

УДК 616.1-056.7-091

Atherosclerosis accompanied by amyloid angiopathies as a cause of myocardial infarction and death at familial Mediterranean fever

S.V.Hambardzumyan

*Yerevan State Medical University after M.Heratsi,
department of pathological anatomy and clinical morphology
375025, Yerevan, 2, Koryun st.*

Key words: familial Mediterranean fever, cardiopathic amyloidosis, myocardial ischemic infarction, morphology

Familial Mediterranean fever (FMF) is characterizes by recurrent fever, peritonitis, pleuritis, pericarditis, skin lesions, arthritis and often is complicated by systemic amyloidosis [6]. Renal involvement, known as the main complication in FMF, is mostly expressed by nephrotic syndrome and chronic renal failure [3, 5]. The cardiac and lung affections are known as relatively rare complications in FMF, often without clinical manifestations, or manifested after renal transplantation [4, 7].

The purpose of the present study is to characterize the morphological features of cardiac lesions in patients with FMF who have died from complications, to evaluate thanatogenesial peculiarities of disease with cardiac involvement and the role of amyloid angiopathies in development of myocardium ischemia and infarction.

Materials and Methods

We have investigated morphologically the autopsy material from 105 patients aged 15-65 years and dead from complications of FMF without renal transplantation. A retrospective investigation of clinical and instrumental data of those patients was done. The investigated materials were classified according to the clinical forms and stages of FMF.

The pathological changes in all organ-systems and particularly of the heart were evaluated macro- and microscopically in cadaver dissection. Fragments from organs were taken for preparation of paraffin sections. For histological investigation hematoxylin and eosin, methyl violet, thioflavin T, Congo red, followed by polarization microscopy staining methods were used

(*Sigma-Aldrich, USA*). For immunohistochemical investigation monoclonal antibodies against amyloid-A were used (*Dako Cytomation, Denmark*).

Results and Discussion

Cardiac affections clinically and morphologically manifested in FMF were evaluated (Tabl. 1).

Table 1

Clinical and morphological manifestations of cardiac lesions in FMF in autopsy materials

Cardiac lesions in FMF	Autopsy cases (n)	P±m
Clinically manifested only	23	21,91±4,04
Morphologically manifested only	10	9,52±2,86
Clinically and morphologically manifested	11	10,48±2,99
Absence of clinical and morphological manifestations	61	58,1±4,82
Altogether	105	100±0

Clinically manifested cardiac lesions without morphological manifestations in 23 cases (21,9%) were discovered as a heart defect and accompanied by FMF ischemic heart disease. Morphologically manifested cardiac lesions without clinical signs as a cardiopathic amyloidosis with amyloid angiopathies in 10 cases (9,5%) were observed. Both clinically and morphologically manifested cardiac lesions in 11 cases (10,5%) were observed. Cardiac amyloidosis in investigated cases clinically was diagnosed as an acute or chronic ischemic heart disease, cardiomyopathy, valvular defects, degenerative changes and mixomatosis of heart valves.

Cardiac amyloidosis macroscopically was manifested by cardiomegaly, thickening of the heart valves, intraventricular septum and left ventricular wall. In 2 cases (1,9%) in myocardium the zone of infarction and foci of diffuse microfocal cardiosclerosis were found. In these cases atherosclerosis of coronary arteries was found. Besides reactive changes and amyloidosis in myocardium in FMF, vascular affections of inflammatory genesis also were observed. Coronary vasculitis was one of the causes of acute ischemia and infarction of myocardium in FMF. The literature data indicate to co-existence of vasculitis with FMF [1, 2].

According to the cadaver dissection material investigation data, progressive left ventricular heart failure leading to death in 2 cases prevailed in thanatogenesis. These cases clinically were diagnosed as an acute myocardial infarction and morphologically large amyloid masses of the myocardium stroma

with amyloid angiopathies were observed. A zone of infarction macro- and microscopically was not found. The so called “pseudoinfarctions” are characteristic clinically for cardiopathic amyloidosis in FMF.

Amyloid deposits in the endocardium (in valvular also), the stroma of the myocardium, as well as in vascular walls of all types microscopically were determined (Figure). Especially large amyloid deposits in small arterial and venous vessels, partially, in myocardium and epicardium were detected. In a few vessels of larger caliber amyloid deposition was determined in the adventitia and periadventitial tissue, sometimes accompanied by proliferation of adventitial cells. Amyloidosis was more expressed in arteriole walls, with narrowing or complete closing of the vascular lumen.

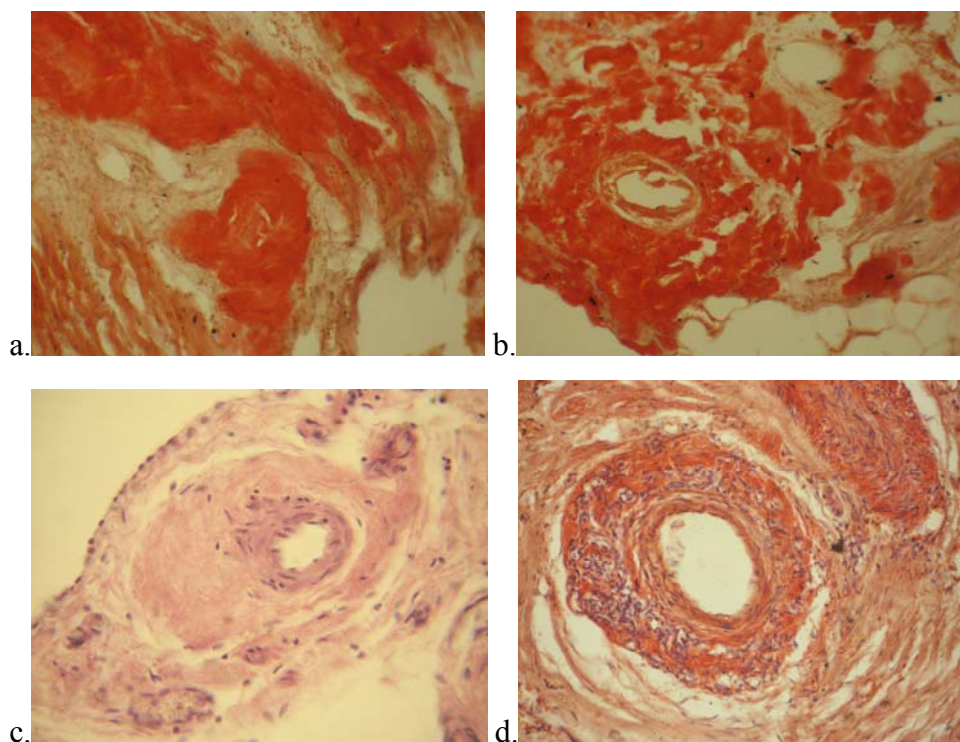


Figure. Amyloid depositions

- a) in the stroma of myocardium, Congo red, x400,
- b) in the myocardium coronary artery with atherosclerosis, Congo red, x100,
- c) periadventitial amyloid depositions of the small-caliber artery in myocardium, hematoxylin and eosin, x400;
- d) in the arterial wall in myocardium, accompanied by proliferation of adventitia, Congo red, x400

In the stroma of myocardium, amyloid masses displaced the muscle tissue of the heart, leading to atrophy of cardiomyocytes. Different groups of muscle fibers were hypertrophied. In some areas dystrophic changes of cardiomyocytes

were found. Diffuse growth of connective tissue with perifocal moderate lymphoplasmocytic infiltration around the amyloid mass was revealed.

Conclusions

1. On the background of cardiac lesions in FMF myocardial ischemic infarction develops, in which amyloid angiopathies and coronary vasculitis are the main predisposing pathogenetic factors.
2. Based on the clinical and instrumental data the large amyloid areas as an acute myocardium ischemia and sometimes infarction were diagnosed. However, in morphological analysis of these cases infarction zones were absent.
3. Cardiac amyloidosis as a general morphological manifestation in FMF can lead to heart failure and death, which sometimes develops before renal failure and uremia.
4. Amyloid lesions of heart valves lead to their deformity and clinically may be expressed as a heart defect.
5. According to our investigation data, myocardium infarction develops also on the background of cardiac lesions in FMF, in morphogenesis of which amyloid angiopathies with accompanying atherosclerosis play a leading role.
6. Especially large amyloid deposits were found in arterioles of the myocardium and epicardium. In vessels of slightly larger caliber amyloid depositions were determined in the adventitia and perivascular tissue, indicating to predominantly pericollagenous localization of amyloid.

Поступила 25.02.14

Ամիլոիդային անգիոպաթիաներով ուղեկցված աթերոսկլերոզը որպես սրտամկանի ինֆարկտի եվ մահվան պատճառ պարբերական հիվանդության ժամանակ

Ս.Վ.Համբարձումյան

Ամիլոիդային կարդիոպաթիան պարբերական հիվանդության (ՊՀ) հազվադեպ հանդիպող բարդություն է համարվում: Մեր կողմից կատարվել է ՊՀ ախտորոշմամբ 105 սեկցիոն դեպքի կլինիկաձևաբանական հետազոտություն: ՊՀ պայմանավորված ամիլոիդային կարդիոպաթիան, որն արտահայտվել էր ամիլոիդի զանգվածային կուտակումներով սրտամկանի հենքում, հանգեցրել է սրտային անբա-

վարարության և հիվանդների մահվան պատճառ դարձել: Մակրոսկոպիորեն այսպիսի դեպքերում հայտնաբերվել է կարդիոմեգալիա, իսկ միկրոսկոպիորեն սրտամկանի հենքում և անոթների պատում հայտնաբերվել է ամիլոիդ: Սրտամկանի հենքում զանգվածային ամիլոիդային կուտակումները կլինիկագործիքային հետազոտության տվյալների համաձայն երբեմն սրտամկանի ինֆարկտի պատկեր են ստեղծել, սակայն, այն ձևաբանորեն չի հայտնաբերվել աուտոպսիոն նյութում, հետևաբար, պայմանականորեն համարվել է <<կեղծ>>:

Ամիլոիդային կարդիոպաթիայով պայմանավորված սրտային անբավարարությունը երբեմն ի հայտ է եկել նախքան այլ օրգանային ախտահարումների զարգացումը: ՊՀ-ով պայմանավորված կարդիոպաթիկ ախտահարումների կլինիկորեն լատենտ ձևերի դեպքում հայտնաբերվել է չափավոր արտահայտված կարդիոմեգալիա, կամ այն ընդհանրապես չի հայտնաբերվել աուտոպսիոն նյութում:

ՊՀ պայմանավորված սրտային ախտահարումների ֆոնի վրա զարգանում է սրտամկանի իշեմիա, որտեղ կարևոր ախտածագումնային գործոն են հանդիսանում ամիլոիդային անգիոպաթիաները և կորոնար վասկուլիտները: Ամիլոիդը սրտամկանի անոթներում նպաստում է նաև նախապես առկա աթերոսկլերոտիկ վահանիկներում բարդացած փոփոխությունների ի հայտ գալուն: Սրտամկանի զարկերակների աթերոսկլերոտիկ փոփոխությունները ամիլոիդային անգիոպաթիաների ֆոնի վրա առավել հաճախ են հանդիպում: Սրտամկանում ՊՀ պայմանավորված և կարդիոպաթիկ ամիլոիդային ախտահարումների ֆոնի վրա զարգացած ամիլոիդային անգիոպաթիաները աթերոսկլերոզի հետ մեկտեղ սրտամկանի ինֆարկտի և մահվան պատճառ են դառնում:

Атеросклероз совместно с амилоидными ангиопатиями как причина инфаркта миокарда и смерти при периодической болезни

С.В.Амбарцумян

Амилоидная кардиопатия является редким осложнением периодической болезни (ПБ). Нами проведен клинико-морфологический анализ 105 секционных наблюдений умерших с диагнозом ПБ. Амилоидная кардиопатия при ПБ, связанная с массивными амилоидными отложениями в строме миокарда, привела к смерти больных от сердечной недостаточности. Макроскопически в таких случаях выявлена кардиомегалия, а микроскопически амилоид выявлен в строме миокарда и в стенках сосудов. Массивные амилоидные отложения в строме миокарда, по

данным клинико-инструментальных исследований, иногда создавали картину инфаркта миокарда, а морфологически инфаркт не был выявлен в аутопсийном материале и оценивался как «псевдоинфаркт».

Сердечная недостаточность, связанная с амилоидной кардиопатией, иногда выявляется до развития других органных поражений. При клинически латентных формах кардиопатических поражений, связанных с ПБ, выявляется умеренная кардиомегалия или последняя вовсе не выявляется в аутопсийном материале.

На фоне сердечных поражений ПБ развивается ишемия миокарда, при которой важным патогенетическим фактором являются амилоидные ангиопатии и коронарные васкулиты. Амилоид в сосудах миокарда приводит также к осложненным изменениям ранее развившихся атеросклеротических бляшек. Атеросклеротические изменения артерий миокарда на фоне амилоидных ангиопатий выявляются часто. Амилоидные ангиопатии в миокарде, связанные с ПБ и развивающиеся на фоне кардиопатических амилоидных поражений, наряду с атеросклерозом приводят к инфаркту миокарда и являются причиной смерти.

References

1. Aksu K., Keser G. Coexistence of vasculitides with familial Mediterranean fever. *Rheumatol. Int.*, 2011, 31(10): 1263-74.
2. Balbir-Gurman A., Nahir A., Braun-Moscovici Y. Vasculitis in siblings with familial Mediterranean fever. *Clin. Rheumatol.*, 2007, 26(7):1183-5.
3. Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever and renal amyloidosis-phenotype-genotype correlation, treatment and prognosis. *J. Nephrol.*, 2003, 16(3):431-434.
4. Erdem H., Simsek I., Pay S., Dinc A. et al. Diffuse pulmonary amyloidosis that mimics interstitial lung disease in a patient with familial Mediterranean fever. *J. Clin. Rheumatol.*, 2006;12(1), p.34-36.
5. Konstantopoulos K., Michael S., Kanta A. et al. Renal amyloidosis as a first manifestation of familial Mediterranean fever. *Scand. J. Rheumatol.*, 2000, 29, p. 129-130.
6. Kutlugun A., Yildirim T., Altindal M., Arici M. et al. AA type renal amyloidosis secondary to FMF: a long-term follow-up in two patients. *Ren. Fail.*, 2010; 32(10):1230-1232.
7. Yildiz A., Akkaya V., Kilicaslan I. et al. Cardiac and intestinal amyloidosis in a renal transplant recipient with Familial Mediterranean fever. *J. Nephrol.*, 2001, 14(2):125-127.