



Kardiální postižení u systémové sklerodermie

Tomáš Paleček

II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN, Praha



Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies

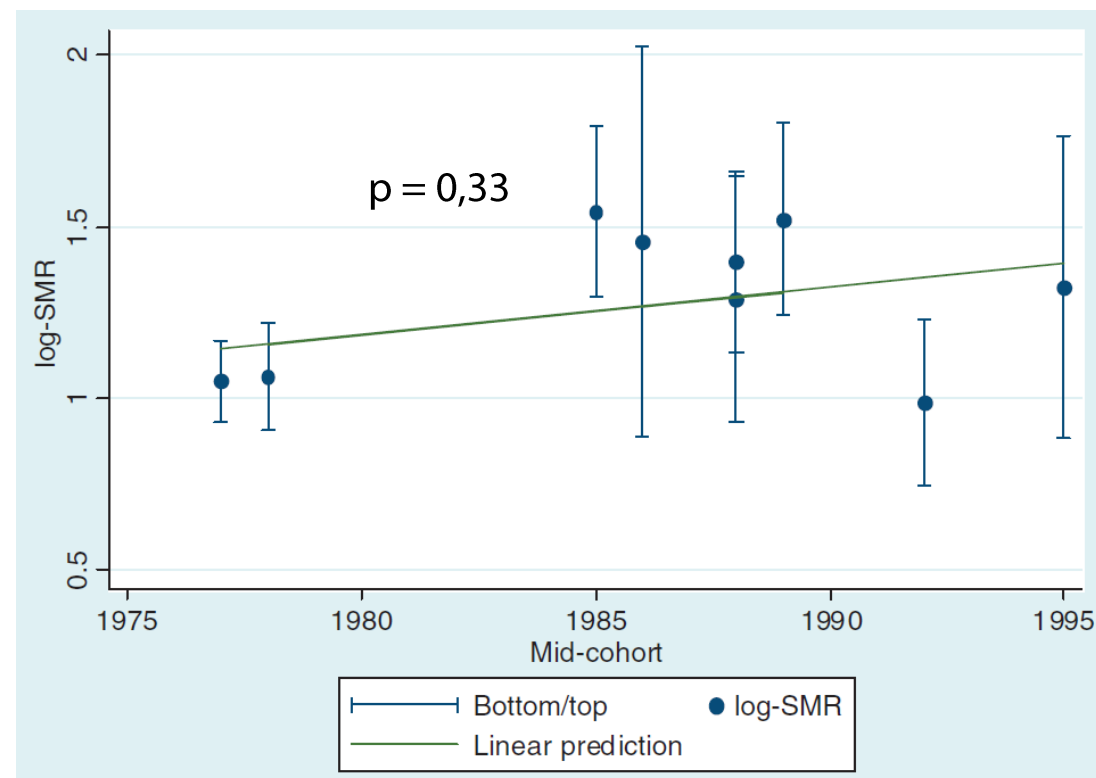
9 studií, 2691 pacientů

Celková mortalita:

- beze změny v posledních 40 letech
- 27% / 7,3 let sledování

Nejčastější příčina úmrtí:

- kardiopulmonální postižení (29%)





Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database

5860 pacientů v 234 EUSTAR centrech

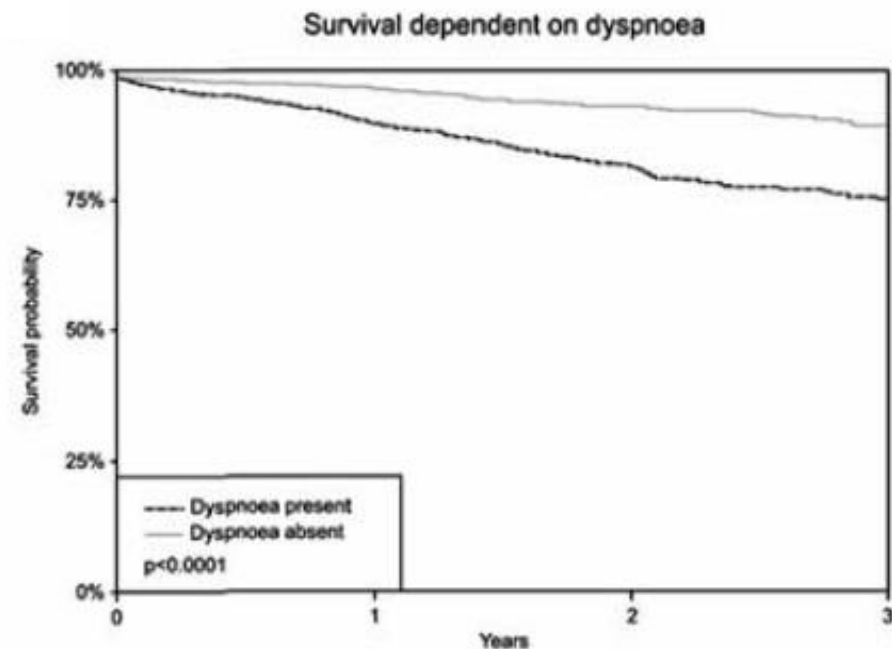
Dominantní příčiny úmrtí:

- plicní fibróza (35%)

- PAH (26%)

- **kardiální příčiny (26%)**

(hlavně srdeční selhání, arytmie)





Kardiální postižení u systémové sklerodemie

v manifestní formě u 15-35% nemocných se SSc

Primární

- myokard
- perikard
- endokard (chlopně)
- převodní systém

koronární ateroskleróza

Sekundární

důsledkem:

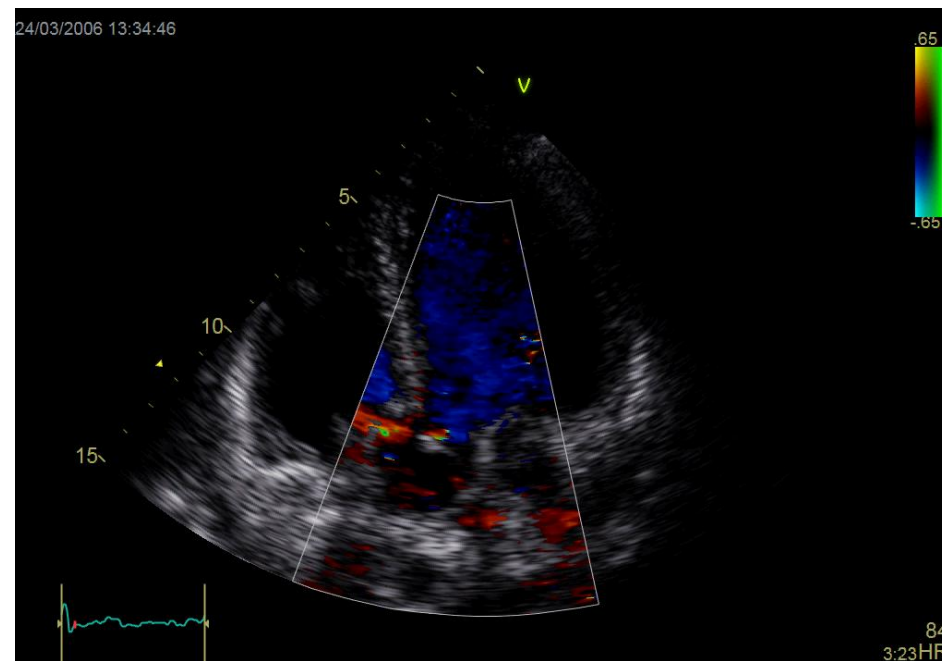
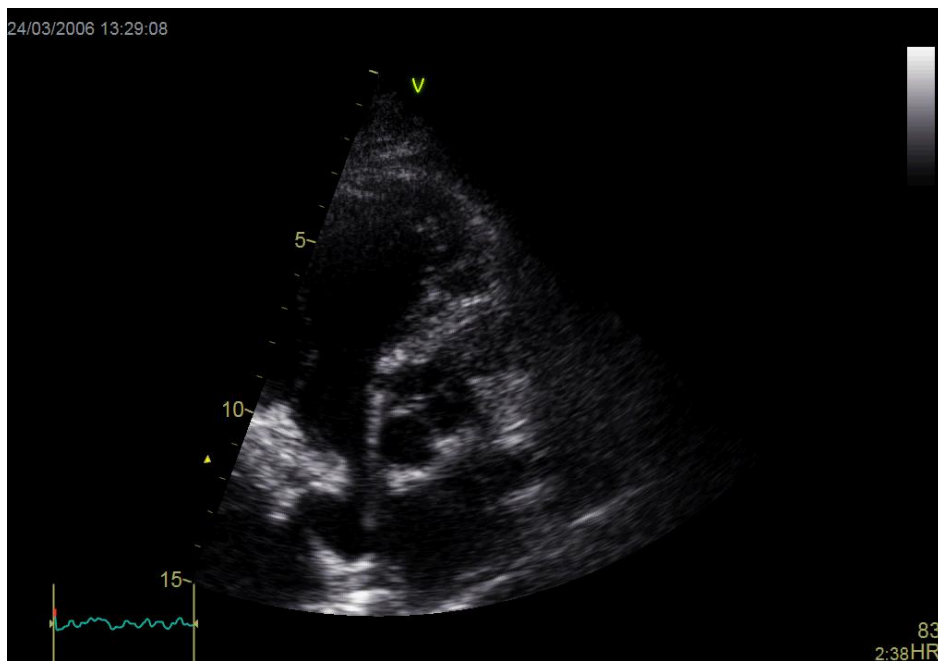
- PAH
- intersticiálního postižení plic
- renálního postižení

Postižení chlopní u SSc

100 konsekutivních pts (54+14 let) bez PAH a známek srdečního selhání vs. 26 kontrol

Nevýznamná → málo významná mitrální regurgitace u 48 pacientů ($p=NS$)

Nevýznamná aortální regurgitace u 18 pacientů ($p=0,02$), korelace s věkem ($p= 0,03$)



Perikardiální postižení u SSc

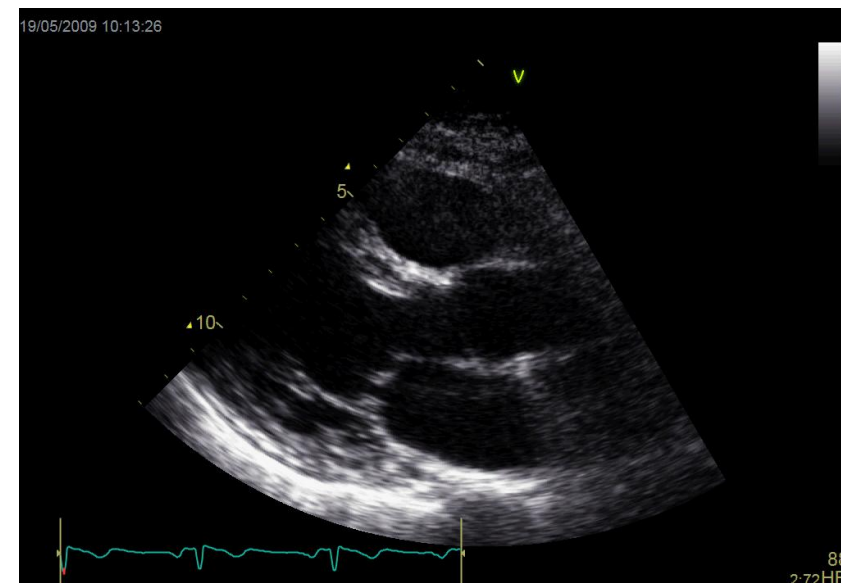
- časté, autopticky až 80% nemocných
- zřídka jako prvomanifestace SSc, ~ aktivita onemocnění
- **perikardiální výpotek, akutní perikarditida**, raritně konstriktivní perikarditida

Perikardiální výpotek:

echokardiograficky - 40% jedinců
významný u cca 7-14 %
tamponáda - vzácná, špatná prognóza
není akutní zánětlivé etiologie

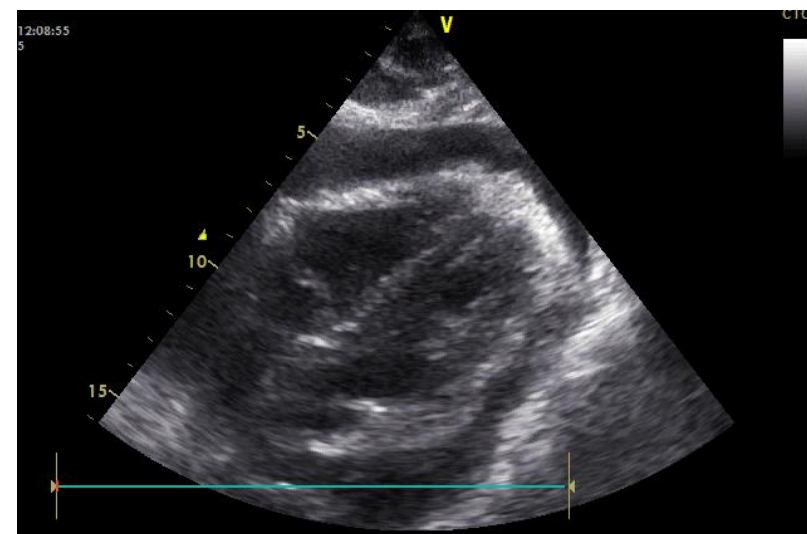
Akutní symptomatická perikarditis:

7-20% pacientů



Léčba perikardiálního postižení u SSc

- **Akutní / rekurentní symptomatická perikarditida**
 - NSAID + kolchicin
 - kortikosteroidy – limitovaný benefit u SSc, léčba 2. volby
 - rezistentní případy → imunosuprese
- **Perikardiální výpotek, bez známek perikarditidy / tamponády**
 - echokg sledování
 - léčba základního onemocnění
- **Tamponáda**
 - perikardiocentéza
 - recidivující → fenestrace perikardu





Patogeneze myokardiálního postižení u SSc

Mikrovaskulární alterace

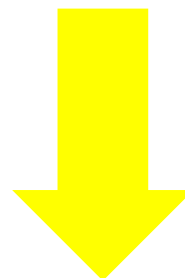
vasopastické epizody



strukturální postižení

Akumulace kolagenu
aktivovanými fibroblasty

Komplexní imunitní poruchy



Ischemické → fibrotické léze
podíl zánětu

(nejen v myokardu, ale i v převodním systému, na chlopních ...)

Patogeneze myokardiálního postižení u SSc



Maurice Raynaud
(1834-1881)

Iniciální stadium:

generalizované mikrovaskulární postižení

1. vasospasmus malých koronárních arterií a arteriol

(„myokardiální Raynaudův fenomén“)



opakované ischemicko / reperfúzní poškození

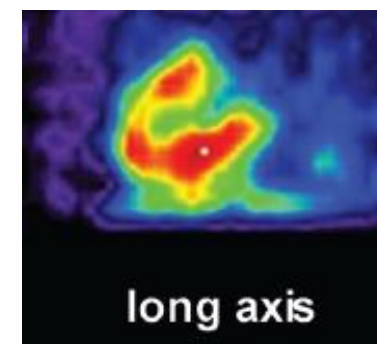
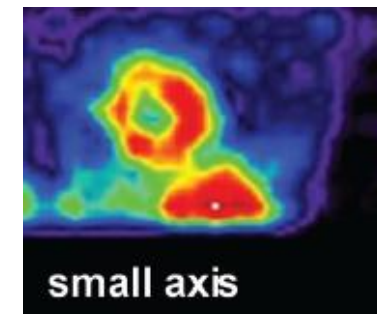


2. fixovaná strukturální alterace cév

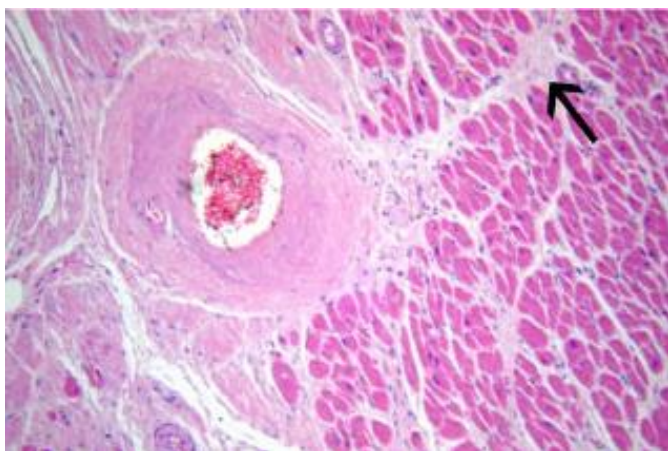
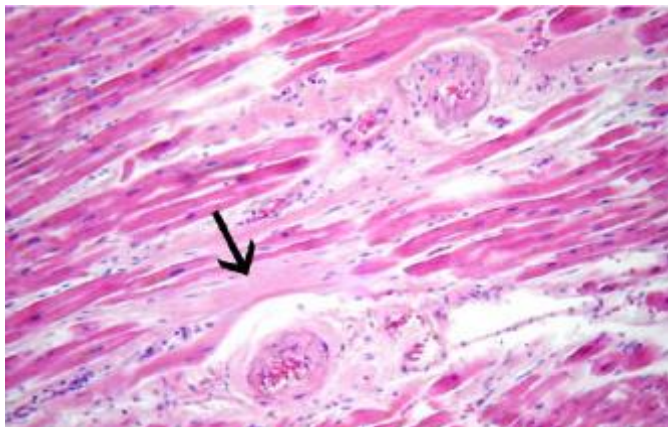
Reversible Cold-Induced Abnormalities in Myocardial Perfusion and Function in Systemic Sclerosis

13 pts (27-49 let) bez klinických známek postižení srdce vs. 16 kontrolních jedinců

Patient	Thallium-201 Scintigraphy		Two-Dimensional Echocardiography	
	Cold-Induced	Fixed	Cold-Induced	Fixed
1	IP	...	IP	AL
2	IP	...	IP	...
3	AL	A	AL,S	...
4	IP	IP†	IP	...
5	AL,S	...	AL,IP	...
6	A	...	A,IP	...
7	AL,S	...	AL	...
8	S,A	...	S,A	...
9	AL	...	AL,IP	...
10	S,AL,IP	...	S,AL	IP
11	...	A	...	A
12	IP	...
13	IP	...



Patogeneze myokardiálního poškození u SSc



Mikrovaskulární alterace

(vasospasmy → strukturální poškození)

Opakované ischemicko/reperfúzní poškození myokardu



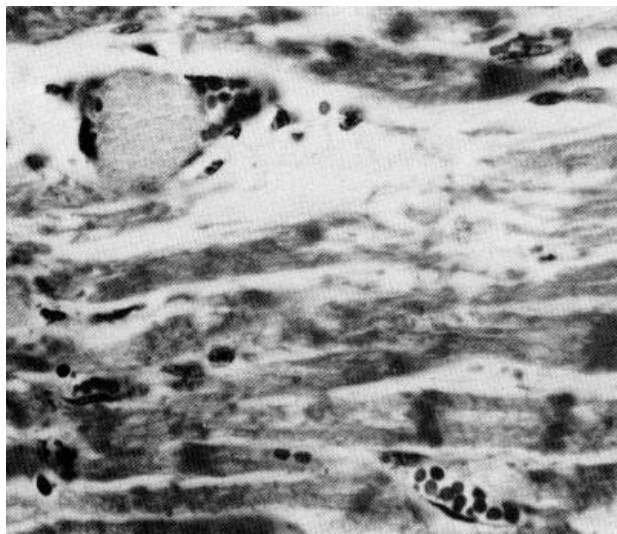
Nahrazující („replacement“) fibróza myokardu
mozaiková, „patchy“

koexistence s contraction-band nekrózou,
i bezprostředně subendokardiálně,
absence hemosiderinových depozit

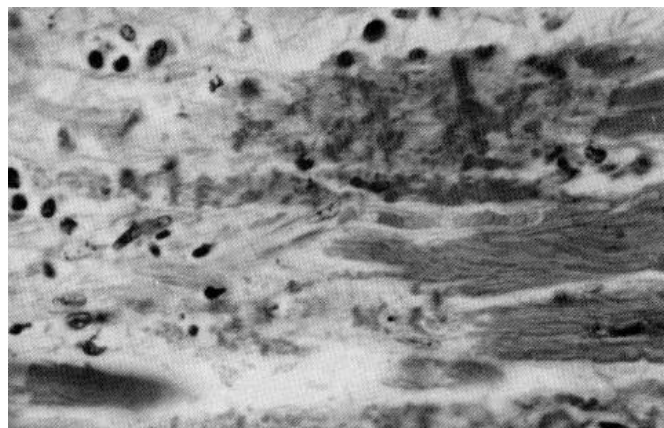
Myocardial Lesions of Progressive Systemic Sclerosis

A Cause of Cardiac Dysfunction

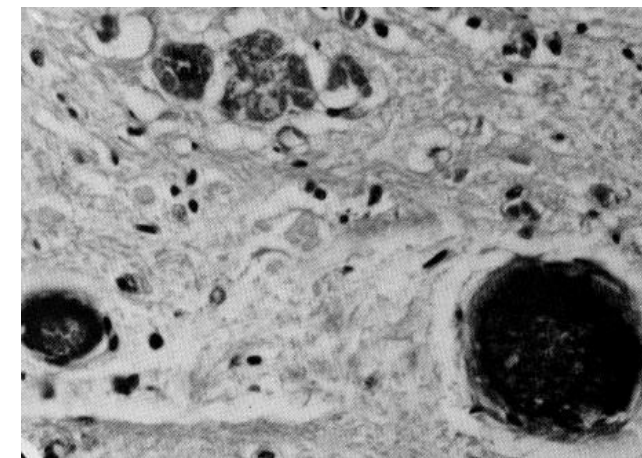
Autoptická studie 23 pacientů se SSc a normálními epikardiálními tepnami



„contraction band“
nekróza
(kontrakční pruhy)



zánětlivý infiltrát
a cytolýza nekrotických buněk



„replacement“
nahrazující fibróza

Od mikrovaskulární dysfunkce k dysfunkci myokardu

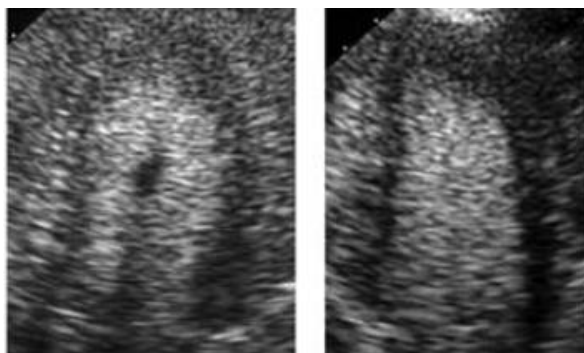
Cardiac Raynaud's phenomenon induced by cold provocation as a predictor of long-term left ventricular dysfunction and remodelling in systemic sclerosis: 7-year follow-up study

Reiko Mizuno¹, Shinichi Fujimoto^{1*}, Yoshihiko Saito², and Shinobu Nakamura¹

European Journal of Heart Failure (2010) 12, 268–275

51 pacientů (55 ± 11 let), follow-up 7,1 ± 2,2 let

myokardiální kontrastní echokg
před a 4 minuty po chladové provokaci



	Initial evaluation	Follow-up evaluation	P-value
LVEF (%)			
All patients (n = 51)	67.0 ± 6.2	64.6 ± 8.4	0.005
Patients with C-Raynaud (n = 15)	62.9 ± 5.4	55.8 ± 7.2	0.002
Patients without C-Raynaud (n = 36)	68.7 ± 5.8	68.3 ± 5.8	0.500
LVEDVI (mL/m ²)			
All patients (n = 51)	63.1 ± 13.6	67.1 ± 15.8	<0.001
Patients with C-Raynaud (n = 15)	71.5 ± 15.3	82.1 ± 16.7	<0.001
Patients without C-Raynaud (n = 36)	59.6 ± 11.3	60.8 ± 10.2	0.178



Klinická manifestace myokardiálního postižení u SSc

✓ **srdeční selhání ← dysfunkce levé komory**

(ischemické → fibrotické postižení myokardu,
event. zánětlivá infiltrace)

✓ arytmiické projevy

✓ angina pectoris



Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database of patients with systemic sclerosis

2.fáze: case-control studie
129 pts s ↓ EFLK vs. 256 kontrol

Prediktory dysfunkce LK:

**mužské pohlaví,
digitální ulcerace,
svalové postižení,
neužívání Ca-antagonistů**

?? antitopoizomeráza-1 Ab, difúzní forma, rychlost
progrese ztlušťování kůže ...

	LVEF				
	Left ventricular ejection fraction			Multivariate analysis (stepwise regression)	
	Reduced (n = 129)	Normal (n = 256)	p Value	OR (95% CI)	p Value
Mean (SD) age (years)	59.8 (12.7)	56.2 (12.8)	0.008	1.03 (1.01 to 1.06)	0.008
M/F (%)	33/67	12/88	<0.001	3.48 (1.74 to 6.98)	<0.001
Mean (SD) disease duration (months)*	68.9 (129.7)	51.3 (68.8)	0.081		NS
Diffuse/limited cutaneous subtype (%)	45/55	34/66	0.036		NS
Smoking (past or present) (%)	21.1	11.1	0.009		NS
Systemic hypertension (%)	34.9	27.7	0.155		NS
Mean (SD) BMI (kg/m ²)	23.6 (4.6)	24.7 (4.4)	0.031		NS
Diabetes (%)	5.5	4.3	0.615		NS
Presence of digital ulceration (%)	61.7	50	0.038	1.91 (1.05 to 3.50)	0.035
Presence of pulmonary fibrosis (%)	59.3	45.7	0.016		NS
Mean (SD) FVC (% predicted)	84.5 (23.6)	94.1 (21.1)	<0.001	0.98 (0.96 to 0.99)	0.001
Mean (SD) Kco (% predicted)	66.6 (22.2)	77.4 (20.2)	<0.001		NS
Mean (SD) echo sPAP (mm Hg)	38.2 (17.9)	30.2 (11.7)	<0.001		NS
Precapillary PAH (%)	14.7	7.6	0.041		NS
Myositis (%)	12.7	5.4	0.013	2.88 (1.15 to 7.19)	0.024
Renal crisis (%)	5	2.5	0.227		NS
Positive antitopoisoimerase-1 antibodies (%)	31.2	37.8	0.206		NS
Positive anticentromere antibodies (%)	30.2	31.4	0.802		NS
	1.9	68.7	0.001	0.41 (0.22 to 0.74)	0.004
	5.7	60.2	0.009		NA
	3.7	34.9	0.095		NS
	8.1	42.6	0.313		NS
	6.3	9.8	0.065		NS

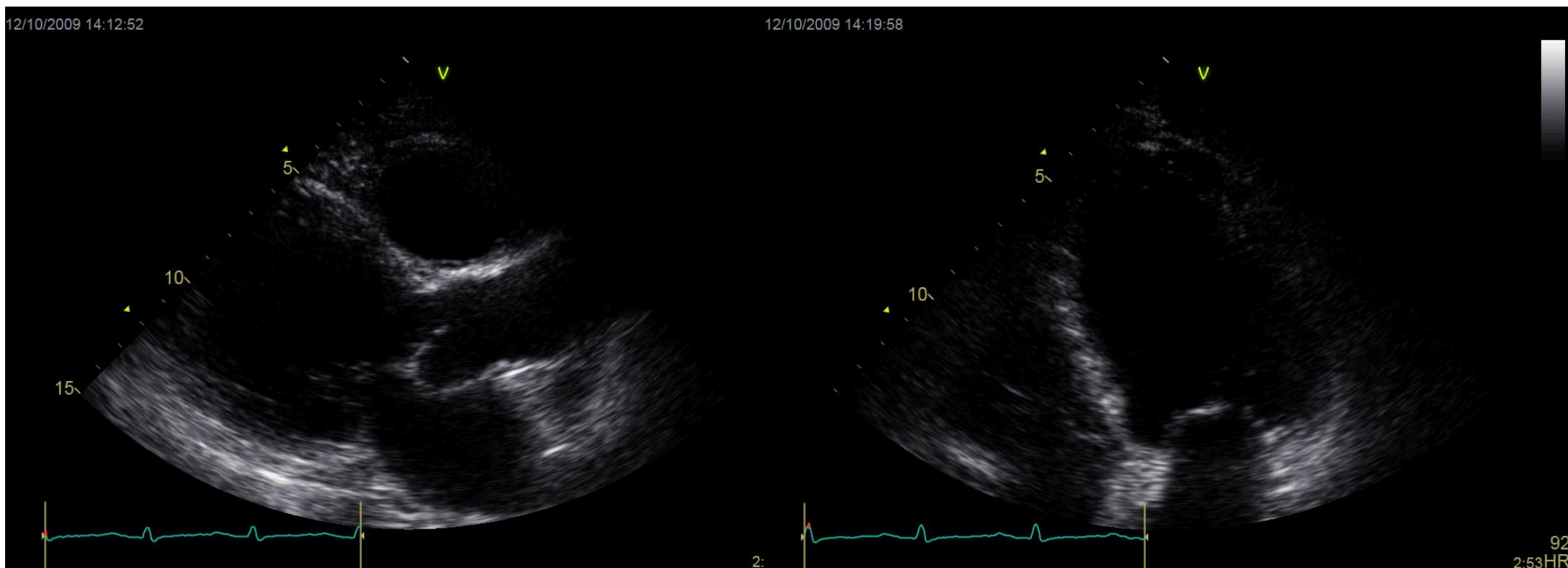


Diagnostika myokardiálního postižení u SSc

- ✓ Echokardiografie
 - tkáňová dopplerovská echokardiografie (TDE)
 - strain imaging ~ deformační analýza myokardu
 - ✓ BNP, NT-proBNP
 - ✓ MRI srdce
 - late gadolinium enhancement (LGE)
 - T1, T2 mapování, ECV- kvantifikace extracelulárního objemu
 - ✓ Biopsie myokardu – akutní myokarditis
-
- ✓ EKG / Holterovský monitoring EKG
 - ✓ SPECT, PET myokardu

Echokg: systolická dysfunkce u SSc

Morfologicko-funkční obraz dilatační kardiomyopatie (↓ EF LK)

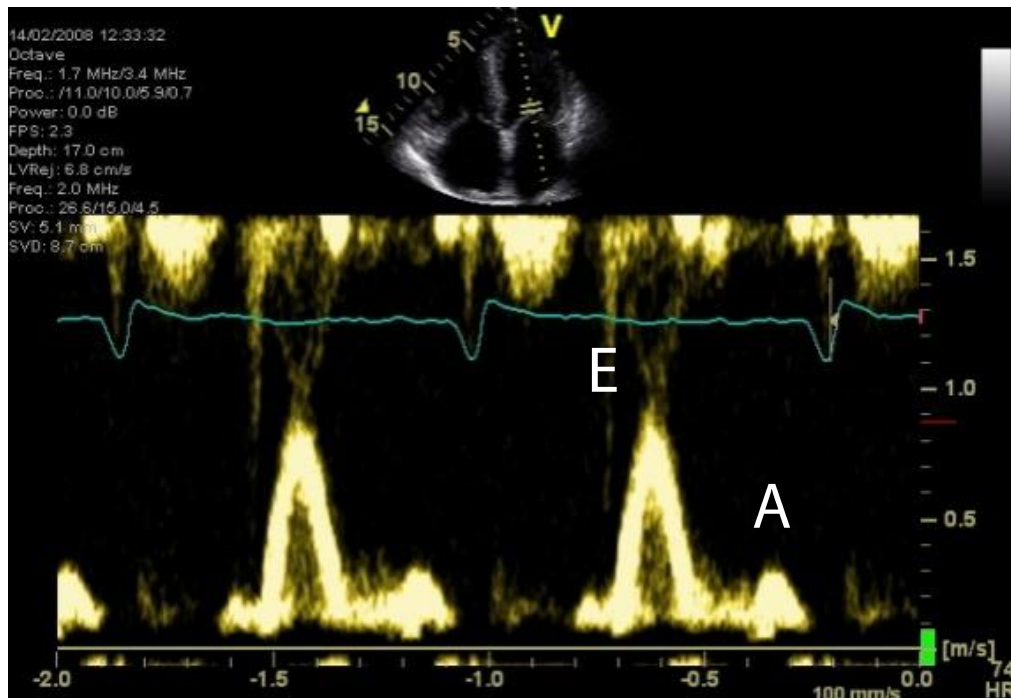


Echokg: diastolická dysfunkce u SSc

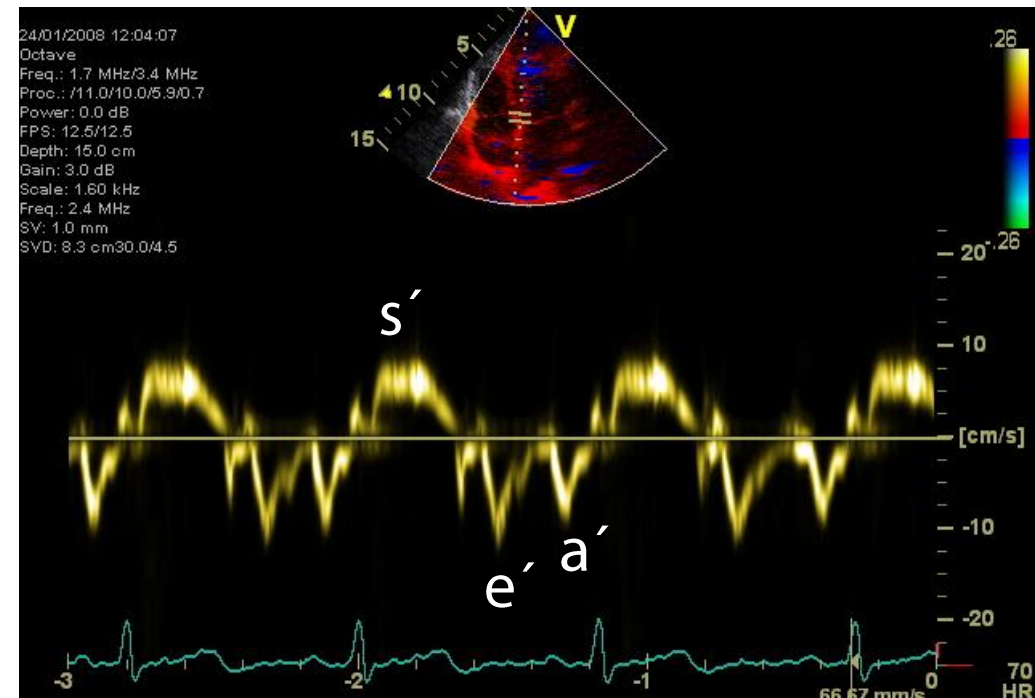
předchází systolické dysfunkci (\downarrow EF)

Hodnocení kvality relaxace LK (e'), plicích tlaků LK (E/e')

Transmitrální tok



Tkáňová dopplerovská echokardiografie (TDE)





TDE: subklinická dysfunkce myokardu u SSc

Cardiac Involvement in Systemic Sclerosis Assessed by
Tissue-Doppler Echocardiography During Routine Care

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 58, No. 6, June 2008, pp 1803–1809

Christophe Meune, Jérôme Avouac, Karim Wahbi, Laure Cabanes, Julien Wipff, Luc Mouthon,
Loïc Guillevin, André Kahan, and Yannick Allanore

100 pacientů (54+14 let) s normální EF LK, bez PAH vs. 26 kontrolních jedinců

Diastolická funkce LK:

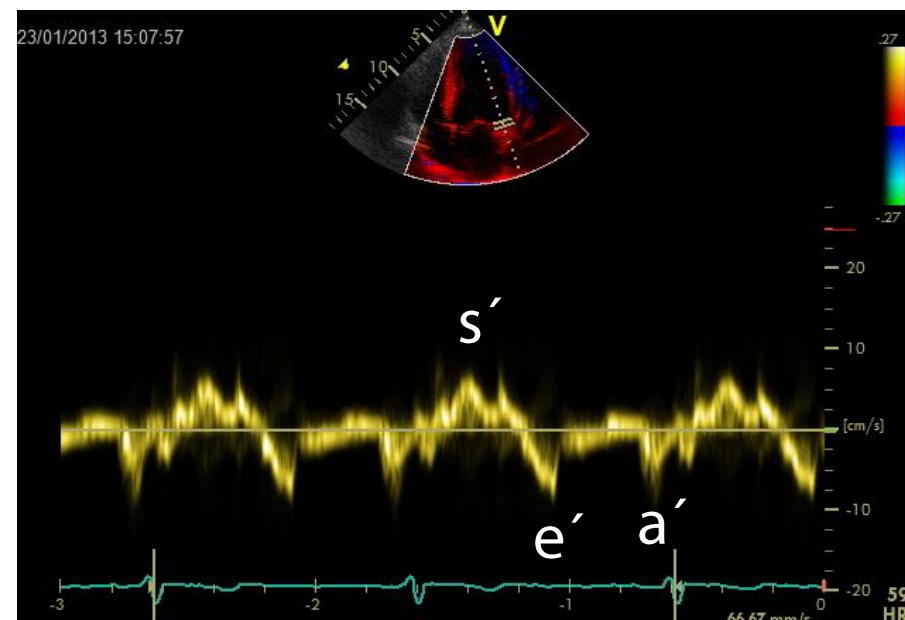
e' ~relaxace myokardu

$e' < 10$ cm/s 30 pts vs. 0 kontrol (p= 0,02)

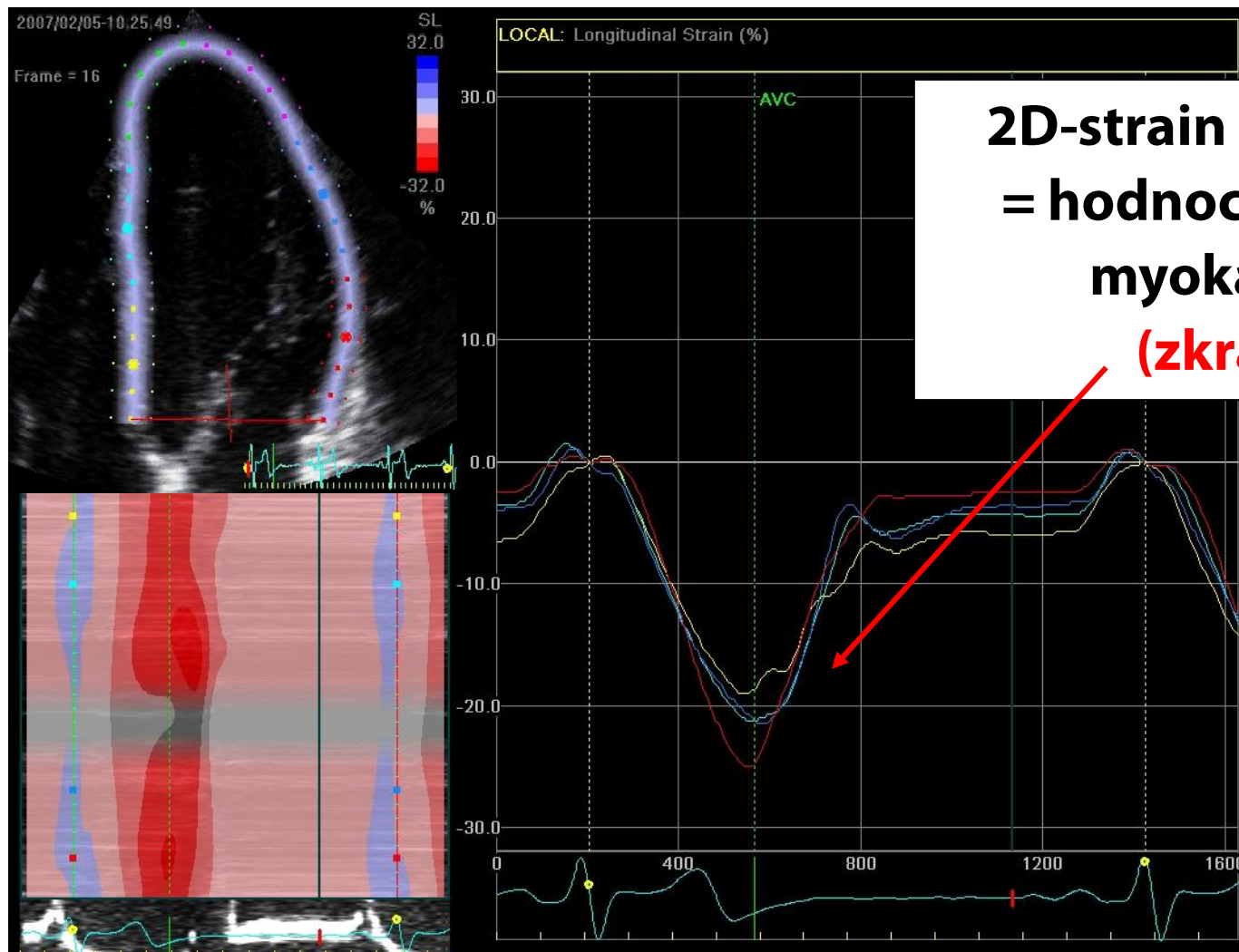
Systolická funkce LK:

s' ~kontrakce myokardu

$s' < 7,5$ cm/s 14 pts vs. 0 kontrol (p= 0,04)



Strain: subklinická dysfunkce myokardu u SSc



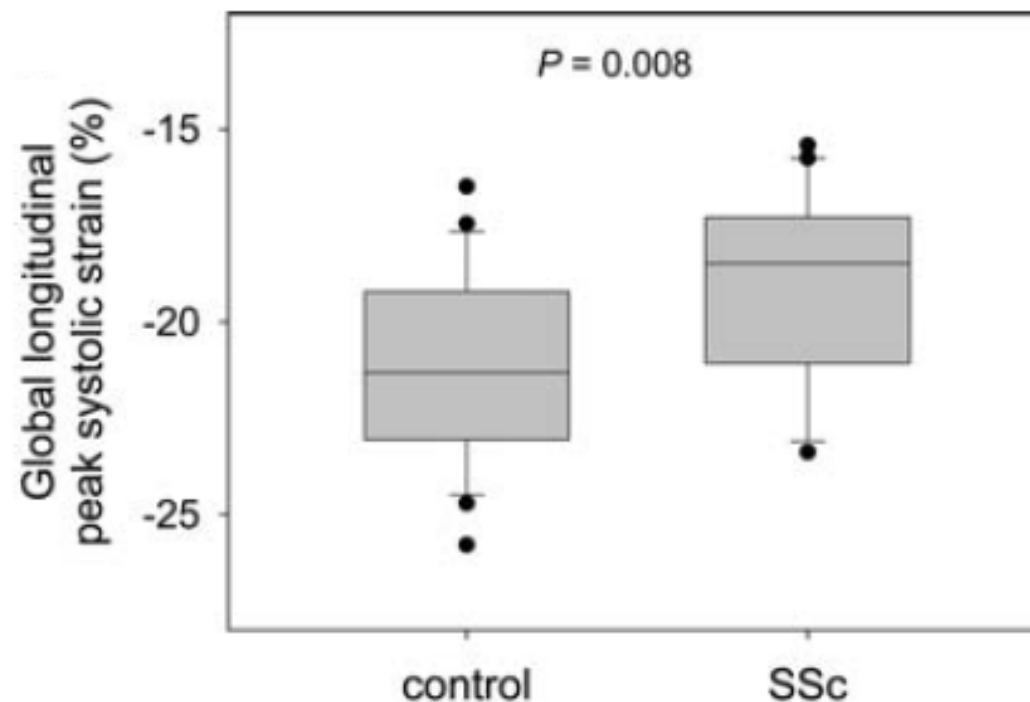
**2D-strain / speckle tracking
= hodnocení % deformace
myokardu v systole
(zkrácení stěny)**

Two-dimensional speckle tracking of the left ventricle in patients with systemic sclerosis for an early detection of myocardial involvement

22 pacientů (57 ± 13 let) bez PAH, normální EF LK vs. 22 kontrolních jedinců



především postiženy
bazální segmenty LK



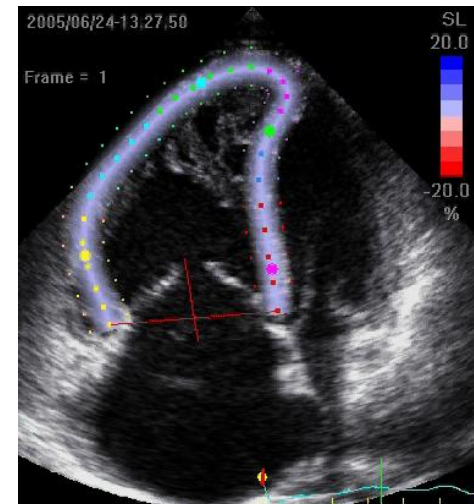
Primární dysfunkce pravé komory u SSc

Early right ventricular systolic dysfunction in patients with systemic sclerosis without pulmonary hypertension: a Doppler Tissue and Speckle Tracking echocardiography study

Sebastian Schattke^{1†}, Fabian Knebel^{1†}, Andrea Grohmann¹, Henryk Dreger¹, Friederike Kmezik¹, Gabriela Riemekasten², Gert Baumann¹, Adrian C Borges¹

Schattke *et al. Cardiovascular Ultrasound* 2010, **8**:3

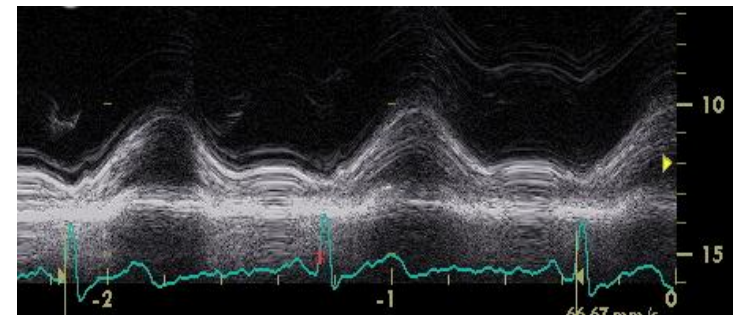
Prevalence ??



Right Heart Function and Scleroderma: Insights from Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion

Chiu-Yen Lee, M.D., Shu-Mei Chang, M.D., Shih-Hung Hsiao, M.D., Jui-Cheng Tseng, M.D., Shih-Kai Lin, M.D., and Chun-Peng Liu, M.D.

ECHOCARDIOGRAPHY: A Jnl. of CV Ultrasound & Allied Tech. Vol. 24, No. 2, 2007

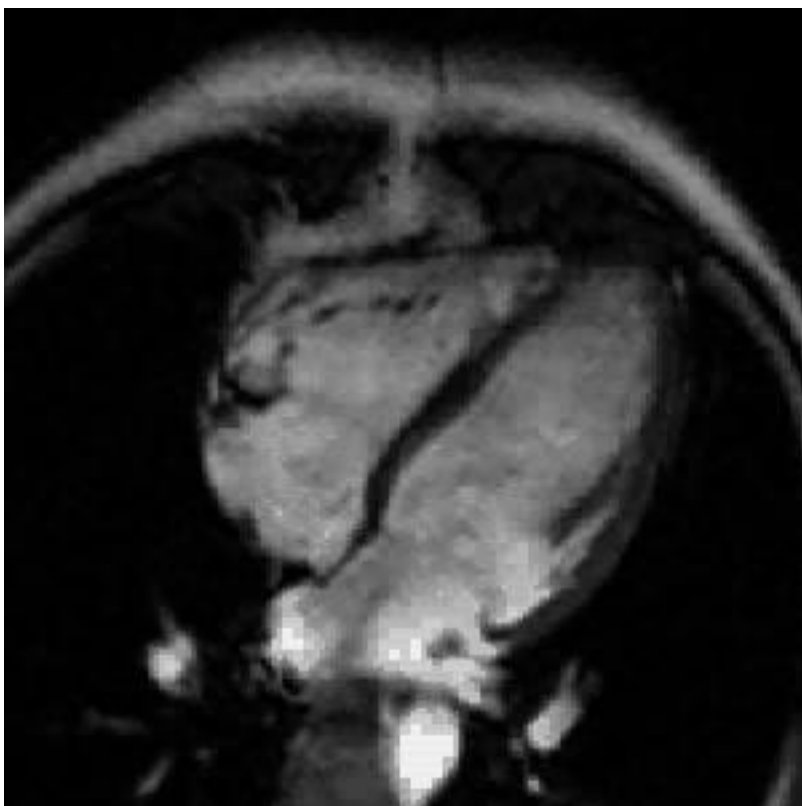


MRI a myokardiální postižení u SSc

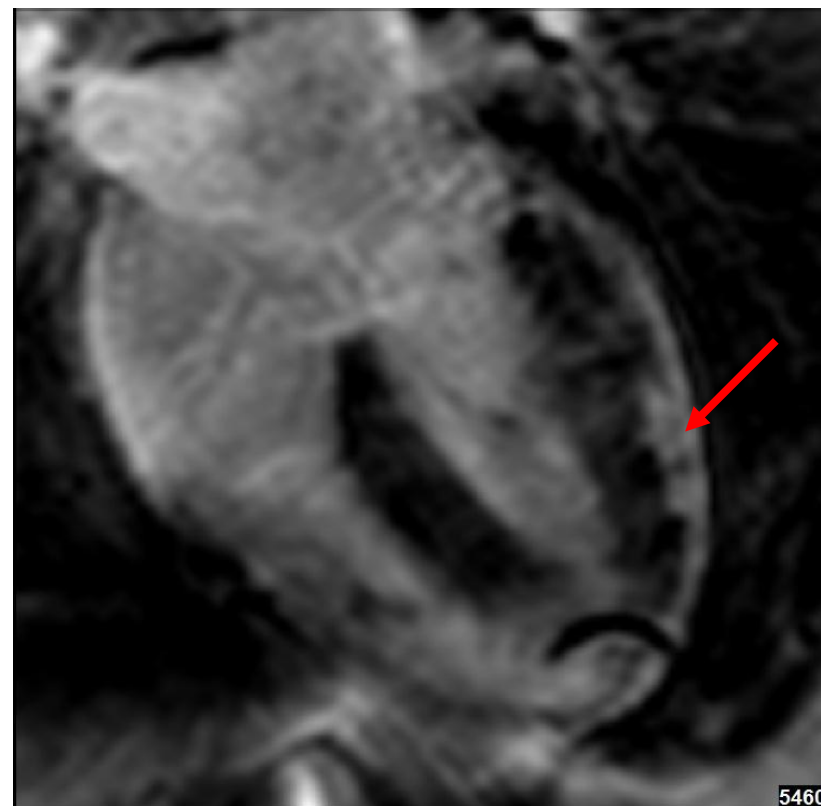
Morfologicko-funkční studie

(objemy, funkce – EF)

Perfúze myokardu



Tkáňová charakteristika, především hodnocení fibrózy myokardu (LGE)



Pattern and Distribution of Myocardial Fibrosis in Systemic Sclerosis

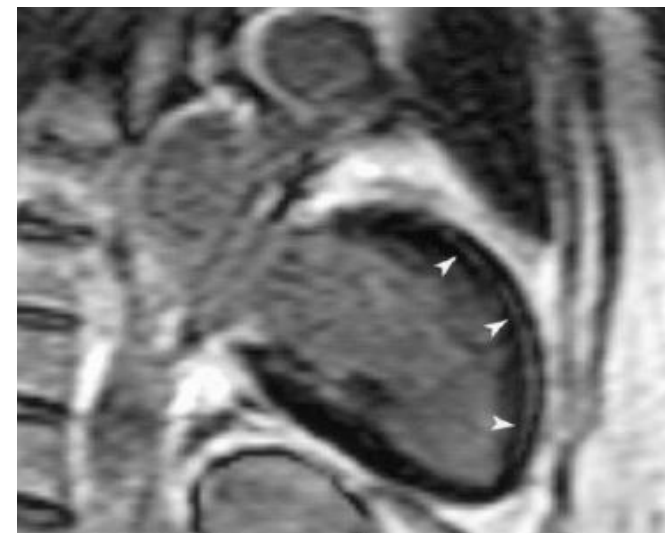
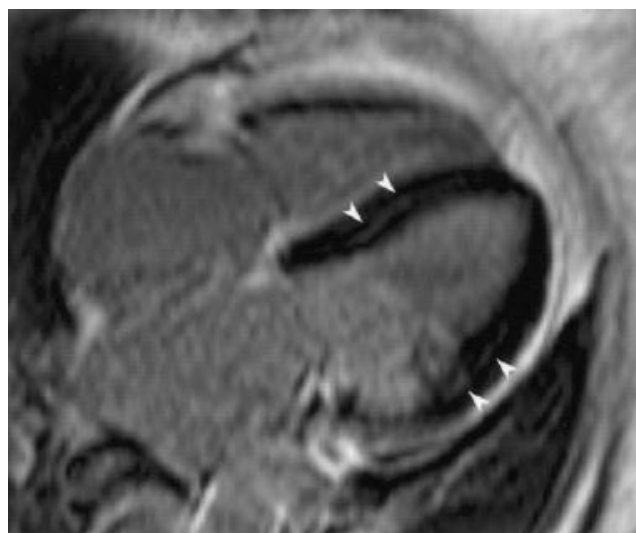
41 pacientů (55 ± 9 let), u všech normální EF LK

LGE + (= fibróza) u 66% pacientů (EF LK 61 ± 11 %)

Midmyokardiální pruh LGE, nejčastěji v basálních a středních segmentech

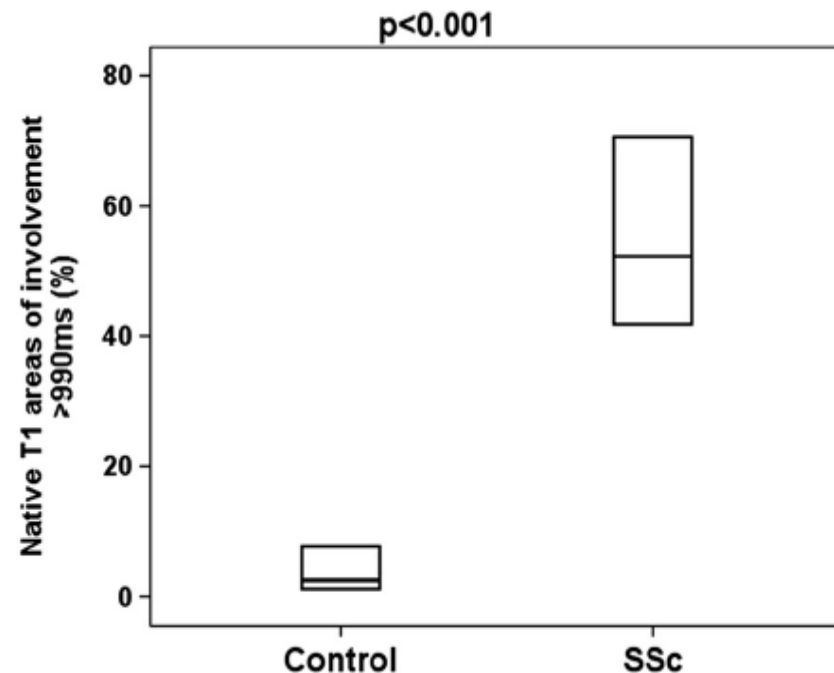
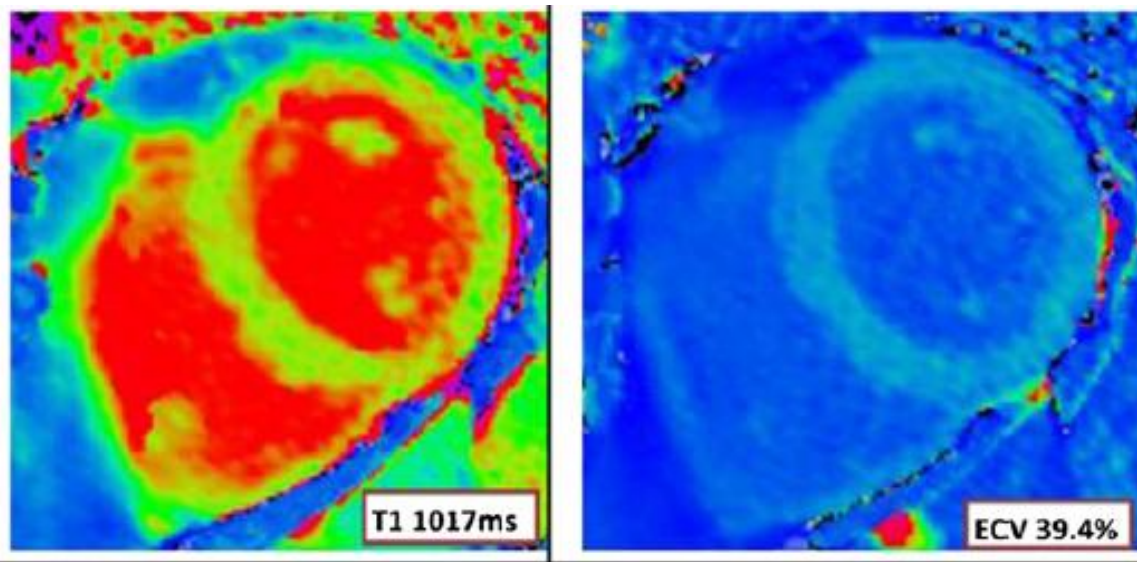
Přítomnost LGE ~ delší trvání Raynaudova fenoménu

↑ četnost abnormalit při Holterovském ekg monitoringu



Subclinical myocardial inflammation and diffuse fibrosis are common in systemic sclerosis – a clinical study using myocardial T1-mapping and extracellular volume quantification

19 pacientů (55 ± 10 let) bez známek srdečního postižení vs. 20 kontrolních jedinců





Léčba myokardiálního postižení u SSc

➤ **systolická dysfunkce levé komory**

zvyklá léčba ACE inhibitory, betablokátory (CAVE u Raynaudova fenoménu), diuretika, antagonisty aldosteronových receptorů ...

implantace ICD

➤ **?? preventivní léčba dysfunkce levé komory**

⇒ **ovlivnění primárního mikrovaskulárního postižení**

dihydropyridinové Ca-blokátory

ACE inhibitory

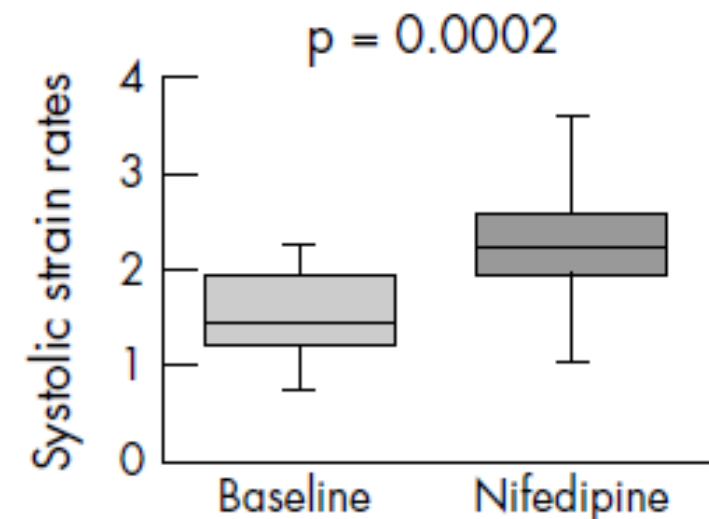
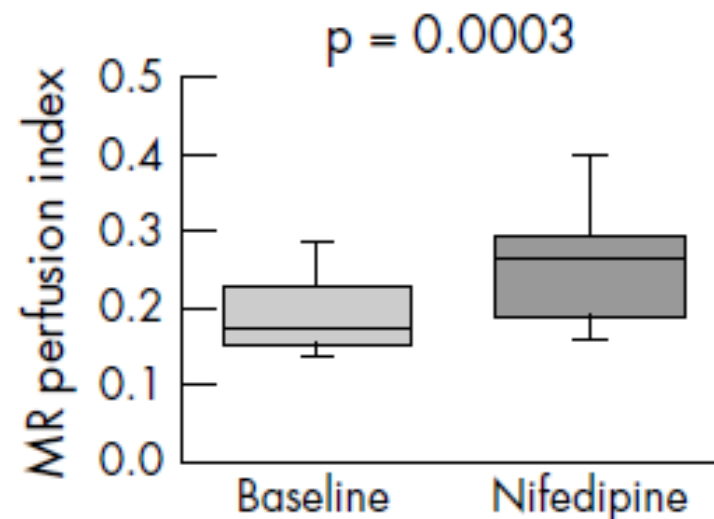
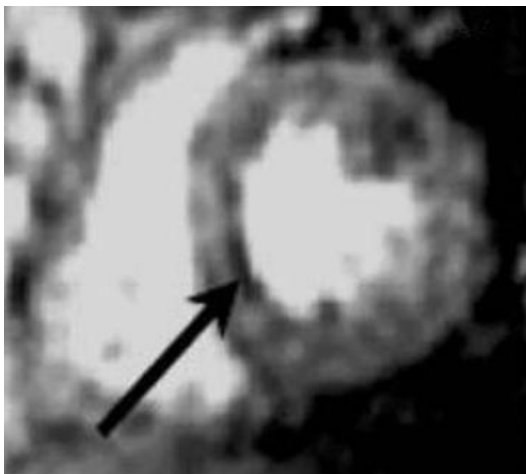
Bosentan

Evaluation of the effect of nifedipine upon myocardial perfusion and contractility using cardiac magnetic resonance imaging and tissue Doppler echocardiography in systemic sclerosis

18 pacientů bez známek srdečního selhávání a PAH

léčba **nifedipinem** 60mg/den po dobu 2 týdnů

MRI perfúze myokardu, echokg- strain/funkce myokardu



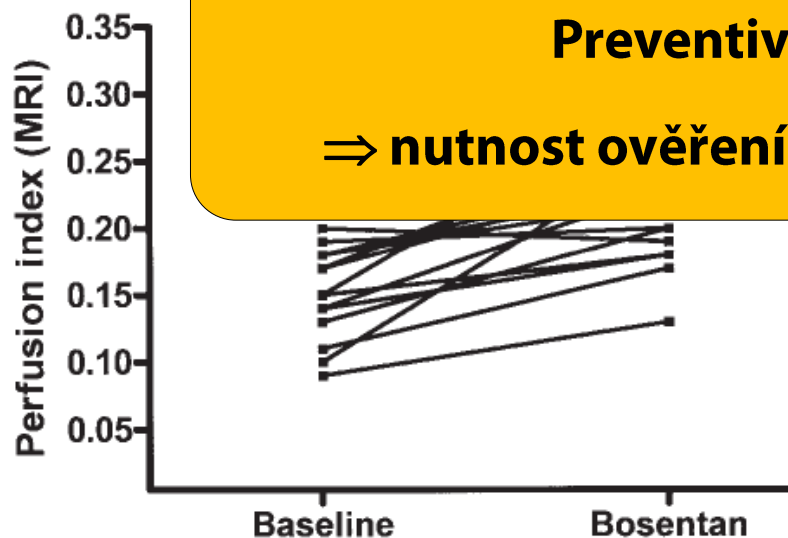


Bosentan Increases Myocardial Perfusion and Function in Systemic Sclerosis: A Magnetic Resonance Imaging and Tissue-Doppler Echography Study

18 pacientů bez známek srdečního selhávání a PAH

léčba **bosentanem** po dobu 4 týdnů

MRI perfuze myokardu, echokg- strain/funkce myokardu



Preventivní léčba CaA, bosentanem ...

⇒ nutnost ověření ve velkých randomizovaných studiích





Arytmie u SSc

- **Fibróza převodního systému → převodní poruchy** (25-75% nemocných)

nejčastěji AV blokáda I.stupně a LAHB

vyšší stupně AV blokády – málo časté

léčba symptomatické převodní poruchy: trvalá kardiostimulace

- **Fibróza myokardu → supraventrikulární nebo komorové tachykardie**

četnější SV arytmie – u 1/3 nemocných

komorové tachykardie → ↑ riziko náhlé smrti

~ myokardiální postižení (↓ EF LK),

svalové postižení

léčba SV arytmií: prvá volba - verapamil, digitalis (fibrilace síní), RF ablace

léčba komorových arytmií: amiodaron (?), RF ablace, implantace ICD



Závěry

- Léčba srdce a funkce ledvin je spojená s vyšší morbiditou i mortalitou
- Během léčby je nutné ověřit ve velkých RCT
- Primární myokardiální postižení je důsledkem opakovaného ischemicko-fibrinolytického poškození (a nejen kalidolovými podklady a předléčbou ACEi)
- Přítomnost kardiomyokardiálního postižení je spojena s vyšší mortalitou



Děkuji za pozornost !