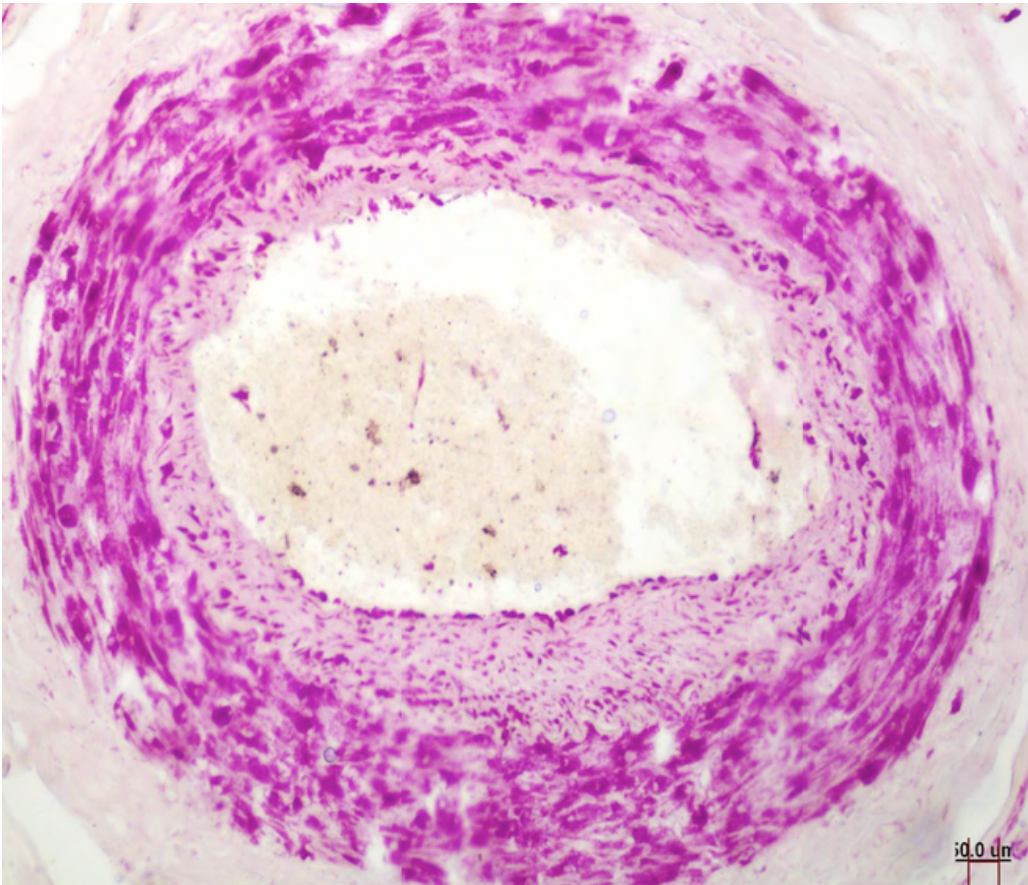
Kožní postižení - angiokeratomy



Postižení ledvin



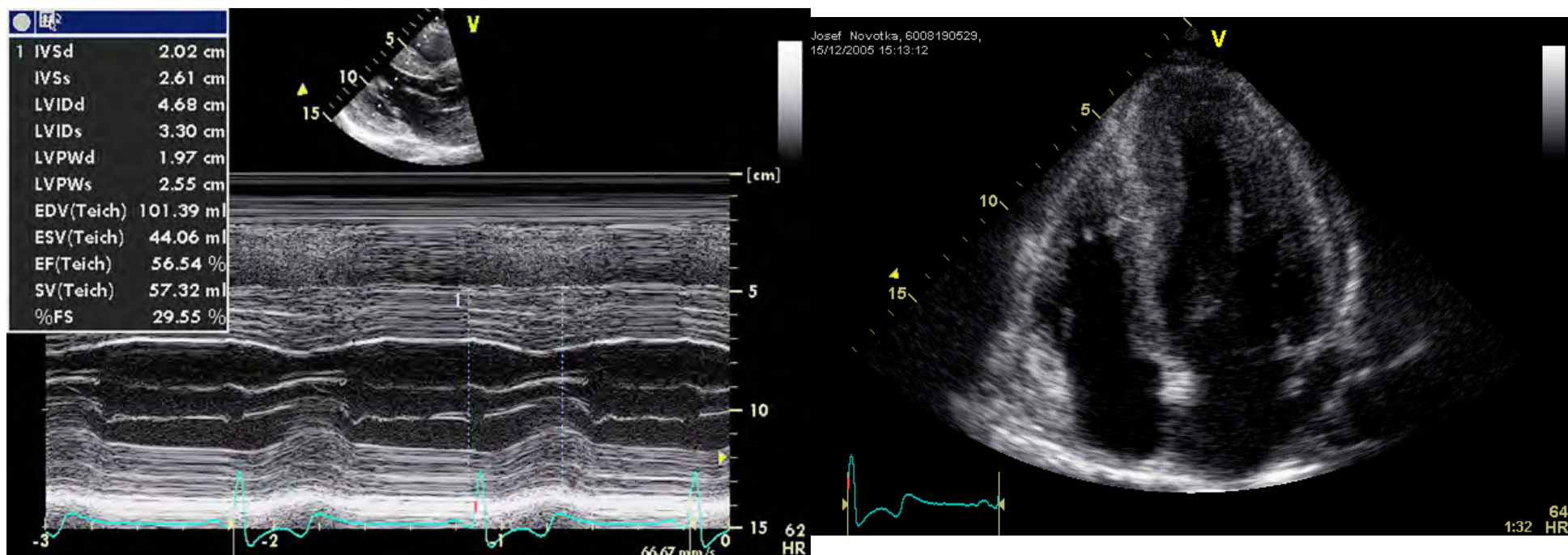
Cévní postižení – Raynaudův fenomén, difúzní aterogeneze koronárních tepen



Hypertrofická KMP

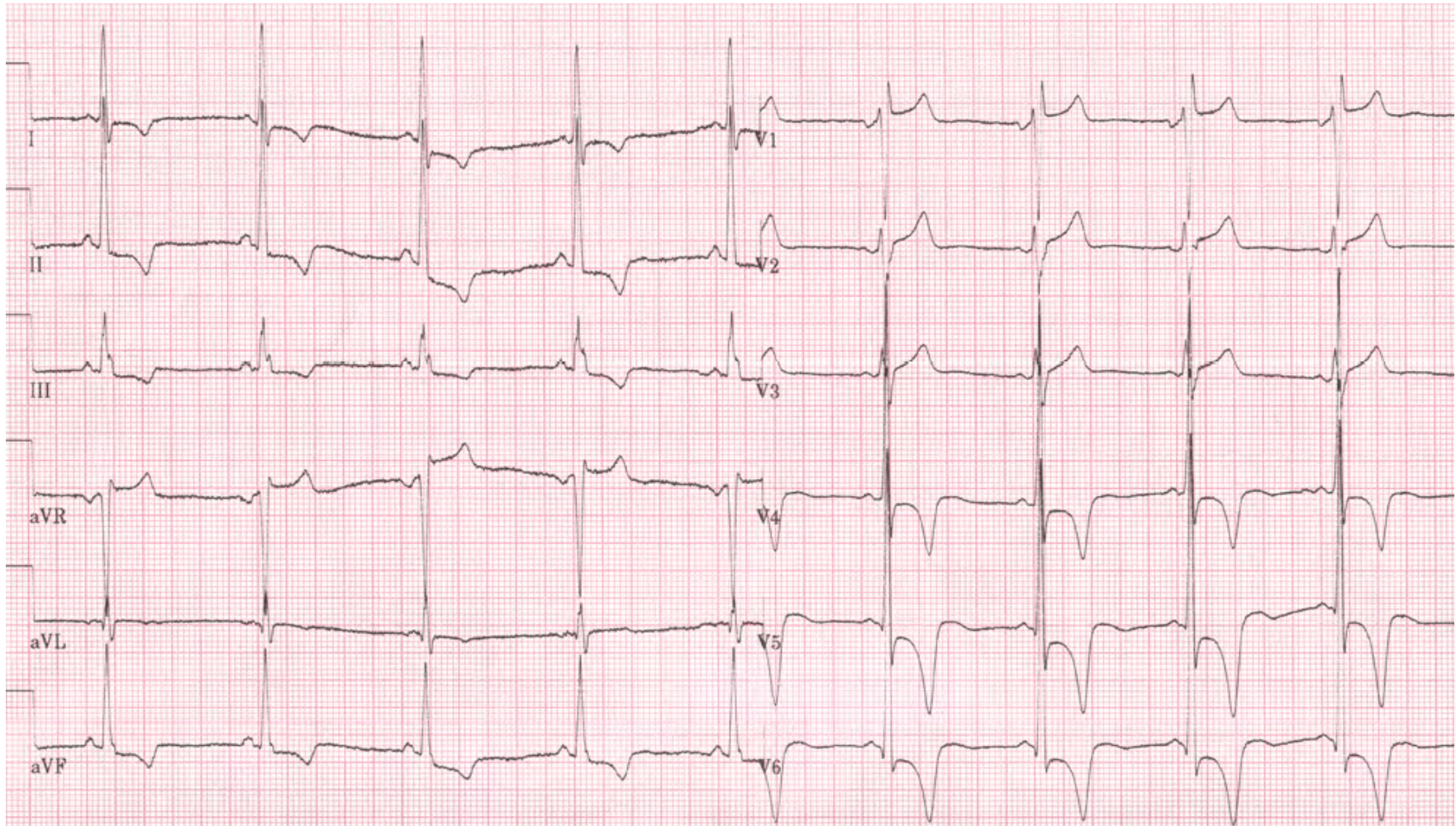


HKMP s obstrukcí v LVOT, a diastolickou dysfunkcí



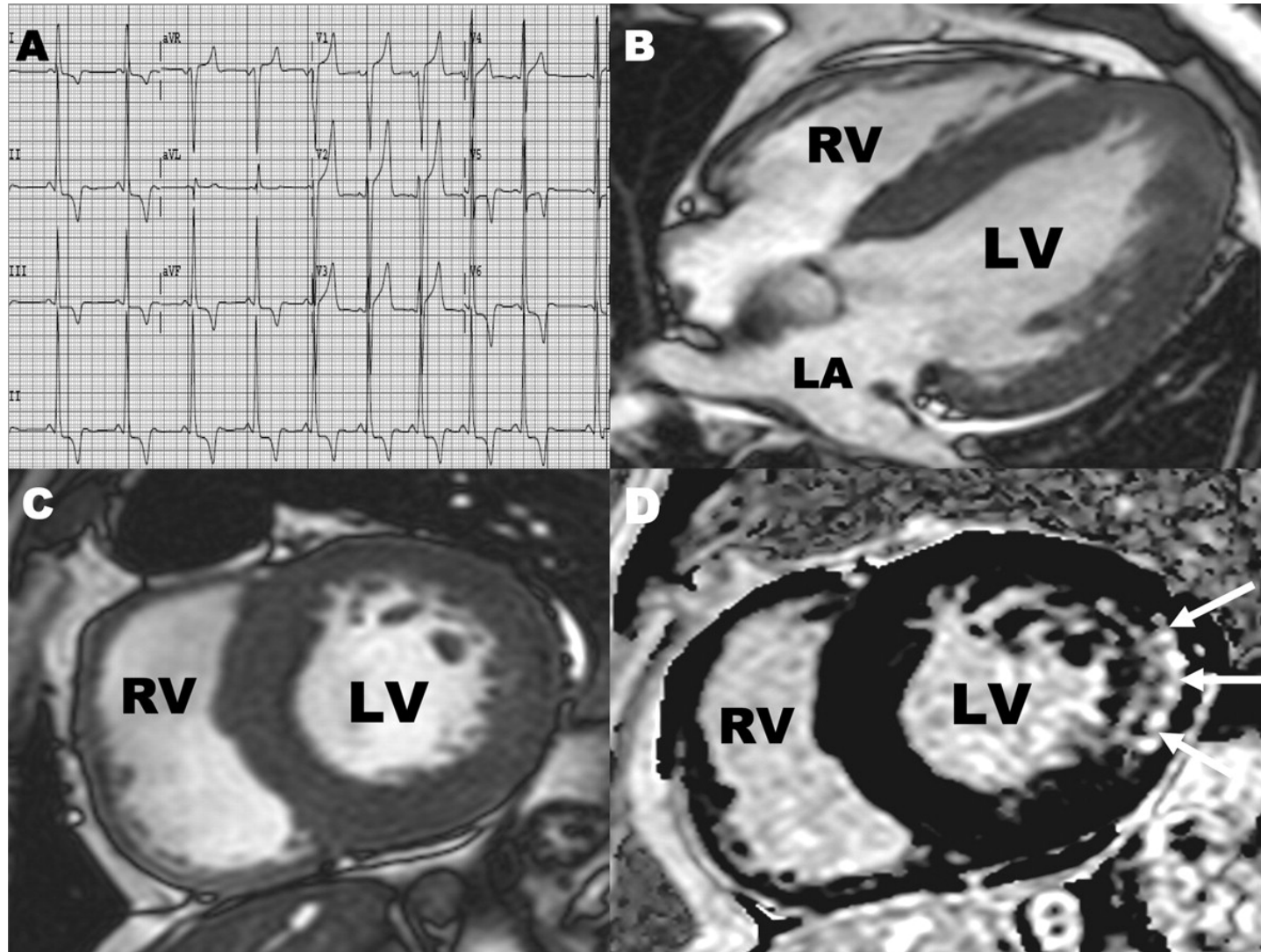
Systolická dysfunkce LK je vzácná !!

Typické EKG u Fabryho choroby – krátký PR interval, zn. LVH



Časté a typické: Tachykardie v nižším věku, kompletní AV blokády v pokročilejším věku.

Fabry – MRI a late enhancement

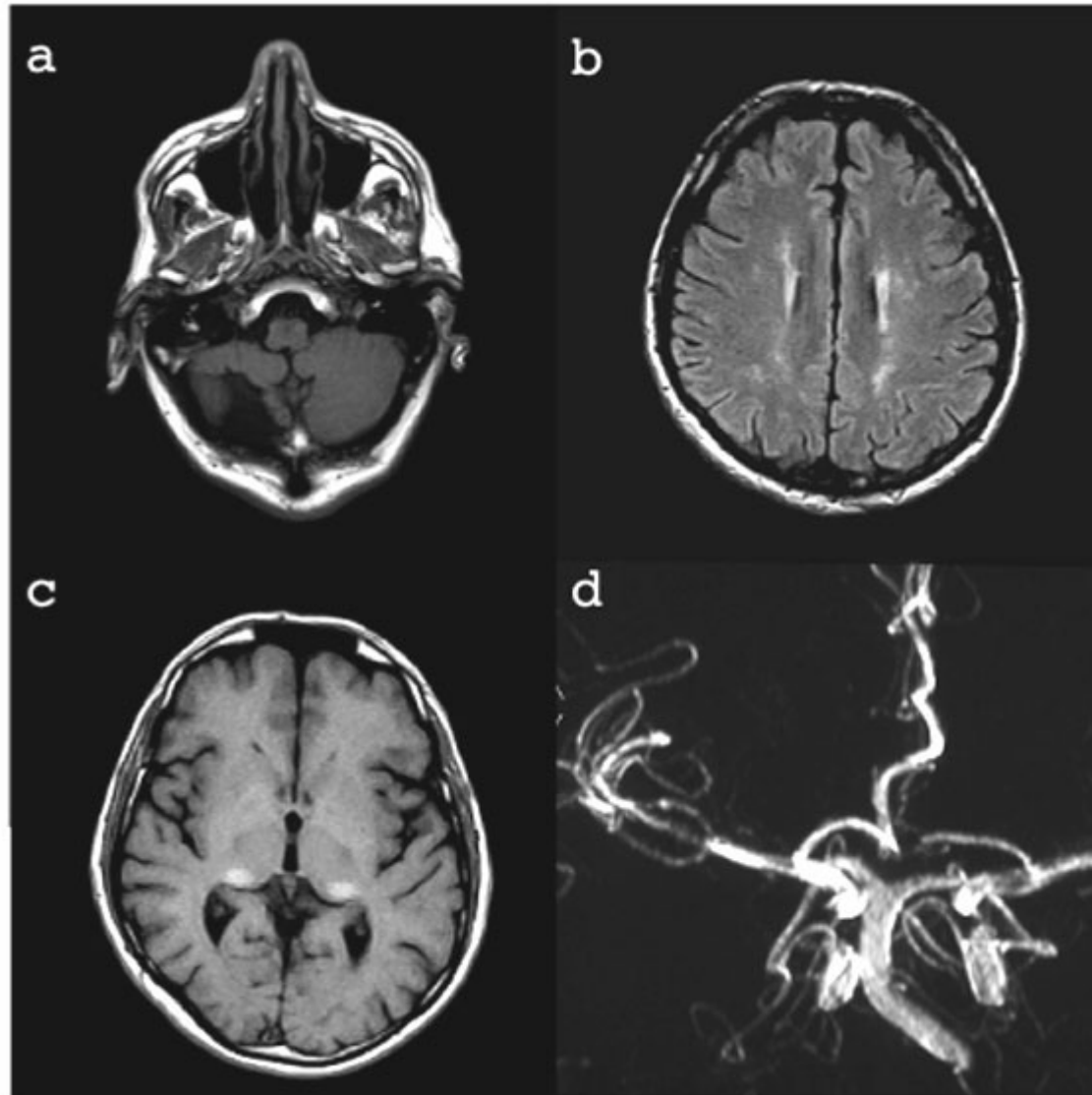


Obr. D: Šipky: Late enhancement mid-myokardiálně (na rozdíl od IM kde je subendokardiálně)

Oční postižení – cornea verticillata



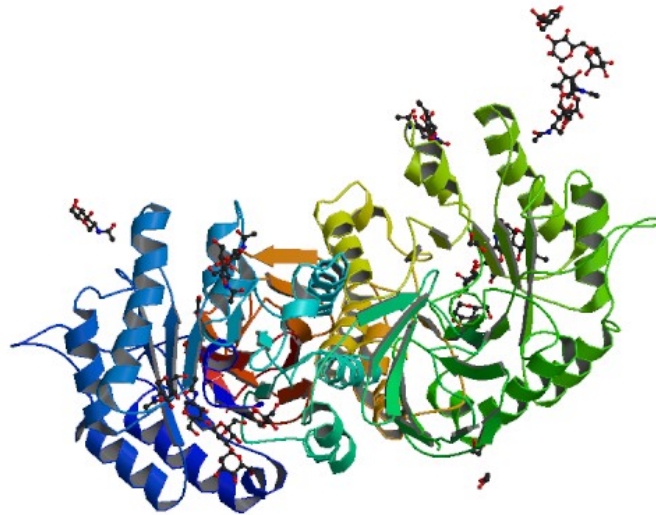
Postižení CNS



a: infarkt
mozečku
b: léze v bíle
hmotě
d: aterogenita
a tortuozita
mozkových
tepen

Diagnostika

- Absence aktivity alfa – galaktosidázy v plazmě a leukocytech, průkaz glykolipidů v moči, nebo vyš. DNA u žen, EMB



Terapie

- **Symptomatická** – HD, TxL, impl. PM, invazivní tepenní angioplastiky
- **Enzym-substituční léčba rekombinantní alfa-galaktosidázou**

2 preparáty s registrací EMA

- Fabrazyme (3100 eur), • 1 mg / kg / 2 týdny i.v.
- Replagal (mimořádná registrace) – 19 280 euro, 0,2 mg / kg / 2 týdny i.v.
- **Prokázány příznivé vlivy na**
 - Kvalitu života (pocení, vykonnost, GIT potíže)
 - Bolesti
 - Ledvinné funkce
 - Strukturu a funkci levé komory

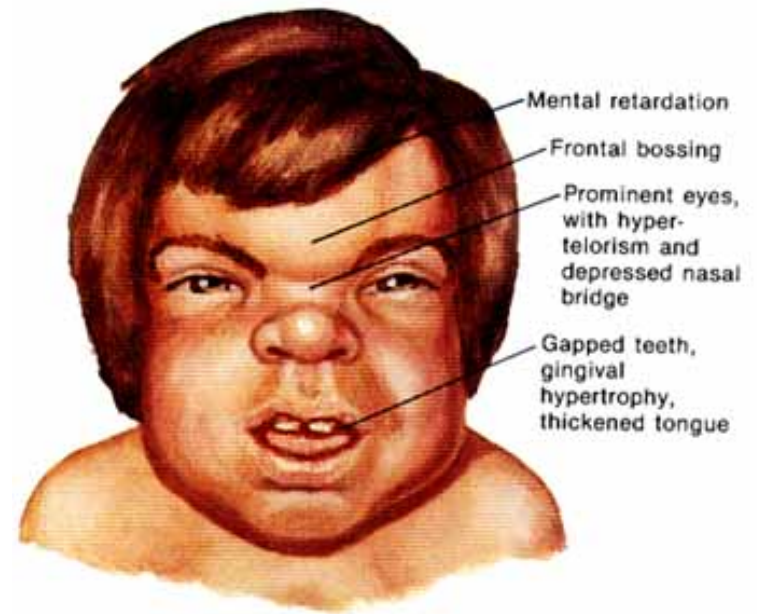
Gaucherova choroba

- AR porucha s deficiencí lysozomální *glukocerebrosidázy*
- Střádání glukocerebrosidu v retikuloendoteliálním systému
- 1:100 tis. až 1:200 tis.
- Typ:** non-neuropatický typ je častější (5% má neuropatický typ nemoci)
- Klinika již v dětství:** Hepatosplenomegalie, anémie a trombocytopenie, postižení kostí, dřeně, kloubů, kompresivní fraktúry, encefalopatie (senzorické poruchy, demence, extrapyramidové projevy) u neuropatického typu
- Kardio postižení není pravidlem:** kalcifikace aorty a chlopní, v perikardu, hemoragické perikardiální výpotky, dominuje diastolická dysfunkce, dilatace komor až SS, častá je plicní hypertenze
- Dg.:** biopsie dřeně, jater a deficiencie glukocerebrosidázy, vyšetření rodiny
- Th.:** enzym substituční léčba glukocerebrosidázy



Mukopolysacharidózy

- **Typ I – sy Hurlerové** - AR onem. S deficienci alfa-L-iduronidázy se střádáním dermatan a heparan sulfátu
- **Typ II - Hunterův sy** - vázan na chr. X, deficit iduronát-2-sulfatázy
- **Klinika pro oba typy:** Dominuje porucha vývoje skeletu a pojivových tkání (gargoylismus – chrlič), deformity hrudníku, splenomegálie, postižení sluchu
- **Kardio postižení je pravidlem:** typické kombinované Mi i Ao vady (80% pac.), dilatace aorty, koronární či periferní tepenné stenózy, převodní poruchy, až HKMP, event. DKMP
- **Th.:** komplexní – mukolytika, kortikoidy, chlopenní náhrady, impl. PM, velice nákladná enzymatická léčba

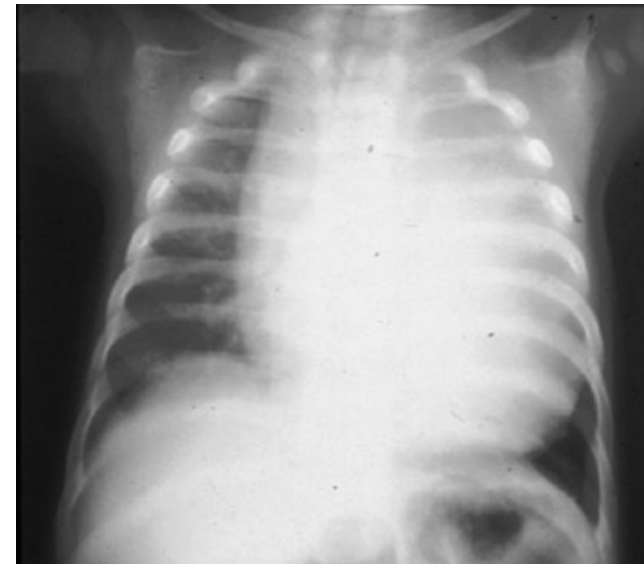


Glykogenózy a postižení srdce

- Strádání glykogenu dominantně ve svalstvu či hepatocytech

Pompeho choroba: AR, deficiencie/malfunkce enzymu *alfa-glukosidázy (maltázy)*

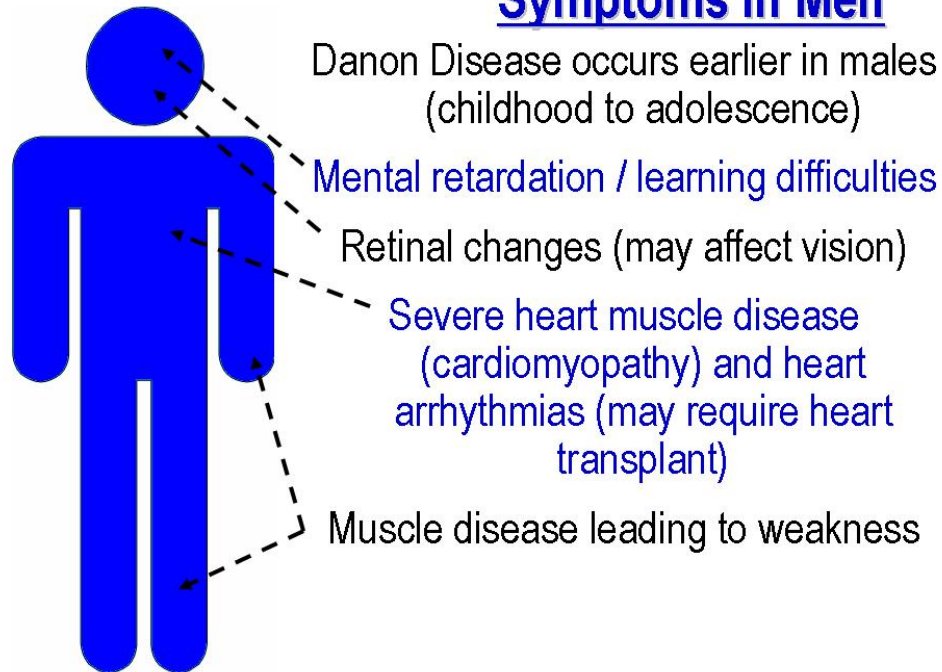
- výskyt: 1: 40 000 porodů
- letální průběh u **deficiencie** enzymů již v kojeneckém věku – masivní hromadění glykogenu v myokardu a skeletálním svalstvu
- při **malfunkci** enzymu se manifestuje choroba až v dospělosti
- **Klinika: postižení kosterního svalstva** (svalová slabost, hypotonie, poruchy ventilace a polykání), **postižení myokardu** – kardiomegalie, akumulace glykogenu do srdečních dutin (vede k DKMP, endomyokardiální fibroelastóza, v EKG krátky PR interval, rozšířený QRS, zn. LVH), hepatomegalie, poruchy ventilace, dysfágie
- Dg.:** klinika, elevace kreatinkinázy a jaterních testů, svalová biopsie a průkaz enzym. defektu
- Th:** symptomatická + rekombinatní alfa-glukosidáza recentně zavedená



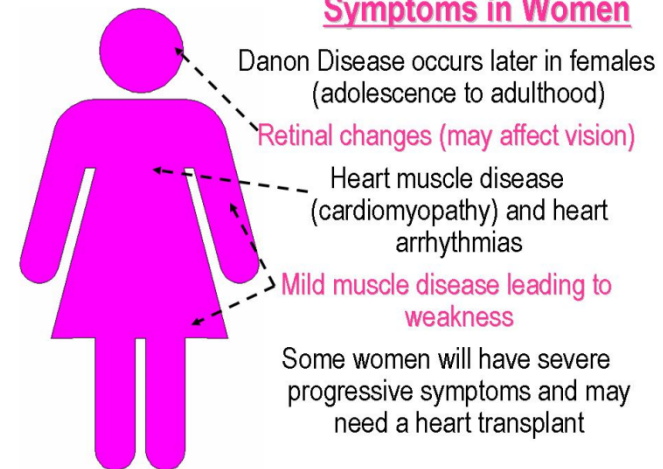
Glykogenózy – Danonova choroba

- Deficience lyzozomálního transmembránového proteinu LAMP-2 vázaná na chrom. X
- Střádání glykogenu vede k vakuolizaci myocytů a jejich výrazné hypertrofii
- U mužů je typická HKMP a mentální postižení, u žen je typická DKMP
- Častý výskyt preexitace, komorové arytmie
- Prognóza špatná

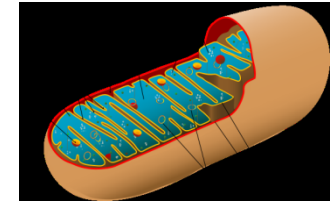
Symptoms in Men



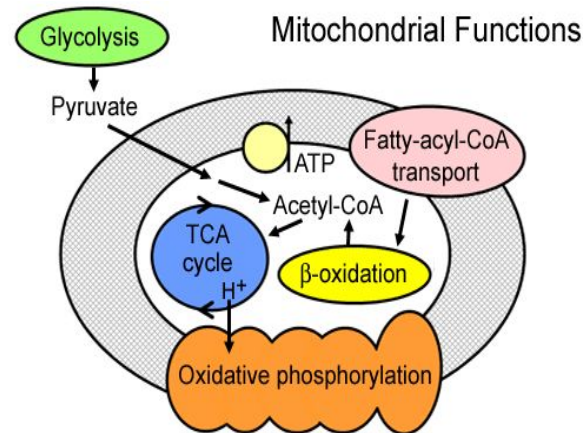
Symptoms in Women



Mitochondriopatie



- Dědičný nebo získaný defekt genetické výbavy mitochondrií (mtDNA) nebo bodových mutací v genomu (nDNA), maternitní zátěž
- Relativně časté 1:5000
- Polyploidní charakter – 2 a více kopií mtDNA na organelu - proto né vždy se mutaovaná mtDNA funkčně projeví
- Defekt:** transportu substrátu do mitochondrie, utilizaci substrátu (pyruvát-dehydrogenázový komplex, Beta-oxydace mastných kyselin, Krebsův cyklus, respirační řetězec, oxidativní fosforylace)



- Manifestace v orgánech s vyššími energetickými nároky: CNS, myokard, játra, kosterní sval, endokrinní žlázy, statoakustický aparát, tubuly ledvin

Klinika, diagnostika a léčba

- Klinicky:** Multiorgánové postižení - myopatie, poruchy CNS a PNS, poruchy vývoje (mentální retardace, migrény, epilepsie), periferní neuropatie, častá je nedoslýchavost až hluchota, katarakty, retinopatie, DM či insipidus, hypothyreóza, hypokortikalismus, tubulární postižení s laktátovou acidózou, anémie
- Kardiální:** Bradykardie, AV blokády, až sinus arrest, časté jsou VT (NSS), dilatace a dysfunkce obou komor, pozoruje se fenomén takotsubo, ztlustění endokardu až fibroelastozou, perikardiální výpotky, chlopenní vady
- Dg:** Typický neurologický a kardiologický obraz, laktátová acidóza, stanovení laktátu a pyruvátu v klidu a po zátěži
- Ústav dědičných a metabolických chorob v Praze** - biopsie svalu, ledvin, jater, nervu s imunohistochemickým zpracováním, analýza defektu mtDNA a nDNA
- Th:** symptomatická, multioborová, režimová opatření – omezení psychické a fyzické zátěže, vyloučení vysokolipidové diety, vyloučení léků (statínů, salycilátů, kortikoidů, trimetazidínu, interferonu)
 - - léčba SS, impl. ICD/PM, výhodné jsou ACEi

Mitochondropatie

- 1. Chronická progresivní oftalmoplegie (CPEO) – nejčastější typ, poruchy rytmu, DKMP, SS, NSS**
- 2. MELAS (myopatie, encefalopatie, laktátová acidóza a stroke - like epizody)**
- 3. Kearns-Sayreův syndrom – AV blokády**

Hemochromatózy



- Nadměrné ukládání železa v parenchymatozních orgánech a jeho toxické působení
- Primární (vrozené)** – 1. mutace genu HFE pro hepcidin
 - 2. mutace transferinového receptoru (TfR2)
 - 3. mutace pro transportní protein feroportin
- Sekundární:** anémie, inefektivní erythropoéze, nadměrný příjem Fe, chronická hepatopatie, alkoholismus
- Manifestace ve 40-60 letech věku, kromě juvenilní formy

- Klinický obraz:** Hepatomegalie, cirhoza až karcinom jater - velmi častý, bronzový DM u 30% pac., artropatie, hypogonadismus
- Kardio.:** má 30% pac., systolicko-diastolická dysfunkce obou komor, SVT, bradykardie

- Dg.:** plasmatická hladina Fe (nad 35mmol/l) a velmi nízká vazebná kapacita pro Fe, genetické vyš., jaterní biopsie

- Th.:** léčba SS a arytmií, DM, časté venepunkce (nadměrné zásoby Fe představují 20-40g a odběr 500 ml krve zbaví 250 mg Fe)

Děkuji za pozornost