

ИНФИЛЬТРАТИВНЫЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: КАРДИОМИОПАТИИ, КОТОРЫЕ ТРУДНО ДИФФЕРЕНЦИРОВАТЬ

J. B. Seward* G. Casclang-Verzosa†

Рочестер, Миннесота

Перевод и публикация статьи осуществлены с разрешения American College of Cardiology и под контролем экспертов ВНОК
Статья J. B. Seward, G. Casclang-Verzosa Infiltrative Cardiovascular Diseases впервые опубликована в J Am Coll Cardiol 2010; 55:1769-79
© 2010 by the American College of Cardiology Foundation

Инфильтративные сердечно-сосудистые заболевания: кардиомиопатии, которые трудно дифференцировать

J. B. Seward¹*, G. Casclang-Verzosa²

¹ Отделения сердечно-сосудистых заболеваний, внутренней медицины и детской кардиологии, Клиника Майо (Mayo), Рочестер, Миннесота

² Колледж медицины и лаборатория эхокардиографии, отделение сердечно-сосудистых заболеваний, Клиника Майо (Mayo), Рочестер, Миннесота

Инфильтративные кардиомиопатии характеризуются отложением аномальных веществ, что приводит к прогрессирующей ригидности стенок желудочка, препятствуя тем самым его наполнению. Некоторые инфильтративные заболевания сердца приводят к утолщению стенки желудочка, а другие вызывают расширение камер с вторичным уменьшением толщины стенки. Увеличенная толщина стенки, малый объем желудочков и возникающая иногда динамическая обструкция оттока из левого желудочка (например, при амилоидозе) могут приводить к внешнему сходству с истинной гипертрофией миоцитов (например, гипертрофической кардиомиопатией, гипертоническим сердцем). Кроме того, инфильтративные заболевания, которые проявляются дилатацией левого желудочка с тотальным или локальным нарушением сократимости стенки и образованием аневризм (например, саркоидоз) могут имитировать ишемическую кардиомиопатию. Низкий вольтаж комплекса QRS считался непрямым признаком инфильтративных кардиомиопатий (например, амилоидоза сердца). Тем не менее, низкий вольтаж комплекса QRS не является однозначным признаком инфильтративных кардиомиопатий. Клинические проявления, а также функциональные и морфологические особенности часто дают достаточно информации для «рабочего» диагноза инфильтративных заболеваний сердца. Однако в большинстве случаев для подтверждения или уточнения диагноза и назначения соответствующей терапии необходимы гистологические и серологические исследования.

Ключевые слова: инфильтративные кардиомиопатии, кардиомиопатии, амилоидоз сердца, саркоидоз сердца
РФК 2010;6(5):722-732

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): seward@mayo.edu

Перевод: Чилипина Н.С.

Инфильтративные кардиомиопатии характеризуются отложением аномальных веществ, которые вызывают прогрессирующую ригидность стенок желудочка, препятствующую его наполнению. При некоторых инфильтративных сердечно-сосудистых заболеваниях происходит увеличение толщины стенки желудочка (табл. 1), а при других наблюдается расширение камер сердца с вторичным уменьшением толщины стенки (табл. 2). Клинические симптомы, а также функциональные и морфологические проявления часто дают достаточно информации, чтобы установить рабочий диагноз инфильтративных заболеваний сердца. Тем не менее, в большинстве случаев для подтверждения или уточнения диагноза и назначения соответствующей терапии необходима гистологическая или серологическая оценка. В статье рассматриваются отличительные особенности различных инфильтративных заболеваний сердца, имеющих много общих характеристик.

Инфильтративные заболевания сердца

Общая характеристика. Оценка функции сердца.

Инфильтративные болезни сердца в целом характеризуются прогрессирующей диастолической дисфункцией, которая обычно предшествует развитию явной систолической дисфункции. Хотя для большинства инфильтративных заболеваний сердца характерно увеличение массы миокарда, ее количественная оценка, как правило, не является основным фактором, определяющим прогноз в отношении жизни. Допплер-эхокардиография упростила оценку диастолической функции желудочков и ремоделирования предсердий, которые являются отличительными признаками рестриктивных заболеваний. Хроническая диастолическая дисфункция лучше всего характеризуется сниженной скоростью расслабления миокарда при тканевой доплерографии (скорость раннего диастолического движения митрального кольца E) и увеличенным объемом индексом левого предсердия [1]. Систолическая дисфункция обычно определяется по снижению фракции выброса или систолических скоростей при тканевой доплерографии [2].

Роль компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии сердца (МРТ) с отсроченным

Таблица 1. Заболевания сердца с увеличением массы ЛЖ и утолщенными стенками желудочков

Заболевание	Возраст начала болезни	Анамнез и клинические проявления	Эхокардиография	ЭКГ	Отсроченное накопление гадолиния при МРТ сердца	Биопсия	Ссылки (номер в списке литературы)
Амилоидоз сердца	>30 лет	Симптомы сердечной недостаточности, нефротический синдром, идиопатическая периферическая нейропатия, необъяснимая гепатомегалия	Симметричное увеличение толщины стенок ЛЖ и ПЖ, дилатация ЛП и ПП, гранулярная картина миокарда, перикардиальный выпот, сниженная фракция выброса в далеко зашедших случаях	Вольтаж комплекса QRS сниженный или нормальный, псевдоинфарктные изменения в нижнебоковых отведениях	Диффузное во всем миокарде, но наиболее выражено в субэндокардиальных отделах; в стенках ЛЖ и ПЖ	Атрофия миоцитов, амилоид замещает нормальные ткани сердца	(3,7,10)
Болезнь Фабри	мужчины: 11±7 лет; женщины: 23±16 лет;	Нейропатические боли, нарушение потоотделения, кожные высыпания	Симметричное увеличение толщины стенок ЛЖ и ПЖ, нормальная ФВ	Вольтаж комплекса QRS увеличенный или нормальный, укороченный или удлинённый интервал PR	Очаговое в средних слоях миокарда, нижнелатеральная стенка	Увеличенные миоциты с группами концентрических включений гликолипидов внутри лизосом (миелиноподобные тельца)	(3, 22, 28, 29)
Болезнь Данаона	<20 лет	Сердечная недостаточность, миопатия скелетных мышц, умственная отсталость	Резкое утолщение стенки ЛЖ (20-60 мм); стенки ПЖ могут быть как утолщенными, так и не утолщенными; сниженная ФВ	Увеличенный или нормальный вольтаж комплекса QRS, укороченный интервал PR (дельта волна)	Субэндокардиально, но не соответствует бассейну кровоснабжения	Вакуолизация саркоплазмы, очаговое накопление PAS-положительного вещества, дезорганизация миофибрилл	(32, 34, 36)
Атаксия Фридрейха	25 лет (от 2 лет до 51 года)	Изменение походки	Увеличение толщины перегородки и задней стенки ЛЖ, нормальная ФВ	Нормальный вольтаж комплекса QRS, желудочковая тахикардия		Неспецифические результаты	(41, 42, 44, 47)
Оксалоз сердца	>20 лет	Уролитиаз и нефрокальциноз в подростковом возрасте	Симметричное увеличение толщины стенок ЛЖ и ПЖ; неоднородные эхоплотные крапчатые участки свечения; нормальная ФВ	Увеличенная или нормальная амплитуда комплекса QRS, полная атрио-вентрикулярная блокада	При КТ усиление затухания сигнала в миокарде	Внутри- и внеклеточное отложение кристаллов оксалата без сопутствующего воспаления и некроза	(49, 50, 51)
Мукополисахаридозы	1-24 года (медиана 10 лет)	Вариабельное начало в зависимости от типа мукополисахаридоза; грубые черты лица, замедленное умственное развитие, деформации скелета, помутнение роговицы, гепатоспленомегалия	Асимметричная гипертрофия перегородки, стеноз или недостаточность митрального и/или аортального клапана, нормальная ФВ	Увеличенная или уменьшенная амплитуда комплекса QRS, злокачественная аритмия		Набухшие миоциты со светлой цитоплазмой в связи с накоплением мукополисахаридов в лизосомах	(12, 53, 55, 56)
Дифференциальный диагноз							
Гипертрофическая кардиомиопатия	17-18 лет	Бессимптомно или одышка, стенокардия, обмороки, внезапная смерть	Асимметричная гипертрофия, уменьшенная полость ЛЖ, обструкция путей оттока из ЛЖ, нормальная ФВ	Увеличенный вольтаж комплекса QRS, псевдодельта волна, глубокая инверсия зубца Т	Очаговое, в средних слоях миокарда, соединениях желудочковой перегородки и ПЖ	Гипертрофия миоцитов, дезорганизация миофибрилл и интерстициальный фиброз	(4)
Гипертоническое сердце	Взрослый возраст	Анамнез артериальной гипертензии	Симметричное увеличение толщины стенок ЛЖ, умеренная дилатация ЛЖ, нормальная ФВ	Увеличенная амплитуда комплекса QRS, неспецифические изменения ST-T зубца	Без особой структуры, преимущественно субэндокардиально	Увеличенные миоциты с увеличением или репликацией ядер	(4)

МРТ – магнитно-резонансная томография; КТ – компьютерная томография; ЭКГ – электрокардиография; ФВ – фракция выброса; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек

накоплением гадолиниевого контрастного препарата (ГП) для получения дополнительной информации при оценке риска у больных инфильтративными кардиомиопатиями точно не установлена. Тем не менее, при МРТ с контрастированием гадолинием могут быть

оценены структурные, функциональные и тканевые характеристики сердца. Накопление гадолиния вызывает контрастное усиление магнитного сигнала в участках с расширением внеклеточного пространства (например, в участках некроза миоцитов, отека миокар-

Таблица 2. Заболевания с дилатацией левого желудочка и инфарктоподобными изменениями

Заболевание	Возраст начала болезни	Анамнез и клинические проявления	Эхокардиография	ЭКГ	Отсроченное накопление гадолиния при МРТ сердца	Биопсия	Ссылки (номер в списке литературы)
Саркоидоз	Молодые взрослые	Застойная сердечная недостаточность	Вариабельная толщина стенки, локальный или тотальный гипокинез, аневризма ЛЖ	Блокада проведения дистальнее пучка Гиса, атипичные признаки инфаркта миокарда	Очаговое, в базальных или латеральных отделах стенки ЛЖ	Неказеозная гранулома с многоядерными гигантскими клетками, окруженная зоной плотных коллагеновых волокон	(62, 63, 65, 70)
Болезнь Вегенера	Молодые взрослые	Хронические инфекции верхних и нижних дыхательных путей	Локальный гипокинез, перикардальный выпот, легкая МР, систолическая дисфункция	Фибрилляция предсердий, атриовентрикулярная блокада, атипичные инфарктоподобные изменения	Диффузно в средних слоях стенки	Васкулит с некротизирующим грануломатозным воспалением	(74, 75)
Гемохроматоз	Наследственный гемохроматоз: >30 лет у мужчин, позднее у женщин; вторичный гемохроматоз: в любом возрасте	Врожденный гемохроматоз: нарушения функции печени, слабость и сонливость, гиперпигментация кожи, сахарный диабет, артралгии, у мужчин импотенция; Вторичный гемохроматоз: гемолитическая анемия, многократные переливания крови	Дилатация ЛЖ с тотальным снижением систолической функции	Суправентрикулярная аритмия, нарушения внутрисердечного проведения наблюдаются редко		Отложения железа в миоцитах	(4, 77-79)
Дифференциальный диагноз							
Ишемическая кардиомиопатия	Взрослые	Проявления ишемической болезни сердца, застойная сердечная недостаточность	Дилатация ЛЖ, локальный гипокинез, соответствующий зоне кровоснабжения, снижение систолической функции	Многоформные преждевременные желудочковые комплексы, неустойчивая желудочковая тахикардия	Субэндокардиально, с различной степенью трансмурального распространения, соответствует зоне кровоснабжения		(3, 78)
Идиопатическая дилатационная кардиомиопатия	Взрослые	Застойная сердечная недостаточность при отсутствии известного сердечно-сосудистого заболевания	Дилатация ЛЖ с тотальной систолической дисфункцией	Фибрилляция предсердий	Отсутствует или очаговое в средних слоях		(3, 78)

МР – митральная регургитация; другие сокращения – см. табл. 1

да, рубцов, а также инфильтрации белками) [3, 4]. Расположение и распределение ГП при МРТ было использовано для характеристики типа инфильтративного заболевания сердца; кроме того, МРТ позволяет оценить активность болезни и ответа на терапию. Чувствительность МРТ сердца на ранней стадии болезни у больных, которые еще не имеют эхокардиографических изменений, неизвестна. Однако скрининг раннего субклинического поражения сердца может стать возможным, если будет доказана достаточная чувствительностью МРТ с ГП для выявления амилоидной инфильтрации. Изменения кинетики ГП в миокарде и крови дают перспективы количественной оценки «нагрузки» сердца амилоидом при динамическом наблюдении и лечении.

Электрофизиологические характеристики. Важно подчеркнуть, что толщина стенок сердца не обяза-

тельно является надежным показателем гипертрофии. Инфильтративные заболевания с накоплением аномальных веществ в миоцитах или интерстиции миокарда могут вызвать увеличение толщины стенок без истинной гипертрофии миоцитов. Следовательно, увеличение толщины стенок не всегда коррелирует с увеличением амплитуды комплекса QRS. Фактически амплитуда комплекса QRS может стать сниженной, низкий вольтаж чаще наблюдается при инфильтрации интерстиция, чем кардиомиоцитов. Отсутствие высокого вольтаж комплекса QRS на электрокардиограмме (ЭКГ), несмотря на визуализацию «гипертрофии», может быть первым ключом к диагнозу отдельных инфильтративных заболеваний (например, амилоидоза сердца, атаксии Фридрейха). Однако низкий вольтаж комплекса QRS не является однозначным проявлением инфильтративных кардиомиопатий. При некоторых

инфильтративных миопатиях, например болезнях Данаона и Фабри, вольтаж комплекса QRS увеличивается. Это можно наблюдать, если происходит увеличение размеров кардиомиоцитов, при нормальной внутрижелудочковой проводимости, а также синхронной активации миокарда (см. табл. 1).

Генетические исследования. Роль генетических исследований для дифференциации фенотипов гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) очевидна в тех случаях, когда клинические данные или результаты визуализирующих исследований не позволяют установить диагноз. В клинической практике в настоящее время доступно генетическое тестирование нескольких генов, ответственных за кардиомиопатию. Тем не менее, эти исследования имеют свои ограничения и проблемы. Чувствительность генетических исследований является низкой, кроме того, у больного или в одной семье может быть более одного генетического варианта. Другие проблемы, возникающие при генетической оценке, особенно у детей, включают зависящую от возраста пенетрантность, тактику лечения детей, у которых еще нет симптомов заболевания, психологические последствия тестирования бессимптомных несовершеннолетних и высокую стоимость анализов [5,6].

Общие принципы лечения. Большинство инфильтративных заболеваний до последнего времени считались необратимыми, и единственными доступными средствами лечения были поддерживающие меры. Общий подход состоит в улучшении диастолической функции с использованием блокаторов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Применение бета-блокаторов и статинов, которые, как известно, полезны при лечении сердечной недостаточности, также может быть целесообразным. Систолическая артериальная гипертензия и явная перегрузка жидкостью могут оправдать осторожное использование тиазидных диуретиков. При гиповолемии и малых неподатливых полостях желудочков следует избегать чрезмерного или продолжительно повышенного диуреза, т.е. использования петлевых диуретиков. Новые методы лечения будут кратко рассмотрены в соответствующих случаях.

Инфильтративные кардиомиопатии, похожие на гипертрофическую кардиомиопатию или гипертоническое сердце

Амилоидоз сердца. Амилоидоз сердца является прототипом инфильтративных болезней сердца с увеличением толщины стенки (рис. 1). Вовлечение сердца наблюдается при всех формах амилоидоза и является наиболее частой причиной заболеваемости и смертности [7]. Симптомы включают сердечную недостаточность (например, одышку и снижение толерантности к нагрузке), аритмии, нарушение проводимости, ди-

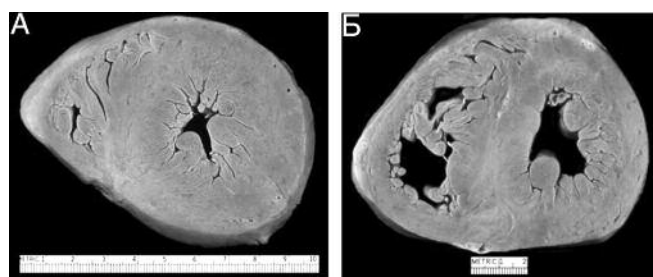


Рисунок 1. Выраженное утолщение стенок левого желудочка, выявленное при вскрытии в двух случаях (вид по короткой оси)

А – амилоидоз; Б – гипертрофическая кардиомиопатия. Клинически в обоих случаях наблюдалась диастолическая дисфункция сердца. Без дополнительной информации (электрокардиографических данных или результатов биопсии) эти состояния очень похожи

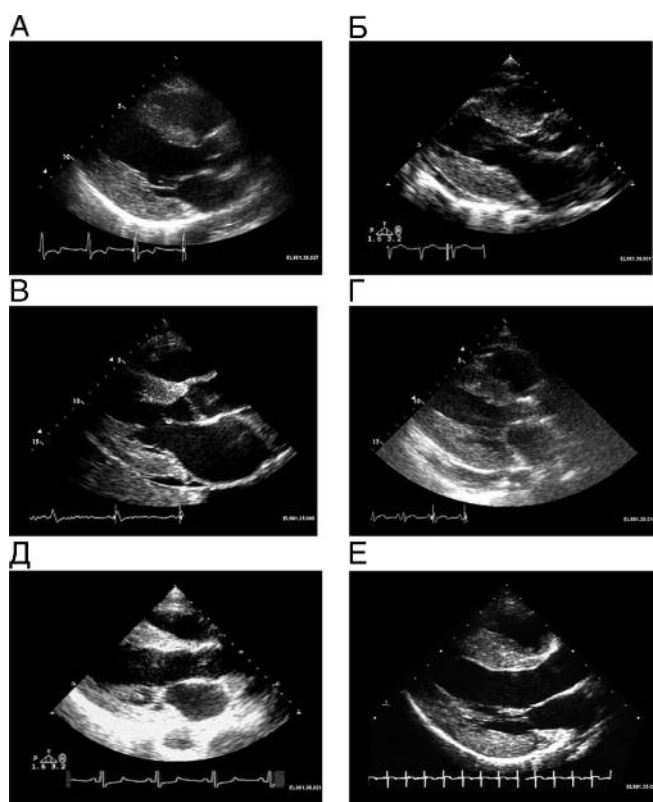


Рисунок 2. Заболевания, при которых наблюдаются увеличение массы миокарда и утолщение стенок левого желудочка

А – гипертрофическая необструктивная кардиомиопатия; Б – гипертоническое сердце с вторичной почечной недостаточностью; В – амилоидоз сердца; Г – мукополисахаридоз; Д – оксалоз сердца; Е – атаксия Фридрейха

намическую обструкцию путей оттока из желудочка и артериальную гипотензию.

Характерные эхокардиографические проявления амилоидоза сердца включают увеличение толщины стенок обоих желудочков, нормальный или уменьшенный размер полости ЛЖ, а также неспецифический грану-

лярный вид сердечной мышцы (рис. 2). Также обычно присутствуют расширение предсердий, утолщение сосочковых мышц и створок клапанов и небольшой или умеренный перикардиальный выпот. Растяжимость ЛЖ постепенно уменьшается по мере прогрессирующего отложения амилоидных фибрилл в миокарде [8]. Прогрессирующая диастолическая дисфункция является универсальным проявлением [8]. Систолическая дисфункция, как правило, проявляется только в далеко зашедших стадиях заболевания [9]. Допплерэхокардиография используется для выявления и последовательного мониторинга выраженности систолической и диастолической дисфункции. При МРТ сердца наблюдается диффузное распределение ГП во всех отделах обоих желудочков, особенно субэндокардиально [3].

Несмотря на увеличение толщины стенки желудочка, от 30% до 50% больных с очевидным амилоидозом имеют нормальный вольтаж комплексов QRS, а у остальных больных вольтаж комплексов QRS низкий. В грудных отведениях, в частности в ниже-перегородочной области, могут наблюдаться псевдоинфарктные изменения [10]. Уменьшение амплитуды комплекса QRS происходит из-за атрофии миоцитов, а также снижения скорости проведения и диссинхронизации возбуждения в результате отложения амилоида [11,12].

Амилоидоз сердца диагностируется либо непосредственно по данным эндомикардиальной биопсии, либо косвенным образом с помощью неинвазивных диагностических исследований (двухмерной эхокардиографии, магнитно-резонансной визуализации, ЭКГ) и гистологического подтверждения отложения амилоида в образцах несердечных тканей. После однозначного установления диагноза и определения типа амилоида в тканях при первичном амилоидозе обоснованно безотлагательное лечение, чтобы остановить или вызвать обратное развитие дисфункции сердца (рис. 3). Низкий сердечный резерв значительно ограничивает стратегии лечения на поздних стадиях заболевания [7,13]. У нелеченых пациентов медиана выживаемости составляет <6 месяцев после появления сердечной недостаточности [13]. Мелфалан, стероиды, иммуномодуляторы и трансплантация стволовых клеток после химиотерапии дают обнадеживающие результаты [14-17]. Тем не менее, летальность после трансплантации стволовых клеток колеблется от 11% до 40% [18,19]. У некоторых больных с далеко зашедшим поражением сердца трансплантация сердца может быть осуществлена перед трансплантацией стволовых клеток [20,21].

Болезнь Фабри. Болезнь Фабри — это аутосомно-рецессивное заболевание, сцепленное с X-хромосомой, вызванное отсутствием лизосомального фермента α -

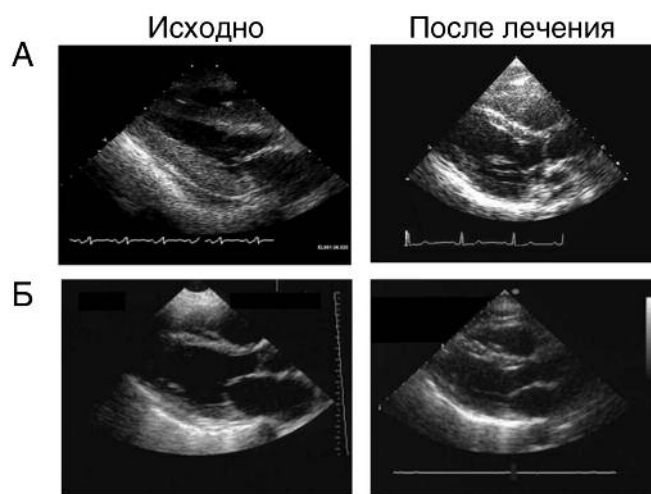


Рисунок 3. Значительный эффект лечения
А – амилоидоз сердца. Эхокардиограмма больной 37 лет с недостаточностью кровообращения IV функционального класса (NYHA). Стенки левого и правого желудочков утолщены, небольшой перикардиальный выпот, диастолическая дисфункция 3-й степени. Через 5 пять лет после трансплантации стволовых клеток: толщина стенок левого и правого желудочков нормальная, нет перикардиального выпота, диастолическая функция нормализовалась, у больной сердечная недостаточность I функционального класса (NYHA)
Б – гемохроматоз. Эхокардиограмма больной 55 лет, у которой наблюдались одышка и утомляемость. Дилатация левого желудочка с выраженной систолической дисфункцией (фракция выброса=16%). Через 6 лет после лечения повторяющейся флеботомией размер полости левого желудочка уменьшился, систолическая функция нормализовалась (фракция выброса=69%)

галактозидазы А, который расщепляет нейтральный глюкозилцерамид [22]. Это приводит к внутриклеточному накоплению в лизосомах церамида тригексозида (глоботриаозилцерамида), в первую очередь в коже, почках и сердце [22]. Заболевание возникает, главным образом, у мужчин, диагностируется в раннем детстве, но вовлечение сердца не проявляется до третьей или четвертой декады жизни [23]. Поражение сердца при болезни Фабри может имитировать морфологические и клинические признаки гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП): резкое утолщение стенок желудочка, переднее систолическое движение передней створки митрального клапана — и выявляется у 3% больных с первоначально установленным диагнозом ГКМП [24,25]. Однако асимметричная гипертрофия, вызывающая тяжелую обструкцию выносящего тракта ЛЖ и значительную митральную недостаточность, как правило, при болезни Фабри отсутствует [26]. Утолщение стенок ЛЖ и масса ЛЖ увеличиваются с возрастом и прогрессирующим течением болезни [22]. Фракция выброса и фрак-

ционное укорочение обычно остаются в пределах нормы [22]. Наблюдается прогрессирующая диастолическая дисфункция, однако рестриктивное нарушение наполнения выявляется нечасто [22]. При двухмерной эхокардиографии наблюдается неспецифическое удвоение эндомикардиального контура, соответствующее пространственному разделению эндомикарда отложением сфинголипидов, что создает видимость двухслойного миокарда [24,27]. При МРТ сердца, как правило, наблюдается очаговое отсроченное накопление ГП в средних слоях нижнелатеральной стенки, не захватывающее субэндокард [3,28]. Прогноз в наибольшей мере характеризуется прогрессирующей диастолической дисфункцией.

Для болезни Фабри нехарактерно снижение амплитуды комплекса QRS, а, скорее, наблюдаются ЭКГ признаки гипертрофии ЛЖ, соизмеримые с толщиной стенки [29]. Можно видеть картину преждевременного возбуждения [29]. Тем не менее, в некоторых случаях, когда инфильтрация происходит в атриовентрикулярном узле, интервал PR может быть удлинён [30].

Было показано уменьшение выраженности утолщения стенки ЛЖ и улучшение локальной функции миокарда при заместительной терапии ферментами, но влияние лечения ферментами на выживаемость до сих пор должным образом не определено [31].

Болезнь Данона. Как и болезнь Фабри, болезнь Данона относится к редким заболеваниям, сцепленным с X-хромосомой с первичным дефицитом ассоциированного с лизосомами мембранного протеина 2 [32,33]. Болезнь поражает мужчин в раннем возрасте (подростков) и женщин в последующие годы (на втором десятилетии жизни). У больных обычно развивается триада: сердечная недостаточность, миопатия скелетных мышц и умственная отсталость [34]. У женщин – носителей заболевания болезнь преимущественно поражает кардиомиоциты [35].

Сердечные симптомы появляются в подростковом возрасте, и больные умирают от сердечной недостаточности на третьей декаде жизни [34]. Эхокардиографические характеристики включают выраженное симметричное увеличение толщины стенки ЛЖ (от 20 до 60 мм), значительно большее, чем обычно выявляется у больных ГКМП [32]. Систолическая функция ЛЖ часто сильно нарушена [32,34]. Обструкция выходного тракта ЛЖ нетипична [34]. Может наблюдаться заметное увеличение толщины стенки правого желудочка (≥ 10 мм) в отсутствие заболевания легких [32]. В отличие от ГКМП, при которой отмечается отсроченное очаговое накопление ГП в среднеэпикардиальных слоях, при болезни Данона отмечается субэндокардиальное отсроченное накопление ГП [36].

В отличие от амилоидоза болезнь Данона поражает миоциты, а не интерстиций и, таким образом, ас-

социирована с нормальной или увеличенной амплитудой комплекса QRS. Кроме того, может наблюдаться увеличение скорости проведения (преждевременное возбуждение) [37,38]. В отличие от ГКМП болезнь Данона и близкие к ней болезни накопления гликогена (с мутацией гамма-2 некаталитической субъединицы аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы или ассоциированного с лизосомами мембранного белка-2) связаны с истинным преждевременным возбуждением желудочков и наличием одного или нескольких дополнительных путей проведения [37,38]. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (укорочение интервала PR и дельта-волна) наблюдается часто и является распространенной причиной обмороков у большинства пациентов [34]. Сердцебиение или документированные аритмии у пациентов с этим заболеванием могут быть связаны с патологическими изменениями миокарда желудочков (желудочковая тахикардия) или наличием дополнительных путей проведения (ортодромная или антидромная реципрокная тахикардия).

Генетическое исследование мутации гена мембранного протеина 2, ассоциированного с лизосомами, окончательно определяет диагноз и является основным диагностическим критерием у женщин (у которых этот белок может образовываться за счет наличия одной нормальной X-хромосомы) [34]. Специфического лечения болезни Данона не существует [34]. Угрожающие жизни фибрилляция и трепетание предсердий, связанные с преждевременным возбуждением с проведением через дополнительные пути, лечат аблацией или блокаторами натриевых каналов. Значение трансплантации сердца не установлено, так как очень немногие пациенты живут достаточно долго для проведения трансплантации (они умирают в очень молодом возрасте) [35,39]. Наиболее частая причина смерти – тяжелая сердечная недостаточность [32,34].

Атаксия Фридрейха. Атаксия Фридрейха является аутосомно-рецессивным нейро-дегенеративным заболеванием, вызванным увеличением числа повторов гуанин-аденин-аденин (120-1700 раз, а не 8-22, как обычно) в гене фратаксина в 9 хромосоме [40]. Возраст, когда появляются симптомы заболевания, колеблется от 2 лет до 51 года [40]. Как правило, сердечные проявления возникают через 4-5 лет после появления неврологических расстройств, но иногда патология сердца возникает первой [41]. В конце концов патология сердца развивается у 90-100% больных [42].

Эхокардиографические исследования выявляют разные варианты увеличения толщины стенок, не связанные с продолжительностью болезни [43]. Поражение сердца характеризуется утолщением межжелудочковой перегородки и задней стенки [41,42,44] (рис. 2). Диастолическое расслабление ЛЖ уменьша-

ется, но размер полости ЛЖ и фракция выброса, как правило, остаются нормальными [42,44]. Асимметричная гипертрофия перегородки и обструкция путей оттока из ЛЖ наблюдаются редко [42,44]. У некоторых пациентов с умеренной дилатацией ЛЖ и систолической дисфункцией может развиваться тяжелая сердечная недостаточность [41]. Клапанная недостаточность, если она возникает, бывает, как правило, слабо выраженной [42]. Одышка, не связанная с поражением сердца, и частые инфекции дыхательных путей могут быть обусловлены тяжелым сколиозом и нейро-мышечной патологией дыхательных мышц [41]. Выживаемость через 10, 20 и 30 лет составляет 96%, 80% и 61%, соответственно [45]. Причинами смерти являются интеркуррентные легочные инфекции и дисфункция сердца [12,41]. В настоящее время применяется лишь поддерживающая терапия. Исследуются такие препараты, как идебенон (акцептор свободных радикалов) и деферипрон (железосвязывающий препарат) [46].

По сравнению с ГКМП, вольтаж комплекса QRS при атаксии Фридрейха может не отражать степень гипертрофии ЛЖ [41,47]. Причина недостаточного увеличения комплекса QRS – значительное замещение соединительной тканью и замедление внутрижелудочковой проводимости [41,47]. Ишемическая болезнь сердца, патология нервов и ганглиев, а также изменения миоцитов у этих больных предрасполагают к локальным замедлениям проводимости и склонности к желудочковым тахикардиям [41,47].

Оксалоз миокарда. Первичная гипероксалурия – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся увеличением образования щавелевой кислоты, что приводит к отложению кристаллов оксалата в различных органах, особенно сердце и почках [48,49]. Эхокардиография выявляет симметричное утолщение стенок обоих желудочков [49,50] (рис. 2). Фракция выброса может быть нормальной на ранней стадии этой болезни [50]. В далеко зашедших случаях наблюдается умеренная дилатация обоих желудочков [50]. В отличие от гипертрофии ЛЖ у больных, длительно получающих гемодиализ, миокард при первичной гипероксалурии характеризуется неоднородным крапчатым эхоплотным свечением, наиболее заметным в папиллярных мышцах [50,51]. В самых поздних стадиях заболевания при компьютерной томографии можно выявить депозиты оксалата в виде усиленного затухания миокарда (рис. 4). Наблюдается выраженное ухудшение диастолической функции с повышением давления наполнения и картиной рестриктивных нарушений заполнения [49,50]. У больных обычно появляются полная атриовентрикулярная блокада и желудочковые нарушения проводимости, коррелирующие с диффузной обширной инфильтрацией оксалатом проводящей системы сердца [50,51]. Вольт-

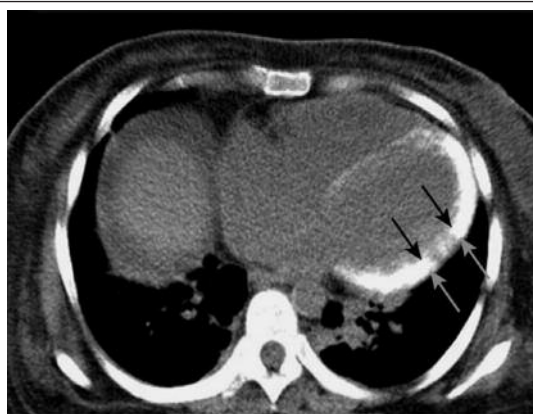


Рисунок 4. Компьютерная томограмма грудной клетки (без контрастирования)

Видно усиленное затухание миокарда (показано стрелкой), соответствующее значительному накоплению оксалата

таж комплекса QRS может быть либо увеличенным, либо нормальным в связи с асимметрией и гетерогенностью поражения миокарда, приводящими к неточному отражению истинной гипертрофии [51].

Оценки эффективности ежедневного гемодиализа или комбинированной трансплантации печени и почек для улучшения баланса оксалата и обратного развития эхокардиографических нарушений противоречивы [51,52].

Мукополисахаридозы. Мукополисахаридозы представляют врожденные нарушения метаболизма, связанные с дефицитом лизосомальных ферментов, которые расщепляют гликозаминогликаны [53]. Накопление частично расщепленных мукополисахаридов препятствует нормальной работе клеток и приводит к различным клиническим проявлениям. Эти заболевания передаются по наследству аутосомно-рецессивным образом и поражают мужчин и женщин в равной степени [54]. В зависимости от типа мукополисахаридоза у больных могут быть нормальный интеллект или глубокая умственная отсталость, задержки развития и серьезные поведенческие проблемы [55]. Поражение сердца встречается почти в 100% всех типов мукополисахаридозов, но наиболее тяжелая патология сердца наблюдается при I типе (синдром Hurler-Scheie) [56]. Заметное утолщение клапанов сердца, диффузное сужение коронарной артерии, утолщение миокарда и вторичная легочная гипертензия являются типичными проявлениями [12,56]. Вначале возникает асимметричная гипертрофия перегородки, а затем утолщение клапанов [56,57]. Чаще поражаются митральный и аортальный клапаны с появлением недостаточности и/или стеноза [56] (рис. 2). Систолическая функция ЛЖ, как правило, нормальная [56]. Электрокардиографические признаки гипертрофии ЛЖ нетипичны [53,56]. Малый вольтаж комплекса QRS может быть обусловлен плохой проводимостью гликозаминогликанов

[56]. Изредка могут регистрироваться задержка внутрижелудочковой проводимости или злокачественные аритмии [56].

Для диагностика часто достаточно результатов клинического осмотра и анализа мочи (избыток мукополисахаридов экскретируется с мочой). Исследование ферментов (тестирование различных клеток или жидкостей организма в культуре для выявления недостаточности фермента) используется для окончательного диагноза типа мукополисахаридоза. У пациентов с тяжелым поражением митрального клапана успешна замена клапана [58,59]. В исследованиях как у человека, так и у животных было показано улучшение структуры и функции сердца при заместительной ферментативной терапии и трансплантации костного мозга [60,61]. Смерть наступает рано и часто возникает в результате сердечно-сосудистых осложнений [12,56].

Инфильтративные кардиомиопатии, которые похожи на ишемическую или неишемическую дилатационную кардиомиопатию

Саркоидоз сердца. При этом гранулематозном заболевании, как правило, поражаются базальная часть перегородки, атриовентрикулярный узел и пучок Гиса, отдельные участки свободной стенки желудочка и папиллярные мышцы. Проявления, характеризующие саркоидоз сердца при двумерном эхокардиографическом исследовании, варьируются в зависимости от активности заболевания и включают как утолщение стенки (> 13 мм) за счет гранулематозных изменений, так и уменьшение толщины стенки (< 7 мм) из-за фиброза. При ретракции участка фиброза может развиваться аневризма стенки, особенно у больных, лечившихся кортикостероидами (рис. 5). Другие эхокардиографические признаки при саркоидозе сердца: нормальные или расширенные полости желудочков, нормальная или сниженная систолическая функция, тотальная или сегментарная гипокинезия и равномерное

утолщение эндокарда левого и правого предсердия [62,63]. Сегментные нарушения сократимости миокарда по локализации не соответствуют какой-либо зоне коронарного кровоснабжения [64]. В отличие от идиопатической дилатационной кардиомиопатии сегменты с дискинезией или акинезией перемежаются с участками нормокинеза, что приводит при саркоидозе к неравномерному движению стенки [65]. Поражение легких встречается у 90% пациентов с саркоидозом, и наличие легочной гипертензии — зловещий признак и основание для направления на трансплантацию легких [66,67]. Поэтому доплерэхокардиографическое исследование должно включать оценку легочного давления и функции правого желудочка для выявления ранних признаков легочной гипертензии.

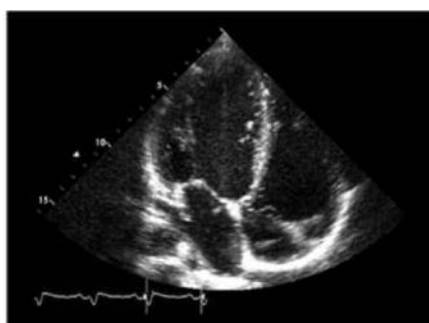
Из-за разнообразия эхокардиографических проявлений саркоидоза сердца двумерная эхокардиография нечувствительна и недостаточно специфична для выявления ранних или небольших участков поражения миокарда [68]. Магнитно-резонансная томография, усиленная контрастом, и позитронно-эмиссионная томография с меченой 18-F-фтор-2-дезоксиглюкозой более чувствительны, и результаты исследований, по-видимому, коррелируют с тяжестью заболевания [68,69]. В отличие от ишемической кардиомиопатии, при которой отсроченное накопление ГП всегда захватывает субэндокардиальные слои с разной степенью трансмурального распространения, при саркоидозе сердца отсроченное накопление ГП неравномерно и, как правило, затрагивает базальные и боковые стенки ЛЖ [70].

На ЭКГ часто наблюдаются атипичная картина инфаркта миокарда и атриовентрикулярная блокада дистальнее пучка Гиса [65,68,71]. В отличие от идиопатической дилатационной кардиомиопатии трепетание или фибрилляция предсердий нетипичны для саркоидоза сердца.

Рандомизированных контролируемых испытаний, которые обеспечивали бы четкие рекомендации по



Саркоидоз



Гемохроматоз



Дилатационная кардиомиопатия

Рисунок 5. Заболевания с дилатацией левого желудочка и инфарктоподобными изменениями миокарда
Во всех трех случаях наблюдается дилатация левого желудочка с плохой систолической функцией и повышенным давлением заполнения, характеризующимся увеличением левого предсердия. При саркоидозе сердца наблюдается аневризма верхушки сердца

лечению саркоидоза с поражением сердца, нет. Таким образом, терапия должна быть поддерживающей и следующей общим принципам лечения саркоидоза [62,72].

Гранулематоз Вегенера. Гранулематоз Вегенера характеризуется некротизирующим гранулематозным воспалением с васкулитом, поражающим многие системы органов, преимущественно верхние и нижние дыхательные пути и почки [73]. При наблюдении 85 больных с подтвержденным диагнозом гранулематоза Вегенера, которым проводилось эхокардиографическое исследование, у 26 больных (36%) было подтверждено поражение сердца, связанное с этим заболеванием [74]. Локальные нарушения движения стенки были выявлены у 17 больных (65%), умеренная митральная регургитация – у 14 больных (54%), систолическая дисфункция ЛЖ – у 13 больных (50%) и эксудативный перикардит – у 5 больных (19%) [74]. У больных с поражением сердца летальность была более высокой (46%), чем у больных без вовлечения сердца (39%) [74]. Саркоидоз сердца подозревается, когда очаговые нарушения движения стенок сердца не ограничиваются территорией, соответствующей зоне кровоснабжения конкретной коронарной артерии, и наблюдаются у относительно молодых бессимптомных больных с низким риском сердечно-сосудистых заболеваний [74]. Отсроченное накопление ГП при МРТ наблюдается в большей мере в средних слоях стенки, чем субэндокардиально, что больше соответствует фиброзу, чем инфаркту миокарда [75].

Лечение гранулематоза Вегенера требует междисциплинарного подхода. Любой случай гранулематоза Вегенера с поражением сердца рассматривается как «тяжелое» заболевание, угрожающее жизни больного или несущее непосредственную опасность необратимого повреждения пораженного органа [76]. Глюкокортикостероиды и циклофосфамид остаются стандартом лечения для индукции ремиссии.

Гемохроматоз. Гемохроматоз – болезнь перегрузки железом или накопления железа, характеризующаяся накоплением избыточного железа в клетках различных внутренних органов. Это может быть результатом генетических дефектов (наследственный гемохроматоз) или вторичным проявлением (вторичный гемохроматоз) [12].

Гемохроматоз сердца (железное сердце) – заболевание сердца, которое характеризуется систолической дисфункцией. Лишь в редких случаях оно проявляется преимущественно диастолической дисфунк-

цией. Двухмерная эхокардиография не позволяет отличить гемохроматоз сердца от идиопатической дилатационной кардиомиопатии (рис. 4). МРТ сердца может обнаружить и количественно оценить инфильтрацию миокарда железом, используя T2-взвешенные магнитно-резонансные изображения [77,78].

Вольтаж и продолжительность комплекса QRS, как правило, сохранены, так как отсутствует выраженный фиброз и в значительной степени сохранены кардиомициты, а железу несвойственна проводимость [79]. В поздних стадиях заболевания на ЭКГ могут быть изменения (низкий вольтаж комплекса QRS) с нарушениями реполяризации [79].

Биопсия печени позволяет точно установить накопление железа [80]. При функциональных нарушениях, связанных с вовлечением сердца, эндокардиальная биопсия тканей правого желудочка позволяет выявить окрашиваемое саркоплазматическое железо, которое в норме в сердце не определяется. Со временем чрезмерное накопление саркоплазматического железа может привести к дегенерации миоцитов и негрубому интерстициальному фиброзу [12]. Есть доказательства, что исключение многочисленных переливаний крови, кровопускания и терапия комплексными препаратами могут способствовать уменьшению выраженности нарушений сердца, связанных с накоплением железа [81-83] (рис. 3). Некоторым больным может потребоваться комбинированная трансплантация печени и сердца [84].

Заключение

Инфильтративные кардиомиопатии представляют собой разнородную группу заболеваний сердца, которые характеризуются отложением аномальных веществ в ткани сердца, вызывающим диастолическую или реже – систолическую дисфункцию стенок желудочков. Хотя амилоидоз сердца обычно приводят в качестве прототипа инфильтративных болезней сердца, это заболевание не представляет всего разнообразия инфильтративных заболеваний сердца относительно редки, а их физиологические и морфологические характеристики переменны, при них нередки диагностические ошибки. Допплерэхокардиографическое исследование и ЭКГ, а в некоторых случаях МРТ сердца в сочетании с клиническими проявлениями имеют основное значение для точной диагностики и планирования соответствующего лечения.

Литература

1. Appleton CP. Evaluation of diastolic function by two-dimensional and Doppler assessment of left ventricular filling including pulmonary venous flow. In: Klein AL, Garcia MJ, editors. *Klein & Garcia Diastology: Clinical Approach to Diastolic Heart Failure*. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2008:115–43.
2. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. *The Echo Manual*. 3rd edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
3. Vohringer M, Mahrholdt H, Yilmaz A, Sechtem U. Significance of late gadolinium enhancement in cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR). *Herz* 2007;32:129–37.
4. Rudolph A, Abdel-Aty H, Bohl S, et al. Noninvasive detection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy relation to remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:284–91.
5. Chung WK. Predictive genetic testing for cardiomyopathies. *Prog Pediatr Cardiol* 2007;23:33–38.
6. Colombo MG, Botto N, Vittorini S, Paradossi U, Andreassi MG. Clinical utility of genetic tests for inherited hypertrophic and dilated cardiomyopathies. *Cardiovasc Ultrasound* 2008;6:62.
7. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A. Amyloidosis: recognition, confirmation, prognosis, and therapy. *Mayo Clin Proc* 1999;74:490–4.
8. Klein AL, Hatle LK, Burstow DJ, et al. Doppler characterization of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1017–26.
9. Bellavia D, Abraham TP, Pellikka PA, et al. Detection of left ventricular systolic dysfunction in cardiac amyloidosis with strain rate echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:1194–202.
10. Carroll JD, Gaasch WH, McAdam KP. Amyloid cardiomyopathy: characterization by a distinctive voltage/mass relation. *Am J Cardiol* 1982;49:9–13.
11. Rahman JE, Helou EF, Gelzer-Bell R, et al. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:410–5.
12. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. *Robbins Basic Pathology*. 8th edition. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2007.
13. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, et al. Long-term survival (10 years or more) in 30 patients with primary amyloidosis. *Blood* 1999;93:1062–6.
14. Palladini G, Russo P, Nuvolone M, et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis. *Blood* 2007;110:787–8.
15. Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ, Offer M, Hawkins PN, Gillmore JD. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood* 2007;109:457–64.
16. Kastiritis E, Anagnostopoulos A, Roussou M, et al. Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone. *Haematologica* 2007;92:1351–8.
17. Comenzo RL, Gertz MA. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood* 2002;99:4276–82.
18. Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR. Current therapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2002;77:813–22.
19. Gertz MA, Lacy MQ, Gastineau DA, et al. Blood stem cell transplantation as therapy for primary systemic amyloidosis (AL). *Bone Marrow Transplant* 2000;26:963–9.
20. Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, et al. Autologous stem cell transplant after heart transplant for light chain (AL) amyloid cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:823–9.
21. Maurer MS, Raina A, Hesdorffer C, et al. Cardiac transplantation using extended-donor criteria organs for systemic amyloidosis complicated by heart failure. *Transplantation* 2007;83:539–45.
22. Goldman ME, Cantor R, Schwartz MF, Baker M, Desnick RJ. Echocardiographic abnormalities and disease severity in Fabry's disease. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:1157–61.
23. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995;333:288–93.
24. Pieroni M, Chimenti C, De Cobelli F, et al. Fabry's disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1663–71.
25. Colucci WS, Lorell BH, Schoen FJ, Warhol MJ, Grossman W. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy due to Fabry's disease. *N Engl J Med* 1982;307:926–8.
26. Ommen SR, Nishimura RA, Edwards WD. Fabry disease: a mimic for obstructive hypertrophic cardiomyopathy? *Heart* 2003;89:929–30.
27. Kounas S, Demetrescu C, Pantazis AA, et al. The binary endocardial appearance is a poor discriminator of Anderson-Fabry disease from familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2058–61.
28. De Cobelli F, Esposito A, Belloni E, et al. Delayed-enhanced cardiac MRI for differentiation of Fabry's disease from symmetric hypertrophic cardiomyopathy. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:W97–102.
29. Pochis WT, Litzow JT, King BG, Kenny D. Electrophysiologic findings in Fabry's disease with a short PR interval. *Am J Cardiol* 1994;74:203–4.
30. Linhart A, Lubanda JC, Palecek T, et al. Cardiac manifestations in Fabry disease. *J Inher Metab Dis* 2001;24 Suppl:75–83.
31. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A-replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001;345:9–16.
32. Arad M, Maron BJ, Gorham JM, et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2005;352:362–72.
33. Sugimoto S, Shiomi K, Yamamoto A, Nishino I, Nonaka I, Ohi T. LAMP-2 positive vacuolar myopathy with dilated cardiomyopathy. *Intern Med* 2007;46:757–60.
34. Charron P, Villard E, Sebillon P, et al. Danon's disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic survey. *Heart* 2004;90:842–6.
35. Sugie K, Yamamoto A, Murayama K, et al. Clinicopathological features of genetically confirmed Danon disease. *Neurology* 2002;58:1773–8.
36. Piotrowska-Kownacka D, Kownacki L, Kuch M, et al. Cardiovascular magnetic resonance findings in a case of Danon disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2009;11:12.
37. Arad M, Benson DW, Perez-Atayde AR, et al. Constitutively active AMP kinase mutations cause glycogen storage disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2002;109:357–62.
38. Arad M, Moskowitz IP, Patel VV, et al. Transgenic mice overexpressing mutant PRKAG2 define the cause of Wolff-Parkinson-White syndrome in glycogen storage cardiomyopathy. *Circulation* 2003;107:2850–6.
39. Echaniz-Laguna A, Mohr M, Epailly E, et al. Novel Lamp-2 gene mutation and successful treatment with heart transplantation in a large family with Danon disease. *Muscle Nerve* 2006;33:393–7.
40. Durr A, Cossee M, Agid Y, et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med* 1996;335:1169–75.
41. Child JS, Perloff JK, Bach PM, Wolfe AD, Perlman S, Kark RA. Cardiac involvement in Friedreich's ataxia: a clinical study of 75 patients. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:1370–8.
42. Morvan D, Komajda M, Doan LD, et al. Cardiomyopathy in Friedreich's ataxia: a Doppler-echocardiographic study. *Eur Heart J* 1992;13:1393–8.
43. Dutka DP, Donnelly JE, Nihoyannopoulos P, Oakley CM, Nunez DJ. Marked variation in the cardiomyopathy associated with Friedreich's ataxia. *Heart* 1999;81:141–7.
44. Alboliras ET, Shub C, Gomez MR, et al. Correlation of cardiac involvement in Friedreich's ataxia: clinical, electrocardiographic and echocardiographic observations. *Am J Cardiol* 1986;58:518–24.
45. Leone M, Rocca WA, Rosso MG, Mantel N, Schoenberg BS, Schiffer D. Friedreich's disease: survival analysis in an Italian population. *Neurology* 1988;38:1433–8.
46. Boddart N, Le Quan Sang KH, Rotig A, et al. Selective iron chelation in Friedreich ataxia: biologic and clinical implications. *Blood* 2007;110:401–8.
47. Isnard R, Kalotka H, Durr A, et al. Correlation between left ventricular hypertrophy and GAA trinucleotide repeat length in Friedreich's ataxia. *Circulation* 1997;95:2247–9.
48. Gilbert EF. The effects of metabolic diseases on the cardiovascular system. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987;1:189–213.
49. Schulze MR, Wachter R, Schmeisser A, Fischer R, Strasser RH. Restrictive cardiomyopathy in a patient with primary hyperoxaluria type II. *Clin Res Cardiol* 2006;95:235–40.
50. Palka P, Duhig E, Carey L, Galbraith A. Primary oxalosis with cardiac involvement: echocardiographic features of an unusual form of cardiomyopathy. *Circulation* 2001;103:E122–3.
51. Velez-Roa S, Depierreux M, Nortier J, Unger P. Cardiac oxalosis: a rare cause of diastolic dysfunction. *Eur Heart J* 2006;27:2496.
52. Detry O, Honore P, DeRoover A, et al. Reversal of oxalosis cardiomyopathy after combined liver and kidney transplantation. *Transpl Int* 2002;15:50–2.
53. Schiek RM, Kerber RE, Ionasescu VV, Zellweger H. Cardiac manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Circulation* 1975;52:700–5.
54. Hamosh A. *Online Mendelian Inheritance in Men*. Baltimore, MD: Johns Hopkins University, 2004.
55. Wraith J. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. *Arch Dis Child* 1995;72:263–7.
56. Rigante D, Segni G. Cardiac structural involvement in mucopolysaccharidoses. *Cardiology* 2002;98:18–20.
57. Dangel J. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide storage diseases and related disorders—clinical and echocardiographic findings in 64 patients. *Eur J Pediatr* 1998;157:534–8.
58. Butman SM, Karl L, Copeland JG. Combined aortic and mitral valve replacement in an adult with Scheie's disease. *Chest* 1989;96:209–10.

59. Kitabayashi K, Matsumiya G, Ichikawa H, Matsue H, Shimamura K, Sawa Y. Surgical treatment for mitral stenosis in Scheie's syndrome: mucopolysaccharidosis type I-S. *Ann Thorac Surg* 2007;84:654–5.
60. Gatzoulis M, Vellodi A, Redington A. Cardiac involvement in mucopolysaccharidoses: effects of allogeneic bone marrow transplantation. *Arch Dis Child* 1995;73:259–60.
61. Herskhovitz E, Yount E, Rainer J, et al. Bone marrow transplantation for Maroteaux-Lamy syndrome (mucopolysaccharidosis type VI): long-term follow-up. *J Inher Metab Dis* 1999;22:50–62.
62. Deng JC, Baughman RP, Lynch JP III. Cardiac involvement in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2002;23:513–27.
63. Hourigan LA, Burstow DJ, Pohlner P, Clarke BE, Donnelly JE. Transesophageal echocardiographic abnormalities in a case of cardiac sarcoidosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:399–402.
64. Silverman KJ, Hutchins GM, Bulkley BH. Cardiac sarcoid: a clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. *Circulation* 1978;58:1204–11.
65. Yazaki Y, Isobe M, Hiramitsu S, et al. Comparison of clinical features and prognosis of cardiac sarcoidosis and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;82:537–40.
66. Baughman RP. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis. *Arthritis Res Ther* 2007;9 Suppl:58.
67. Shah L. Lung transplantation in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:134–40.
68. Doughan AR, Williams BR. Cardiac sarcoidosis. *Heart* 2006;92:282–8.
69. Tadamura E, Yamamuro M, Kubo S, et al. Effectiveness of delayed enhanced MRI for identification of cardiac sarcoidosis: comparison with radionuclide imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185:110–5.
70. Smedema JP, Snoep G, van Kroonenburgh MP, et al. Evaluation of the accuracy of gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1683–90.
71. Wallace D, Lott MT, Procaccio V. Mitochondrial genes in degenerative disease, cancer and aging. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR, editors. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. 5th edition. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2007:194–298.
72. Baughman RP, Costabel U, du Bois RM. Treatment of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008;29:533–48.
73. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488–98.
74. Oliveira GH, Seward JB, Tsang TS, Specks U. Echocardiographic findings in patients with Wegener granulomatosis. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1435–40.
75. Edwards NC, Ferro CJ, Townend JN, Steeds RP. Myocardial disease in systemic vasculitis and autoimmune disease detected by cardiovascular magnetic resonance. *Rheumatology* 2007;46:1208–9.
76. Seo P, Min YI, Holbrook JT, et al. Damage caused by Wegener's granulomatosis and its treatment: prospective data from the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGNET). *Arthritis Rheum* 2005;52:2168–78.
77. Cheong B, Huber S, Muthupillai R, Flamm SD. Evaluation of myocardial iron overload by T2* cardiovascular magnetic resonance imaging. *Tex Heart Inst J* 2005;32:448–9.
78. Masci PG, Dymarkowski S, Bogaert J. The role of cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis and management of cardiomyopathies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008;9:435–49.
79. Hoffbrand AV. Diagnosing myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001;22:2140–1.
80. Qaseem A, Aronson M, Fitterman N, Snow V, Weiss KB, Owens DK. Screening for hereditary hemochromatosis: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2005;143:517–21.
81. Nishio M, Endo T, Nakao S, Sato N, Koike T. Reversible cardiomyopathy due to secondary hemochromatosis with multitransfusions for severe aplastic anemia after successful non-myeloablative stem cell transplantation. *Int J Cardiol* 2008;127:400–1.
82. Blank R, Wolber T, Maeder M, Rickli H. Reversible cardiomyopathy in a patient with juvenile hemochromatosis. *Int J Cardiol* 2006;111:161–2.
83. Alexander J, Kowdley KV. Hereditary hemochromatosis: genetics, pathogenesis, and clinical management. *Ann Hepatol* 2005;4:240–7.
84. Ocel JJ, Edwards WD, Tazelaar HD, Petrovic LM, Edwards BS, Kamath PS. Heart and liver disease in 32 patients undergoing biopsy of both organs, with implications for heart or liver transplantation. *Mayo Clin Proc* 2004;79:492–501.