




National University
of Athens
Greece

Γυναίκα 30 ετών με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο και καρδιακή ανεπάρκεια

Dept. of
Pathophysiology
School of Medicine

Αλεξάνδρα Κουτσογιάννη
Ειδικευόμενη Ρευματολογίας
Παθολογική Φυσιολογία, Γ.Ν.Α ΛΑΙΚΟ

Εαρινές Ημέρες Ρευματολογίας, Πόρος 2022



✓ Στοιχεία ασθενούς: Γυναίκα 30 ετών, ελληνικής καταγωγής, κάτοικος Αθηνών, άνεργη

✓ Αιτία προσέλευσης: ορθόπνοια προοδευτικά επιδεινούμενη και οιδήματα κάτω άκρων από μηνός

✓ Ατομικό αναμνηστικό:

▪ **Διάγνωση ΣΕΛ (2008) :**

- Αρθρίτιδα μικρών αρθρώσεων
- Εξάνθημα δίκην πεταλούδας, Raynaud, δικτυωτή πελίδνωση
- Στικτές αλλοιώσεις λευκής ουσίας μετωπιαίων και αριστερού βρεγματικού λοβού
- Ανοσολογικός έλεγχος : ANA 1/640, C3:56, C4:7, anti-dsDNA: 120
- Έναρξη κορτικοστεροειδών και υδροξυχλωροκίνης

Νεφρική προσβολή (2013): βιοψία νεφρού: μεσαγγειακή υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα class II



Ώσεις κυκλοφωσφαμίδης και
θεραπεία συντήρησης με MMF
2gr/day

Υποτροπή (12/2021):

λευκωματουρία (>1gr/24h),
αρτηριακή υπέρταση, επιδείνωση
της νεφρικής λειτουργίας (Cr:1,7)
ενδοκυψελιδική αιμορραγία



2 ώσεις κυκλοφωσφαμίδης και
iv μεθυλπρεδνιζολόνη



✓ Τρέχουσα φαρμακευτική αγωγή:

- ✿ Μεθυλπρεδνιζολόνη 24 mg/d
- ✿ Υδροξυχλωροκίνη 200 mg/d
- ✿ Βαλσαρτάνη 40 mg/d
- ✿ Ομεπραζόλη 20 mg/d

✓ Συνήθειες και τρόπος ζωής:

- Δεν καπνίζει
- ✿ Δεν καταναλώνει οινόπνευμα
- ✿ Δε διαθέτει κατοικίδια ζώα
- ✿ Δεν έχει ταξιδέψει στο εξωτερικό τα τελευταία 2 χρόνια

✓ Οικογενειακό ιστορικό:

- ✿ Ουδέν

Αντικειμενική εξέταση



- Όψη – θρέψη: πάσχουσα
- Ζωτικά σημεία : ΑΠ 160/100 mmHg, HR 140/min, αναπνοές 24/min, SaO₂ 97%, θ= 36.8 °C

- Κατά συστήματα εξέταση:
 - Δέρμα-βλεννογόνοι: δικτυωτή πελίδνωση
 - Αναπνευστικό: τρίζοντες βάσεων άμφω
 - Καρδιαγγειακό: S1,S2 ταχείς, παρουσία συστολικού φυσήματος μιτροειδούς, οιδήματα κάτω άκρων ++
 - Κοιλιά: παρουσία ασκτικής συλλογής

Εργαστηριακός έλεγχος



Hb: 9.3 g/dl Hct: 29.5 %, MCV : 87.5 fl
WBC: 8.000 K/μl (N: 90.7%, L: 3,7%), PLTs:
301.000 κκx

ΤΚΕ: 12 mm/h, CRP: 71,17 mg/l (φ.τ <5)
Φερριτίνη: 426 ng/ml, απποσφαιρίνες: 162
mg/dl (φ.τ 35-164)

Επίχρισμα περιφερικού αίματος:
ουδετερόφιλα 97% χωρίς τοξική κοκκίωση,
ανισοκυττάρωση, υποχρωμία, χωρίς
σχιστοκύτταρα

Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων: gamma
10.7% (11.1-18.%)

Άμεση Coombs: αρνητική

Ανοσολογικός έλεγχος: ANA 1/640,
C3: 64 C4: 17, anti-dsDNA >100 (<7),
ENAs (-), aCL IgG/IgM (-), b2GPI IgG/IgM
(-)

Βιοχημικός έλεγχος: Cr: 1,34

Γενική ούρων: λεύκωμα +

Κρεατινίνη ούρων: 46.2 mg/dL

Ολικές πρωτεΐνες ούρων: 59.3 mg/dL

Μικροαλβουμίνη ούρων: 506.8 mg/dL

Κ/α ούρων: στείρα

Κ/α αίματος (6 ζεύγη): (-)

Ιολογικός έλεγχος HBV, HCV, HIV: (-), test
γρίπης PCR για SARS Cov-2 (-)

Τροπονίνη: 271 p/mL (<14)

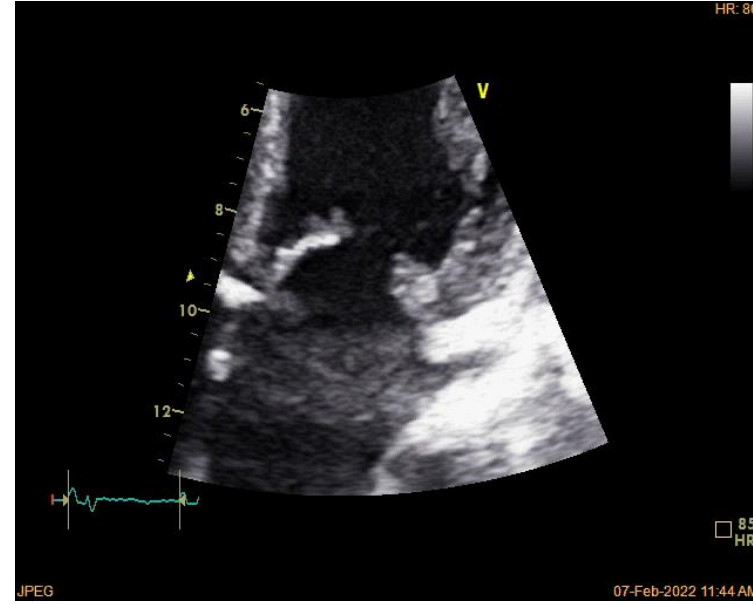
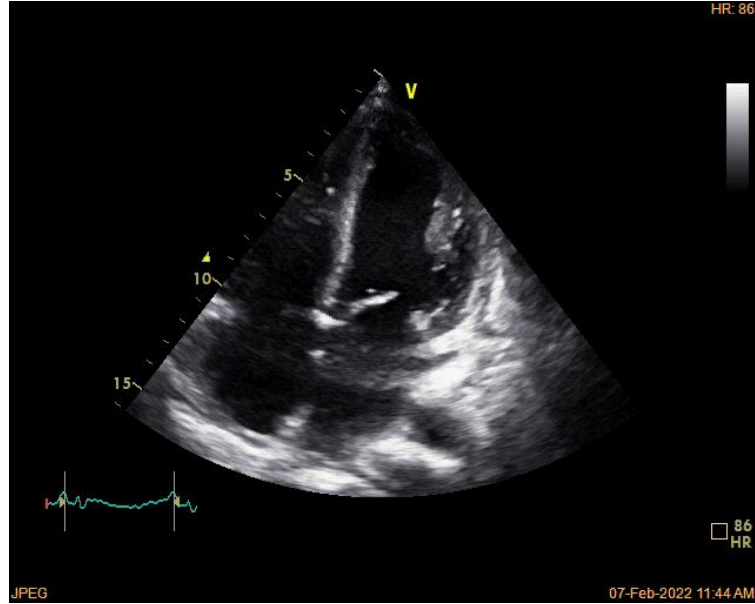
NT-proBNP >35.000

Απεικονιστικός έλεγχος

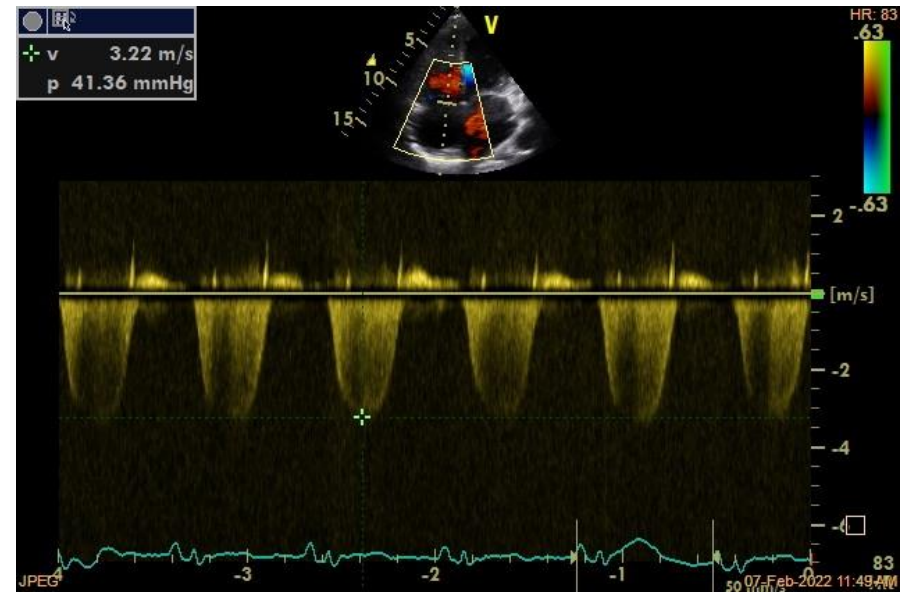


- **Ακτινογραφία θώρακος:** αυξημένος καρδιοθωρακικός δείκτης, ασαφопоίηση πλευροδιαφραγματικών γωνιών άμφω
- **ΗΚΓ:** φλεβοκομβική ταχυκαρδία
- **U/S καρδιάς:**
 - Αριστερή κοιλία ήπια διατεταμμένη με ήπια υπερτροφία οπισθίου τοιχώματος και διάχυτα σοβαρά επηρεασμένη συσπαστικότητα με κλάσμα εξώθησης 30%
 - Αριστερός κόλπος σοβαρά διατεταμμένος (63ml/m²)
 - Ήπια διάταση δεξιού κόλπου
 - PASP ~ 55mmHg
 - Βαλβίδες: τρίπτυχη αορτική, ακινησία οπίσθιας γλωχίνας μιτροειδούς, σοβαρού βαθμού έκκεντρη ανεπάρκεια μιτροειδούς, πάχυνση γλωχίνων μιτροειδούς με μικρά μορφώματα στην κοιλιακή επιφάνεια συμβατά με εκβλαστήσεις μη βακτηριακής ενδοκαρδίτιδας (Libman Sachs)
- **U/S κοιλίας:**
 - Ήπαρ αυξημένων διαστάσεων χωρίς σαφή εστιακή αλλοίωση, παρουσία ασκιτικής συλλογής

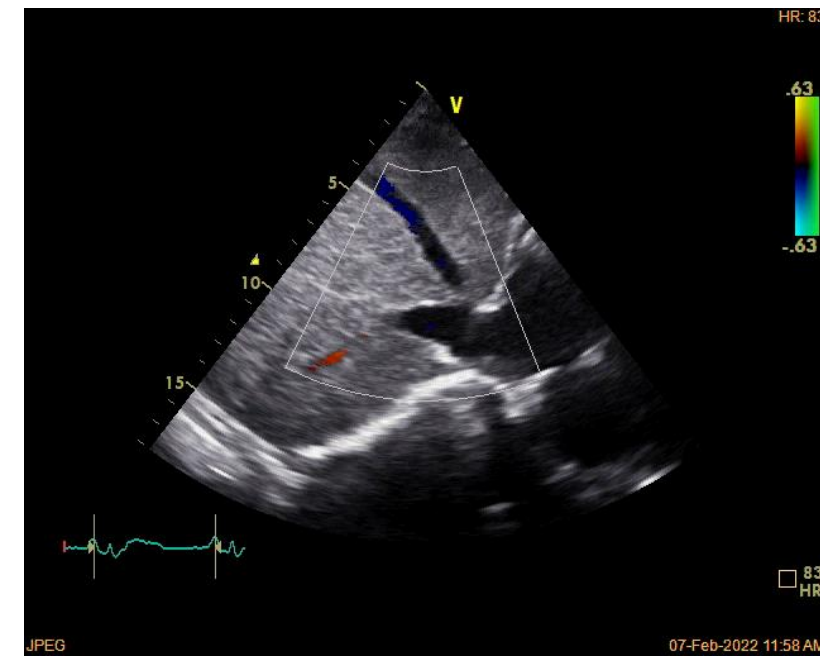
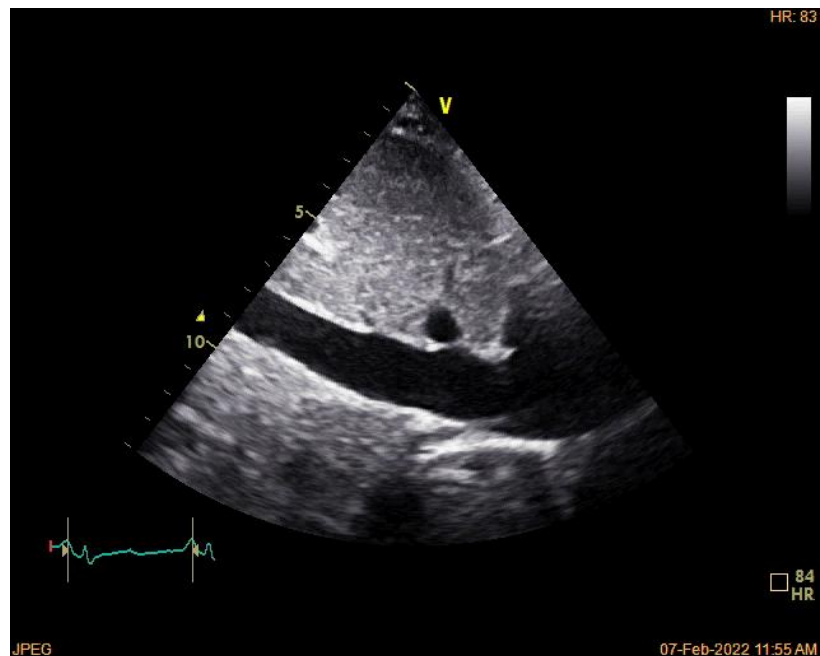
Ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας – Ενδοκαρδίτιδα Libman-Sacks



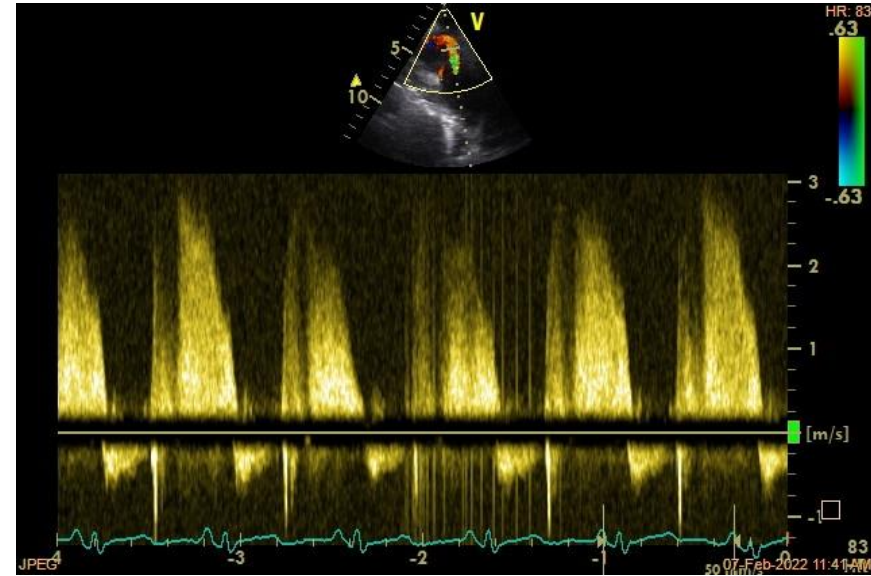
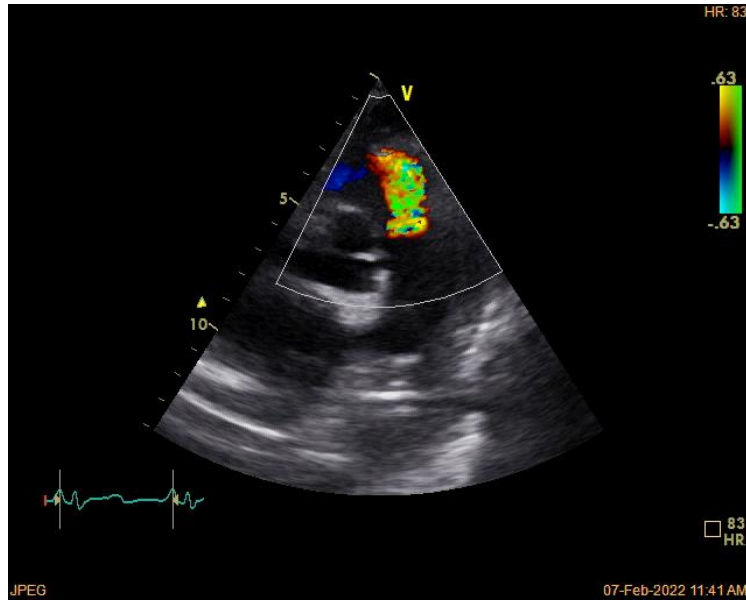
Δεξιές κοιλότητες- Τριγλώχινα βαλβίδα



Κάτω κοίλη φλέβα



Πνευμονική βαλβίδα



Θεραπεία:

- * Ενδοφλέβια διούρηση
- *αΜΕΑ
- *ανταγωνιστής αλδοστερόνης
- *β-αναστολέας
- *ενοξαπαρίνη

ΚΑΡΔΙΑΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΟΥΣ ΛΥΚΟΥ

Στεφανιαία νόσος

- **Βαλβιδοπάθεια** (Υπερηχογραφικά έως 50% των ασθενών, συχνότερα ανεπάρκεια μιτροειδούς/αορτικής, ενδοκαρδίτιδα Libman-Sachs, συσχέτιση με παρουσία aPL)
- **Περικαρδιακή συλλογή/Περικαρδίτιδα** (11-54%)
 - **Μυοκαρδίτιδα** (3-9%)
- **Διαταραχές αγωγιμότητας** (διαταραχές ST-T 30.9%, φλεβοκομβική ταχυκαρδία 18%, παράταση QT 17%, κολπική μαρμαρυγή 9%)

Διαφορική διάγνωση:

- ΚΑΡΔΙΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ

- i. Κυκλοφωσφαμίδη
- ii. Υδροξυχλωροκίνη

- ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ ΤΟΥ ΣΕΛ

- i. Στεφανιαία νόσος
- ii. Νόσος της μικροκυκλοφορίας
- iii. Μυοκαρδίτιδα

- ΙΟΓΕΝΗΣ ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ

Κυκλοφωσφαμίδη και καρδιοτοξικότητα

- Κυμαίνεται μεταξύ 7 - 28% .
- Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια σε ποσοστό 7-33%
- Θνητότητα 11-43% (κυρίως παρατηρείται μεταξύ 7-21^{ης} ημέρας από τη χορήγηση)
- Καρδιοτοξική δόση 170-180 mg/kg, iv για 4 - 7 ημέρες

M.A. Goldberg, J.H. Antin, E. Guinan, J.M. Rappoport, Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor, Blood, 68 (1986) 1114-1118

A.Y. Higgins, T.D. O'Halloran, J.D. Chang, Chemotherapy-induced cardiomyopathy, Heart failure reviews, 20 (2015) 721-730

H. Sandhu, H. Maddock, Molecular basis of cancer-therapy-induced cardiotoxicity: introducing microRNA biomarkers for early assessment of subclinical

myocardial injury, Clinical Science, 126 (2014) 377-400.

Καρδιοτοξικότητα από υδροξυχλωροκίνη

- Αθροιστική διάρκεια χορήγησης 7 έτη
- Διαταραχές αγωγιμότητας (85% των περιπτώσεων), υπετροφία αριστερής κοιλίας, αμφικοιλιακή ή κοιλιακή διάταση με συγκεντρική υπερτροφία και περιοριστικό
- υποκινησία(9.4%), καρδιακή ανεπάρκεια(26.8%), πνευμονική υπέρταση (3.9%), βαλβιδική δυσλειτουργία(7.1%)
- Ιστολογικά: κενοδοποιώδης μορφολογία μυοκαρδιακών κυττάρων
- Πιθανοί παράγοντες κινδύνου: γυναικείο φύλο, ηλικία >60 έτη, νεφρίτιδα ΣΕΛ, υποκείμενη καρδιακή νόσος, παρατεταμένη χρήση/υψηλές δόσεις, συστηματική φλεγμονή, χρήση ΜΣΑΦ
- Εξέταση εκλογής: βιοψία μυοκαρδίου
- Επαναφορά καρδιακής λειτουργίας (44,9%), σε ασθενείς με βαριά βλάβη: θάνατος (30.8%), εμφύτευση βηματοδότη (10.9%), μεταμόσχευση καρδιάς (2.6%)

Freihage JH, Patel NC, Jacobs WR, et al. Heart transplantation in a patient with chloroquine-induced cardiomyopathy. J Heart Lung Transplant. 2004;23:252-255.
πρότυπο *Chatre C, Roubille F, Vernhet H, et al. Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a systematic review of the literature. Drug Saf. 2018;41:919-931*
➤ *Nadeem, Urooba et al. "Chloroquine- and Hydroxychloroquine-Induced Cardiomyopathy: A Case Report and Brief Literature Review." American journal of clinical pathology vol. 155,6 (2021): 793-801. doi:10.1093/ajcp/aqaa253*
Casado E, Gratacós J, Tolosa C, et al. Antimalarial myopathy: an underdiagnosed complication? Prospective longitudinal study of 119 patients. Ann Rheum Dis. 2006;65:385-390
Chatre C, Roubille F, Vernhet H, et al. Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a systematic review of the literature. Drug Saf. 2018;41:919-931

Μυοκαρδιοπάθεια του ΣΕΛ

1) Στεφανιαία Νόσος

- i. 6-10% σε ασθενείς με ΣΕΛ
- ii. 2.5- 6 φορές μεγαλύτερος ο κίνδυνος εμφάνισης πρώιμης αθηρωμάτωσης, κυρίως σε νεαρές γυναίκες
- iii. 50 φορές μεγαλύτερος ο κίνδυνος εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου σε νεαρές γυναίκες
- iv. Παθογένεια: επιταχυνόμενη αθηρωμάτωση (σχηματισμός αθηρωματικών πλακών), χρήση κορτικοστεροειδών, παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου (υπέρταση, ΣΔ, παχυσαρκία, κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία), παράγοντες σχετιζόμενοι με τον ΣΕΛ (ενεργότητα νόσου, νεφρίτιδα ΣΕΛ, χαμηλά συμπληρώματα, υψηλοί τίτλοι **anti-dsDNA**, θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα)

Tolosa SM, Uribe AG, McGwin G Jr et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. Arthritis Rheum 2004; 50: 3947– 3957

Petri MA, Barr E, Magder LS. Development of a systemic lupus erythematosus cardiovascular risk equation. Lupus Sci Med. 2019 Oct 10;6(1):e000346. doi: 10.1136/lupus-2019-000346. Erratum in: Lupus Sci Med. 2020 Feb 6;7(1):e000346corr1. PMID: 31749976; PMCID: PMC6827738., Nojima J, Masuda Y, Iwatani Y, Kuratsune H, Watanabe Y, Suehisa E, Takano T, Hidaka Y, Kanakura Y. Arteriosclerosis obliterans associated with anti-cardiolipin antibody/beta2-glycoprotein I antibodies as a strong risk factor for ischaemic heart disease in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford). 2008 May;47(5):684-9. doi: 10.1093/rheumatology/ken124

Epub 2008 Mar 27. PMID: 18375400

2) Μυοκαρδιοπάθεια από νόσο μικρών αγγείων και θρομβώσεις της μικροκυκλοφορίας

3) Μυοκαρδίτιδα του ΣΕΛ

- ✓ 6% των ασθενών με ΣΕΛ
- ✓ Πιο συχνή σε ασθενείς με μικρότερη ηλικία διάγνωσης του ΣΕΛ
- ✓ Πιο συχνή σε γυναίκες σε σχέση με άνδρες ασθενείς
- ✓ Μέση ηλικία ασθενών περίπου 30 έτη
- ✓ Καρδιακή ανεπάρκεια σε ποσοστό 40%
- ✓ Μαγνητική τομογραφία καρδιάς
- ✓ Βιοψία μυοκαρδίου

Vaccaro F, Caccavo D, Roumpedaki E, et al. Dilated Cardiomyopathy Due to Thrombotic Microangiopathy as the only Manifestation of Antiphospholipid Syndrome: A Case Report. International Journal of Immunopathology and Pharmacology. January 2008:237-241. doi:10.1177/039463200802100128,

Miner, J. J., & Kim, A. H. J. (2014). Cardiac Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. Rheumatic Disease Clinics of North America, 40(1), 51-60. doi:10.1016/j.rdc.2013.10.003 10.1016/j.rdc.2013.10.003

Chang JC, Xiao R, Mercer-Rosa L, Knight AM, Weiss PF (2018) Child-onset systemic lupus erythematosus is associated with a higher incidence of myopericardial manifestations compared to adult-onset disease. Lupus 27(13):2146-2154

Thomas G, Cohen Aubart F, Chiche L, Haroche J, Hie M, Hervier B, Costedoat-Chalumeau N, Mazodier K, Ebbo M, Cluzel P et al (2017) Lupus myocarditis: initial presentation and longterm outcomes in a multicentric series of 29 patients. J Rheumatol 44(1):24-32

Tanwani J, Tselios K, Gladman DD, Su J, Urowitz MB (2018) Lupus myocarditis: a single center experience and a comparative analysis of observational cohort studies. Lupus 27(8):1296-1302

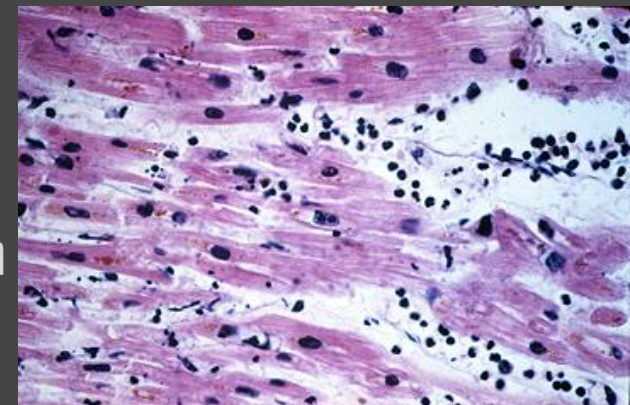
Ιογενής Μυοκαρδίτιδα

- Επίπτωση: 10-22/100.000
- Εστιακή ή διάχυτη προσβολή του μυοκαρδίου
- Οξεία (< 3 μήνες) ή χρόνια
- Parvovirus B19, Human Herpes Virus 6, Coxsackie Virus, HIV, CMV, EBV, Influenza, Adenovirus
- Συνηθέστερα δύσπνοια (72%), θωρακικό άλγος (32%), συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας (30.5%), αρρυθμία (18%)
- Διάγνωση: κλινική εικόνα, δείκτες μυοκαρδιακής βλάβης, ορολογικός έλεγχος, ΗΚΓ, υπέρηχο καρδιάς,
- MRI καρδιάς (υπεραιμία, οίδημα, μυοκαρδιακή νέκρωση)
- Ο ρόλος της βιοψίας : οξεία φάση -> διήθηση από μονοκύτταρα και πιθανώς νέκρωση μυοκαρδιακών κυττάρων
Χρόνια φάση: διάμεση ίνωση

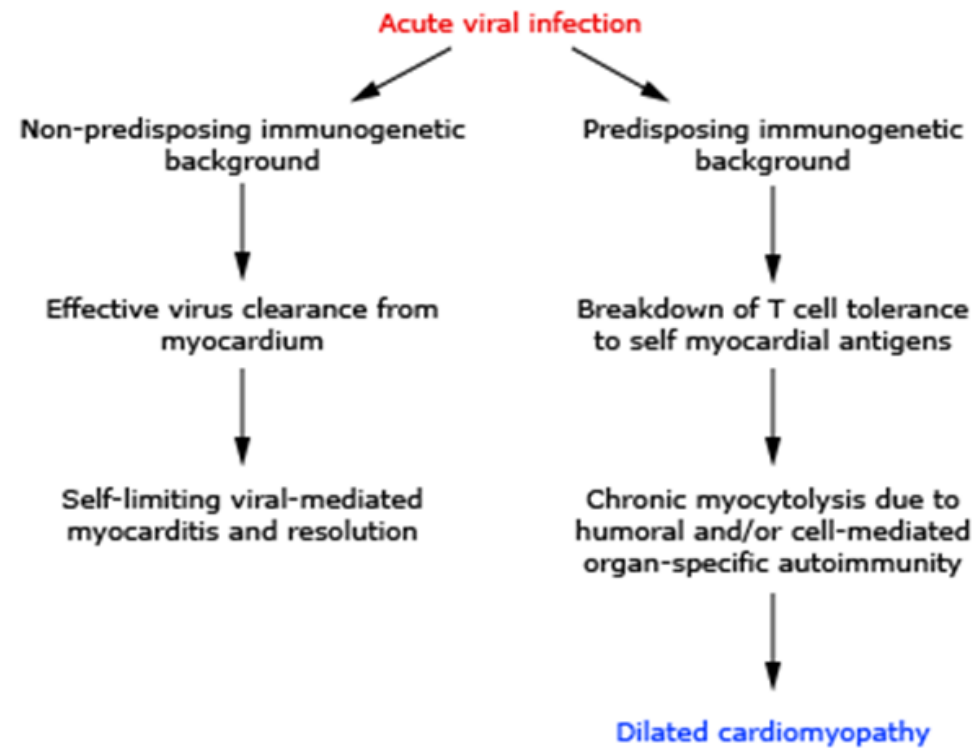
Clinical features of myocarditis

Excessive fatigue or exercise intolerance
Chest pain
Unexplained sinus tachycardia
S3, S4, or summation gallop
Abnormal electrocardiogram
Abnormal echocardiogram
New cardiomegaly on chest radiograph
Atrial or ventricular arrhythmia
Partial or complete heart block, new-onset bundle branch block
New-onset or worsening heart failure
Acute pericarditis
Cardiogenic shock
Sudden cardiac death
Respiratory distress/tachypnea
Hepatomegaly

UpToDate®



Virus-immune hypothesis in dilated cardiomyopathy



Olejniczak, M., Schwartz, M., Webber, E., Shaffer, A., & Perry, T. (2020). Viral Myocarditis - Incidence, Diagnosis and Management. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. doi:10.1053/j.jvca.2019.12.052

10.1053/j.jvca.2019.12.052

Ενδοκαρδίτιδα Libman-Sachs

- ✓ 6-11% ασθενών με ΣΕΛ
- ✓ Σημαντική συσχέτιση με διάρκεια και σοβαρότητα της νόσου
- ✓ 3,5 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος σε ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα
- ✓ Εμφάνιση σε κακοήθειες, κυρίως αδενοκαρκινώματα

Roldan CA, Qualls CR, Sopko KS, Sibbitt WL Jr J Rheumatol. 2008;35(2):224. Epub 2007 Dec 15

Zuily S, Regnault V, Selton-Suty C, Eschwège V, Bruntz JF, Bode-Dotto E, De Maistre E, Dotto P, Perret-Guillaume C, Lecompte T, Wahl D Circulation. 2011;124(2):215. Epub 2011 Jun 20

***900mg κυκλοφωσφαμίδης**

***500mg μεθυλπρεδνιζολόνης και έπειτα p.o.
Μεθυλπρεδνιζολόνη 16mg/d**

***τριμεθοπριμη-σουλφομεθοξαζόλη**

Την 12^η ημέρα νοσηλείας:

- Εμπύρετο έως 38,5 οC με ρίγος, έντονη κακουχία, παροξυσμικός βήχας με αιμόπτυση
- Αύξηση CRP (165 mg/L, <5), πτώση Hb: 9.3 -> 7.2 g/dl
- Καλλιέργειες αίματος και ούρων αρνητικές
- Έναρξη ενδοφλέβιας χορήγησης κεφταζιδίμης
- Αξονική θώρακος

Απεικονιστικός έλεγχος

➤ CT ΘΩΡΑΚΟΣ:

❖ εικόνα κυψελιδικής αιμορραγίας



Εξιτήριο μετά
από 20 ημέρες
νοσηλείας

- ❖ Διακοπή υδροξυχλωροκίνης
 - ❖ Εναλαπρίλη
 - ❖ Φουροσεμίδη
 - ❖ Σπιρονολακτόνη
 - ❖ Βισοπρολόλη
 - ❖ Ομεπραζόλη
 - ❖ Μεθυλπρεδνιζολόνη
 - ❖ Ενοξαπαρίνη (σε θεραπευτική δόση)
 - ❖ Ασβέστιο + βιτ D3
- Προγραμματισμός νέας ώσης κυκλοφωσφαμίδης

Επανεκτίμηση
μετά από 2
μήνες

- Νέο **triplex** καρδιάς μετά την 5^η ώση κυκλοφωσφαμίδης:
- ✓ Σημαντική βελτίωση συσπαστικότητας δεξιάς κοιλίας
- ✓ Φυσιολογική κάτω κοίλη
- ✓ Εκβλαστήσεις (-)
- ✓ Ήπια βελτίωση συσπαστικότητας αριστερής κοιλίας χωρίς υποκινησίες (ανεπάρκεια μιτροειδούς)

Περαιτέρω διερεύνηση

Στεφανιογραφία

Μαγνητική καρδιάς

Αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας

Θεραπεία συντήρησης?

