

doi: 10.3897/bgcardio.30.e126760

ПРОСЛЕДЯВАНЕТО НА БРЕМЕННА ПАЦИЕНТКА С РЕСТРИКТИВНА КАРДИОМИОПАТИЯ И НЕВРОМУСКУЛНО ЗАБОЛЯВАНЕ – МИСИЯ ТРУДНА, НО ВЪЗМОЖНА – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

З. Шоманова¹, Х. Велп¹, Р. Шмитц², Ю. Р. Синдерман¹

¹Интердисциплинарна секция „Сърдечна недостатъчност“, Клиника по сърдечна и торакална хирургия
и Клиника по кардиология, Университетска болница Мюнстер

²Клиника по акушерство и гинекология, Университетска болница Мюнстер

FOLLOW-UP OF A PREGNANT PATIENT WITH RESTRICTIVE CARDIOMYOPATHY AND NEUROMUSCULAR DISEASE – MISSION IS POSSIBLE – CASE REPORT

Z. Shomanova¹, H. Welp¹, R. Schmitz², J. R. Sindermann¹

¹Interdisciplinary Heart Failure Section, Department of Cardiac and Thoracic Surgery and
Department of Cardiology, University Hospital Muenster

²Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital Muenster

Резюме.

Проследяването на бременни пациентки с кардиомиопатии е предизвикателство, което стои рано или късно пред всеки кардиолог. Представяме първия описан случай на пациентка с рестриктивна кардиомиопатия и алфа-В-кристалинопатия (тип дистална миопатия) с две успешно протекли бременности. Кардиологичното проследяване се извършва в краткосрочни контроли на клиничното състояние, ехокардиографии и контроли на ЕКГ, NT-proBNP. Едновременно с това трябва да се извършват ехографски контроли на плода. Проследяването изисква постоянна комуникация между кардиолог и гинеколог като всяко едно решение касаещо майката или плода трябва да се взема в консенс между двата екипа. Въпреки доброто проследяване, бременността при такива комплексни пациентки остава високо рискова. Сърдената недостатъчност и невромускулната симптоматика може да се влоши по време или след бременността

Ключови думи:

рестриктивна кардиомиопатия, дистална миопатия, бременност

Адрес за

кореспонденция:

д-р Зорница Шоманова, Интердисциплинарна секция „Сърдечна недостатъчност“, Клиника по сърдечна и торакална хирургия, Университетска клиника Мюнстер, ул. „Алберт-Швейцер“ Кампус 1, сграда А1, 48149 Мюнстер, Германия, e-mail: zornitsa.shomanova@ukmuenster.de

Abstract.

The follow-up of pregnant patients with cardiomyopathies is a challenge that every cardiologist will be facing sooner or later. We present the first case of a patient with restrictive cardiomyopathy and Alpha-B-crystallinopathy (distal myopathy type), who was followed up during two pregnancies. Cardiac follow-ups were carried out by short-term clinical status monitoring, echocardiography, ECG monitoring and NT-proBNP. At the same time, foetal ultrasound scans should be performed. Follow-up requires constant communication between the cardiologist and the gynaecologist. Any decision concerning the mother or the foetus should be made by consensus between both teams. Despite good follow-up, pregnancy in such complex patients remains a high risk due to heart. Heart failure and neuromuscular symptoms can worsen during or after pregnancy.

Key words:

restrictive cardiomyopathy, distal myopathy, pregnancy

Address for

correspondence:

Zornitsa Shomanova, MD, Interdisciplinary Heart Failure Section, Department of Cardiac and Thoracic Surgery, University Hospital Muenster, Albert-Schweitzer-Campus 1, Building A1, 48149 Münster, Germany, e-mail: zornitsa.shomanova@ukmuenster.de

ВЪВЕДЕНИЕ

Кардиомиопатиите често засягат пациенти в млада възраст. Предизвикателството е при младите пациентки, които изявят желание да имат деца или забременеят неочаквано. В литературата се описват кардиални усложнения по време на бременността и в първите месеци след нея при 32-60% от пациентките [1]. Повишен риск се описва при пациентки в стадий на сърдечна недостатъчност > II по класификацията на NYHA (New York Heart Association functional classification) и фракция на изтласкване на лявата камера (ФИЛК) < 20%. Предиктори за високорискова бременност са ФИЛК под 30%, вентрикулни тахиаритмии (включително пациентки с имплантиран кардиовертерен дефибрилатор или кардиална ресинхронизираща терапия), предсърдно мъждане с висока сърдечна честота, тежка митрална регургитация, десностранна сърдечна недостатъчност и хипотония [1].

Невромускулните заболявания често протичат със засягане на сърдечния мускул и последваща кардиомиопатия. Дисталната миопатия е рядко мускулно заболяване, характеризиращо се с дистална мускулна слабост най-вече на краката и/или ръцете, но с течение на времето се обхващат и други мускулни групи [2]. Унаследяването е автозомно-доминантно и често засяга сърцето с развитие на кардиомиопатия, респираторна недостатъчност и катаракта.

Рестриктивната кардиомиопатия е рядка форма на кардиомиопатия, която се характеризира с нарушено пълнене на лявата камера на сърцето поради повишена ригидност на миокарда с нормална или почти нормална ФИЛК, изразено разширяване на предсърдията и нарушение на диастолната функция [3]. Диагнозата се поставя чрез фамилна анамнеза, ехокардиография и/или ядрено-магнитен резонанс, който да отхвърли друга причина за рестрикция (напр. заболявания на натрупването), ЕКГ и лабораторни изследвания. Както при всяка кардиомиопатия се препоръчват допълнително и генетични тестове. Мутацията в гена CRYAB е една от многото потенциални генетични причини, които могат да причинят рестриктивна кардиомиопатия. Тази мутация е описана в единични случаи и затова няма данни за честотата на разпространението или данни за разлика в протичането ѝ в сравнение с рестриктивните кардиомиопатии предизвикани от други мутации. Също така в литературата няма описани случаи на бременност при пациентка с рестриктивна кардиомиопатия предизвикана от мутация в CRYAB ген.

По време на бременността настъпват хемодинамични промени като увеличаване на кръвния обем, на сърдечния дебит и на сърдечната честота, както и венозна конгестия, които могат да разкрият или влошат налични кардиомиопатии [3]. При на-

INTRODUCTION

Cardiomyopathies often affect young patients. A challenge can be found with young female patients expressing a desire to have children or facing an unexpected pregnancy. In the literature, cardiac complications during pregnancy and in the first few months after pregnancy have been described in 32-60% of patients [1]. An increased risk appears in patients with NYHA stage > II (New York Heart Association functional class) heart failure and a left ventricular ejection fraction (LVEF) < 20%. Predictors of high-risk pregnancy are LVEF lower than 30%, ventricular tachyarrhythmias (including patients with implanted cardiac defibrillation or cardiac resynchronization therapy), atrial fibrillation with high heart rate, severe mitral regurgitation, right-sided heart failure and hypotension [1].

Neuromuscular diseases are often associated with the involvement of the heart muscle and the subsequent development of cardiomyopathy. Distal myopathy is a rare muscular disease characterised by weakness of the distal muscles, most commonly of the legs and/or arms, but over time other muscle groups may be affected as well [2]. Inheritance is autosomal dominant. The heart is often affected by development of cardiomyopathy; other symptoms may be respiratory failure and cataracts.

Restrictive cardiomyopathy is a rare subtype of cardiomyopathy characterised by impaired left ventricular filling due to increased myocardial stiffness, with normal or near-normal LVEF, marked atrial enlargement and impaired diastolic function. [3] Diagnosis is based on family history, echocardiography and/or magnetic resonance imaging to exclude other causes of restriction (e.g. storage disease), ECG and laboratory studies. As with any cardiomyopathy, genetic testing is also recommended. One of many possible genetic causes of restrictive cardiomyopathy is a mutation in the CRYAB gene. It has only been described in isolated cases. Therefore, there is no data on the incidence or difference in outcome compared to restrictive cardiomyopathies caused by other mutations. There are also no reported cases of pregnancy in a patient with restrictive cardiomyopathy caused by a mutation in the CRYAB gene.

During pregnancy, haemodynamic changes occur, such as increase in blood volume, cardiac output and heart rate, as well as venous congestion. These changes may reveal or exacerbate existing cardiomyopathies [3]. In the presence of restrictive

лична рестриктивна кардиомиопатия хемодинамичните промени могат до доведат до допълнително влошаване на левокамерното пълнене и на диастолната функция, която от своя страна да доведе до симптоми на декомпенсирана сърдечната недостатъчност [3]. Увеличеният натиск върху стените на предсърдията и камерите може да предразположи към възникването на предсърдни и камерни аритмии, които допълнително да влошат сърдечната недостатъчност. Застоят на кръвния поток и свързаното с бременността състояние на хиперкоагулация увеличава риска от тромбоемболични инциденти. Всички тези промени мога да доведат до намален сърдечен индекс и намалена перфузия на плацентата, което да предизвика нарушения в растежа на плода и неблагоприятни последици за него [3].

Смъртността на майката по време на бременността варира между 6,99 на 100 000 живи раждания до 21,1 на 100 000 живи раждания и зависи от много фактори, например от възрастта ѝ и от региона, в който живее. Сърдечно-съдовите заболявания са една от главните причини за смъртността на майката и варира от 23 до 33% от общата майчина смъртност. От тях 27,9% се дължи на смърт, причинена от кардиомиопатии (дилатативна, постпартална и хипертрофична кардиомиопатия) [4]. В литературата няма налични данни за заболяемостта и смъртността при бременни пациентки с рестриктивна кардиомиопатия, може би защото заболяването е рядко и с тежко протичане. При асимптомни пациентки бременността може да премине без усложнения, но на симптомни пациентки с рестриктивна кардиомиопатия се препоръчва да не забременяват [3].

ОПИСАНИЕ НА СЛУЧАЯ

След писмено съгласие на пациентката представяме случая на 35-годишна пациентка с дистална миопатия с кардиално засягане. Заболяването е диагностицирано преди около 8 години. Във фамилната анамнеза заболяването е познато при майката и брата на пациентката – майката умира в резултат на мускулна дистрофия и напреднала сърдечна недостатъчност, при брата на пациентката е изразена както миопатията, така и кардиомиопатията, поради която той е сърдечно трансплантиран на 22-годишна възраст. Поради позитивната фамилна анамнеза и симптоми на пациентката (леко ограничение на моторната активност с дискретна атрофия на мускулатурата на подбедриците и двустранна птоза на клепачите) се провежда генетично изследване, което доказва мутация в CRYAB-ген, отговорен за възникването на кардиомиопатия от дилатативен тип и миопатия [5]. В този момент пациентката има леко ограничение на фракцията на изтласкване на сърцето (ФИЛК 50%),

cardiomyopathy, haemodynamic changes may lead to further deterioration in left ventricular filling and diastolic function, which in turn may lead to symptoms of decompensated heart failure [3]. Increased pressure on the atrial and ventricular walls may predispose to atrial and ventricular arrhythmias, further exacerbating heart failure. Blood stasis and hypercoagulability during pregnancy increase the risk of thromboembolic events. All these changes can lead to a reduced cardiac index and reduced placental perfusion, resulting in impaired foetal growth and adverse foetal outcomes [3].

The maternal mortality rate during pregnancy ranges from 6.99 deaths per 100,000 live births to 21.1 deaths per 100,000 live births and depends on many factors, such as the age of the mother and the country of residence. Death from cardiovascular disease is a leading cause of maternal mortality. It accounts for between 23% and 33% of all maternal deaths. Of these, 27.9% are due to death caused by cardiomyopathies (dilated, postpartum and hypertrophic cardiomyopathy) [4]. There is no data available on morbidity and mortality during pregnancy in patients with restrictive cardiomyopathy. This may be due to the rare and severe nature of the disease. In asymptomatic patients, pregnancy may proceed without complications. However, symptomatic patients with restrictive cardiomyopathy are advised not to become pregnant [3].

CASE PRESENTATION

In written informed consent of the patient, we present the case of a 35-year-old female patient suffering from a distal myopathy with involvement of the heart. The disease was diagnosed about eight years ago. The mother and brother of the patient were also suffering from myopathy. The mother died of muscular dystrophy and advanced heart failure, and the patient's brother had both myopathy and cardiomyopathy. Due to severe cardiomyopathy, the brother received a heart transplant at age 22. Based on the patient's positive family history and symptoms (mild motor limitation with discrete hamstring atrophy and bilateral eyelid ptosis), genetic testing was performed. This revealed a mutation in the CRYAB gene, which is responsible for dilated cardiomyopathy and myopathy [5]. At that time, the patient's cardiac ejection fraction was mildly reduced (LVEF 50%) and coronary artery disease was excluded invasively. An inflammatory process or storage disease was excluded as the cause of the cardiomyopathy by

инвазивно е изключена коронарна болест на сърцето. Във взетата миокардна биопсия се изключва възпалителен процес или заболяване на натрупването като генеза за кардиомиопатията. При проведения тогава ядрено-магнитен резонанс се установява кардиомиопатия от рестрективен тип, не се констатира контрастни натрупвания в миокарда, въпреки че трябва да се отбележи, че качеството на изследването е ограничено поради множество вентрикуларни екстрасистоли.

Година след диагностициране на заболяването пациентката се представя в нашата клиника с настъпила първа бременност в 7-а гестационна седмица. В този момент пациентката е олигосимптоматична във II стадий на сърдечна недостатъчност по NYHA. При извършеното ЕКГ се вижда предсърдно трептене с 2:1 предаване и сърдечна честота 110 уд./min (фиг. 1 А и В). Интензивира се терапията с бета-блокери и се започна терапия с нискомолекулен хепарин в профилактична доза. При тази терапия пациентката конвертира спонтанно в синусов ритъм.

Следват кардиологични и гинекологични контроли през 4-8 седмици. Пациентката съобщава за намалена физическа активност (NYHA III). Фракцията на изтласкване се запазва през цялата бременност около 45%. Нивата на NT-proBNP са представени в табл. 1.

Таблица 1. Нива на NT-proBNP през 1-вата бременност

| Кардиологични прегледи | NT-proBNP (pg/ml) |
|--------------------------------|-------------------|
| 2 месеца преди 1-ва бременност | 1556 |
| 7 г.с. | 2505 |
| 13 г.с. | 995 |
| 20 г.с. | 1140 |
| 25 г.с. | 1031 |
| 30 г.с. | 836 |
| 34 г.с. | 571 |
| 2 седмици след първото раждане | 532 |

г.с. – гестационна седмица

Развитието на детето през цялата бременност е нормално. При настъпване на две пресинкопални състояния, сърцебиене и намаляване на фракцията на изтласкване на лявата камера на 40%, пациентката е приета за наблюдение и родоразрешение в гинекологична клиниката. В този момент пациентката е кардиопулмонално компенсирана, без наличие на оток на подбедриците или шумова находка при аускултация на сърце и бял дроб. Статусът ѝ се запазва и в следродилния период. Детето се ражда с тегло от 2400 g чрез секцио в 34 г.с. След 6-седмичен престой в неонатологията детето е изписано с нормално телесно тегло.

След раждането фракцията на изтласкване се подобрява до 46% и стадия на сърдечна недоста-

myocardial biopsy. Magnetic resonance imaging of the heart showed restrictive cardiomyopathy without late enhancement of the myocardium. However, it should be noted that the quality of the study was limited due to multiple ventricular extrasystoles during procedure.

One year after diagnosis, the patient was presented at our clinic with her first pregnancy at seventh week of pregnancy. At that time, the patient was oligosymptomatic with a heart failure stage NYHA II. The ECG showed atrial flutter with 2:1 transmission and a heart rate of 110/min (Figure 1 A and B). Beta-blocker therapy was intensified. A prophylactic dose of low-molecular-weight heparin was started. The patient spontaneously converted to sinus rhythm with this therapy.

Cardiological and gynaecological follow-ups were planned every 4-8 weeks. Patient reported reduced physical activity (NYHA III). Ejection fraction maintained at approximately 45% throughout pregnancy. NT-proBNP levels are shown in Table 1.

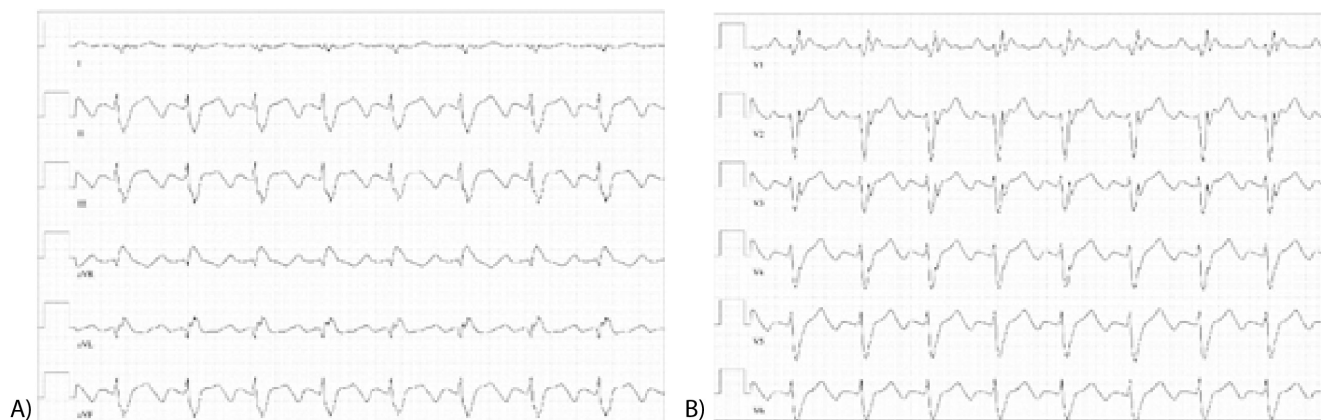
Table 1 NT-proBNP levels in the first pregnancy

| Follow-ups | NT-proBNP (pg/ml) |
|---|-------------------|
| 2 months before 1 st pregnancy | 1556 |
| 7 w.p. | 2505 |
| 13 w.p. | 995 |
| 20 w.p. | 1140 |
| 25 w.p. | 1031 |
| 30 w.p. | 836 |
| 34 w.p. | 571 |
| 2 weeks after first birth | 532 |

w.p. – week of pregnancy

Throughout the pregnancy, the child's development was normal. With the occurrence of two presyncopal episodes, palpitations and a decrease in left ventricular ejection fraction to 40%, the patient was admitted to the gynaecological clinic for observation and delivery. The patient was cardiopulmonary compensated during this time, with no evidence of swelling of the lower leg or the presence of a murmur in auscultation of the heart and lungs. This condition was maintained in the post-partum period. At 34 week of pregnancy, the child was born by caesarean section with a body weight of 2400 g. After a stay of 6 weeks in the neonatal unit, the baby was discharged with a normal weight.

After delivery, ejection fraction improved to 46% and heart failure stage improved to NYHA II. Heart failure therapy with beta-blockers, sartan (because of



Фиг. 1. ЕКГ на А) периферните отвеждания и В) на прекордиалните отвеждания

Fig. 1. ECG of A) peripheral leads and B) precordial leads

тъчност се подобрява на NYHA II. Въвежда се и терапия на сърдечна недостатъчност с бета-блокери, сартан (при непоносимост към ACE инхибитори), тиациден и калий-съхраняващ диуретик. Няколко месеца след раждането се установява предсърдно мъждене, при което ФИЛК намалява на 40%. Провежда се електрокардиоверзия и се въвежда постоянна антокоагулантна терапия при CHA2DS2-VASc-Score от 2 точки (сърдечна недостатъчност и женски пол). Няколко месеца по-късно се провежда и истмус-аблация при рецидив на предсърдното трептене. Последват още 2 аблации на атриални тахикардии. След тях при постоянен синусов ритъм настъпва отново подобрене на фракцията на изтласкване на 45%.

Неврологичната симптоматика на пациентката започва да се влошава след първата бременност. Две години след първото раждане се установяват парези на проксималната мускулатура, най-изразени при абдукция, вътрешна и външна ротация в раменния пояс за горните крайници, намалена мускулна сила и ограничени флексия, екстензия, аб- и аддукция в тазобедрените стави, както и изразена дистална пареза на мускулатура на стъпалото. Поради това качването по стълби е доста затруднено.

За контрол на прогреса на заболяването в сърдечния мускул е проведен отново ядрено-магнитен резонанс на сърце. Установени са неисхемични натрупвания на контрастно вещество базално до митвентрикуларно в латералната стена (фиг. 2А и 2В). Фракцията на изтласкване на лявата камера се запазва на 48%.

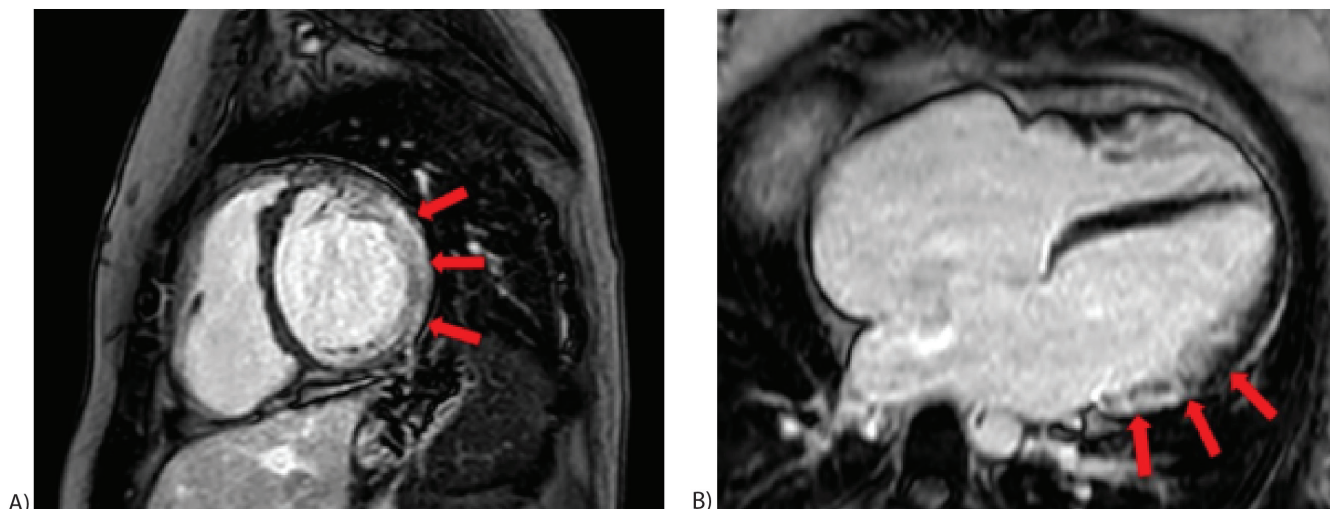
След година пациентката се представя за кардиологична контрола, при която се установява понижаване на фракцията на изтласкване на 35%. Пациентката съобщава и за ограничение на физическата активност. Терапията на сърдечната недостатъчност се

intolerance to ACE inhibitors), thiazides and potassium-sparing diuretics was initiated. A few months after giving birth, atrial fibrillation was detected. The left ventricular ejection fraction decreases to 40% at that time. Electrical cardioversion was performed and permanent anticoagulant therapy was initiated with a CHA2DS2-VASc score of 2 points (heart failure and female gender). Due to recurring atrial flutter an isthmus ablation was performed a few months later. Two more atrial tachycardia ablations followed. After these procedures, with presence of a constant sinus rhythm, further improvement in the ejection fraction to 45% was documented.

About two years after the first pregnancy, the patient's neurological symptoms worsened with appearance of proximal muscle paresis, most pronounced in abduction, internal and external rotation in the shoulder girdle of the upper extremities, reduced muscle strength and limited flexion, extension, abduction and adduction at the hip joints, and marked distal plantar muscle paresis. Climbing stairs was therefore very difficult for the patient.

To evaluate any additional progression of the cardiomyopathy magnetic resonance imaging of the heart was performed. Non-ischemic late enhancement was observed basal to mitventricular in the lateral wall (Figures 2A and 2B). Left ventricular ejection fraction was stable at 48%.

One year later, the patient presents for a follow-up cardiac examination, during which a decrease of LVEF to 35% was noticed. The patient also reported reduced physical activity. Sacubitril/valsartan was introduced to the heart failure regimen. The



Фиг. 2. Ядреномагнитен резонанс на сърце с наличие на късно контрастиране на лявата камера базално до митвентрикуларно А) в късоосева проекция и В) в 4-кухинен срез

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the heart showing late enhancement of the left ventricle from the basal to the mitventricular region А) in the short-axis view and В) in the 4-chamber view



Фиг. 3. Ехокардиографски образ на сърцето в началото на втората бременност с данни за рестриктивна кардиомиопатия (увеличени предсърдия)

Fig. 3. Echocardiographic image of the heart at the beginning of the second pregnancy with evidence of restrictive cardiomyopathy (enlarged atriae)

променя на сакобитрил/валсартан. Пациентката е информирана, че по време на тази терапия не е желателно да забременява и трябва да спазва стриктна контрацепция.

След 2 месеца пациентката отново се представя в клиниката след синкоп при физическо натоварване. Фракцията на изтласкване е измерена на 42%. При трифаскуларен блок в ЕКГ и намалена фракция на изтласкване на пациентката се имплантира ресинхронизационна система CRT-D (Cardiac resynchronization therapy with defibrillator). Терапията за сърдечна недостатъчност се допълва с SGLT2-инхибитор (Sodium Glucose-linked transporter 2).

patient was informed about the contraindication for pregnancy while on this drug. She was advised to use strict contraception.

The patient presented with exertion-associated syncope 2 months later. The ejection fraction was 42% at this time. The ECG uncovered a trifascicular block. Moreover, the ejection fraction was reduced. A CRT-D (cardiac resynchronization therapy with defibrillator) system was implanted. An SGLT2 (sodium glucose-linked transporter 2) inhibitor was added to the heart failure therapy.

Преди 16 месеца пациентката се представя за контрола в нашата клиника при настъпила втора бременност в 9-а г.с. Фракцията на изтласкване в този момент е 42%, сърдечният индекс – 1,9 l/min/kg (фиг. 3).

Терапията за сърдечна недостатъчност освен бета-блокера се прекратява, антикоагулантната терапия се сменя с нискомолекулен хепарин в терапевтична доза. Няколко дни след това пациентката съобщава за влошаване на задуха и оток на подбедриците. След консултация с гинекологична клиника се въвежда терапия с хидрохлортиазид. Пациентката е информирана за високия риск при бременността както за нея, така и за плода и за това, че при влошаване на сърдечната недостатъчност може да се наложи прекъсване на бременността по медицински причини във всеки един момент.

Следват краткосрочни кардиологични и гинекологични контроли през 2-3 седмици. Фракцията на изтласкване спада по време на бременността на 35-39%, сърдечният индекс варира между 1,1-1,5 l/min/kg. Нивата на NT-proBNP са представени в табл. 2.

Таблица. 2 Нива на NT-proBNP през 2-рата бременност

| Кардиологични прегледи | NT-proBNP (pg/ml) |
|--------------------------------|-------------------|
| 2 месеца преди 2. бременност | 1306 |
| 9 г.с. | 3199 |
| 11 г.с. | 1187 |
| 13 г.с. | 1432 |
| 18 г.с. | 1483 |
| 20 г.с. | 1303 |
| 22 г.с. | 1435 |
| 24 г.с. | 1394 |
| 26 г.с. | 1341 |
| 29 г.с. | 1275 |
| 2 седмици след второто раждане | 1211 |

Поради намаления сърдечен индекс развитието на плода се следи с ехографски контроли също всеки 2-3 седмици. През цялата бременност развитието на плода е нормално. През 31-ва г.с. се стига до ранно спукване на околоплодния мехур и секцио, при което детето се ражда с понижено тегло (1300 g). Пациентката остава преди раждането и в следродилния период кардиопулмонлно компенсирана без отоци на подбедриците или шумова находка при аускултация на сърце и бял дроб. След двумесечен престой в неонатологията детето е изписано в добро общо състояние и с нормално тегло.

Няколко дни след раждането е направена ехокардиография на пациентката, която показва фракция на изтласкване от 41% и сърдечен индекс от 1,5 l/min/kg. Терапията за сърдечна недостатъчност се въведе отново, като на пациентката се препоръча да не кърми детето. В последвалите контроли се установява стабилен кардиален статус.

Sixteen months ago, the patient visited our outpatient clinic for her routine follow-up. She was pregnant with her second child at 9th week of pregnancy. At that time, the ejection fraction was 42% (Figure 3) and cardiac index was 1.9 l/min/kg.

Due to contradictions in pregnancy, the patient's heart failure therapy was discontinued (except beta-blocker). The anticoagulant therapy was changed to a therapeutic anticoagulation with low-molecular-weight heparin. A few days after check-up, the patient reported worsening dyspnoea and lower leg swelling. After consulting the gynaecologist, hydrochlorothiazide therapy was established. The patient was informed about the high risk of pregnancy and potential danger for herself and the foetus, and that an abortion may be medically necessary at any time if the heart failure worsened.

A short-term cardiological and gynaecological monitoring every 2 to 3 weeks was recommended. Ejection fraction was reduced to 35-39% during pregnancy, cardiac index ranged between 1.1 to 1.5 l/min/kg. The levels of NT-proBNP are shown in Table 2.

Table 2 NT-proBNP levels in the second pregnancy

| Follow-up | NT-proBNP (pg/ml) |
|-------------------------------|-------------------|
| 2 months before 2nd pregnancy | 1306 |
| 9 w.p. | 3199 |
| 11 w.p. | 1187 |
| 13 w.p. | 1432 |
| 18 w.p. | 1483 |
| 20 w.p. | 1303 |
| 22 w.p. | 1435 |
| 24 w.p. | 1394 |
| 26 w.p. | 1341 |
| 29 w.p. | 1275 |
| 2 weeks after second birth | 1211 |

Because of the reduced cardiac index, the development of the foetus was also monitored with ultrasound scans every 2 to 3 weeks. Foetal development was normal throughout the entire pregnancy. At the 31st week of pregnancy, a premature rupture of the amniotic sac appeared and a caesarean section was performed. The child was born with a reduced birth weight (1300 g). The patient remained antepartum and in the postpartum period cardiopulmonary compensated without lower leg swelling or murmurs in auscultation of heart and lungs. After spending two months in the neonatal unit, the infant was discharged in good general condition and with normal weight.

A few days after delivery, an echocardiogram of the patient revealed an ejection fraction of 41% and a cardiac index of 1.5 l/min/kg. Treatment for heart failure was restarted. We advised to relinquish breast feeding. A stable cardiac status was noted at subsequent follow-up visits.

За съжаление след втората бременност невро-мускулните симптоми на пациентката се влошават. В момента пациентката ходи с помощта на ролатор, не може да носи вече 10-месечната си дъщеря. Пациентката продължи физиотерапията си.

ОБСЪЖДАНЕ

Дисталната миопатия е тип мускулна дистрофия, която се предизвиква при мутация в множество гени. Мутацията в CRYAB-ген предизвиква нарушение в синтеза на протеина алфа-В кристалин и се предава автозомно-доминантно. Кристалинът е протеин, който се намира предимно в лещите на очите, сърцето, скелетната мускулатура, бъбреците и белия дроб. Кристалините се делят на 3 големи фамилии – алфа, бета и гама. Алфа-В кристалинът е преди всичко като чаперон на десмина и актина и е важна част от клетката като осигурява интегритета на цитоскелета. Нарушение в синтеза на протеина алфа-В-кристалин могат да предизвикат миофибрилна миопатия, кардиомиопатия и катаракта. Алфа-В-кристалинопатията е част от дисталната миопатия.

В литературата се описват предимно случаи на тази мутация с възникването на дилатативна кардиомиопатия [5]. При нашата пациентка се проявява рестриктивна кардиомиопатия. Това може да се обясни с молекулярния механизъм на заболяването, в който се наблюдават натрупвания от неразтворими CRYAB-протеин, които от своя страна предизвикват дезорганизацията на десмина и саркомера в сърцето. Това води до клетъчна дегенерация и органна недостатъчност [6]. Тези натрупвания на CRYAB протеин водят от своя страна до образуването на антитела, които реагират с амилоидни олигомери. Това предполага, че пациентите с алфа-В-кристалинопатии могат с напредване на заболяването да натрупват и амилоидни миофибрили, които да водят до развитието на рестриктивна или хипертрофична кардиомиопатия [6].

Бременността при пациентки с кардиомиопатия е свързана с повишен риск както за майката така и за плода. Най-честите компликации са свързани с влошаването на сърдечната недостатъчност или появата на аритмии [7]. При нашата пациентка се появява по време на първата бременност предсърдно трептене, което конвертира спонтанно в синусов ритъм след интензивизиране на терапия с бета-блокери. Аритмиите продължават и след бременността, като се провеждат няколко аблации на предсърдно трептене и атриални тахикардии. Пациентката развива и предсърдно мъждене, поради което е на антикоагулантна терапия и до днес.

Unfortunately, the patient's neuromuscular symptoms worsened after the second pregnancy. The patient currently requires walking support by a walker. She is no longer able to carry her 10-month-old daughter. The patient continues physiotherapy to improve and maintain activity.

DISCUSSION

Distal myopathy is a type of muscular dystrophy caused by mutations in several genes. The mutation in the CRYAB gene causes defective synthesis of the alpha-B protein crystallin. It is transmitted in an autosomal dominant pattern. Crystallin is a protein that is mainly found in the lens of the eye, the heart, the skeletal muscles, the kidneys and the lungs. Crystallins are divided into 3 main families - the alpha, the beta and the gamma. Alpha-B-crystallin is primarily a chaperone of desmin and actin. It is an important part of the cell, ensuring the integrity of the cytoskeleton. Abnormal synthesis of the alpha-B-crystallin protein can lead to myofibrillar myopathy, cardiomyopathy and cataracts. Alpha-B-crystallinopathy is part of the distal myopathy group.

In the literature, cases of this mutation are mainly described with the occurrence of a dilated cardiomyopathy [5]. Our patient presented with a restrictive form of cardiomyopathy. This may be explained by the molecular mechanism of the disease, in which insoluble CRYAB protein accumulates, causing desmin and sarcomere disorganisation in the heart. The result is cell degeneration and organ failure [6]. These accumulation of CRYAB protein leads to the formation of antibodies that may react with the amyloid oligomers. This suggests that patients with alpha-B-crystallinopathy may also accumulate amyloid myofibrils during disease progression, leading to the development of restrictive or hypertrophic cardiomyopathy [6].

Pregnancy in patients with cardiomyopathy is associated with an increased risk for both the mother and the foetus. Heart failure worsening or occurrence of arrhythmias are the most common complications [7]. In our patient, atrial flutter occurred during the first pregnancy and spontaneously converted to sinus rhythm after intensifying beta-blocker therapy. The arrhythmias persisted after pregnancy. Several ablations were performed because of atrial flutter and atrial tachycardia. The patient also developed atrial fibrillation; therefore, she receives anticoagulatory therapy to this day.

Сърдечната недостатъчност при нашата пациентка се влошава в началото на бременностите, след което се стабилизира и остава стабилна до ражданията. Като проява на влошаване на сърдечната недостатъчност са увеличението на задуха и повишението на NYHA-класа по време на първата бременност и появата на оток на подбедриците в началото на втората бременност. Поради възможен тератогенен ефект на медикаментите за сърдечна недостатъчност (АСЕ-инхибитори, сартани, ангиотензин-рецептор-неприлизин-инхибитори, калий-съхраняващи диуретици, ивабрадин, SGLT2-инхибитори) те не се препоръчват по време на бременност и трябва да бъдат спрени при установяването ѝ. Бета-блокери (предимно метопролол сукцинат) могат да бъдат продължени [7]. При настъпването на първата бременност при нашата пациентка се установи и предсърдно трептене, което наложи интензивирането на терапия с бета-блокери, при която пациентката конвертира спонтанно в синусов ритъм и остана в синусов ритъм до раждането на първото дете. При втората бременност поради напредването на сърдечната недостатъчност между първата и втората бременност, оставихме терапията с бета-блокери от самото начало. При появата на отоци на подбедриците започнахме и терапия с хидрохлортиазид, който ни беше препоръчан от колегите в гинекологията. След въвеждането на диуретичната терапия, отоците на подбедриците спаднаха и задуха се подобри.

За проследяване на бременна пациентка с кардиомиопатия се препоръчва проследяване на клиничните симптоми, но и редовното провеждане на ехокардиография [7]. Поради рестриктивния тип кардиомиопатия при нашата пациентка проследявахме при втората бременност не само развитието на систолната функция, но и сърдечния индекс на пациентката. В началото на бременността той беше 1,9 l/min/kg, като впоследствие падна до 1,1 l/min/kg и се запази до края на бременността около 1,5 l/min/kg. Поради намаления сърдечен индекс при всяка кардиологична контрола, пациентката се представяше и в гинекологична клиника за ехографска контрола на плода и неговото кръвоснабдяване. То остана до раждането нормално. На фигура 4 е представено промяната на ФИ на лявата камера по време на всички кардиологични контроли включително и по време на бременностите. Вижда се, че въпреки стабилността на ФИЛК по време на бременностите, има тенденция към спадане в течение на времето.

Друг параметър за проследяването на сърдечната недостатъчност по време на бременността е NT-proBNP. Като цяло нивата на NT-proBNP по време на бременност са завишени. Това се обяснява с увеличаването на интравазалния обем, което води до увеличение на размерите на лявата камера [8].

The heart failure in our patient worsened in the early phase of both pregnancies, then stabilised and remained stable until delivery. The manifestations of the heart failure progression were increasing dyspnoea and elevation of NYHA class during the first pregnancy and the appearance of axillary oedema at the beginning of the second pregnancy. Because of the potential teratogenic effects of heart failure medications (ACE inhibitors, sartans, angiotensin receptor neprilysin inhibitors, potassium-sparing diuretics, ivabradine, SGLT2 inhibitors), they are not recommended during pregnancy. They should be discontinued if pregnancy is confirmed. Beta-blockers (mainly metoprolol succinate) can be continued [7]. At the onset of the first pregnancy, our patient suffered from atrial flutter, which necessitated the intensification of beta-blocker therapy. The patient spontaneously converted to sinus rhythm and remained in sinus rhythm until the birth of her first child. In the second pregnancy, we continued the beta-blocker therapy because of the observed progression of heart failure between the first and second pregnancies. At the onset of swelling in the lower legs, we also started hydrochlorothiazide therapy, which was recommended by our gynaecological colleagues. After the introduction of diuretic therapy, there was a reduction in shin swelling and an improvement in shortness of breath.

In addition to monitoring clinical symptoms, regular echocardiography is recommended for the follow-up of pregnant patients with cardiomyopathy [7]. Because of the restrictive type of cardiomyopathy in our patient, in addition to monitoring the development of systolic function, we also monitored the patient's cardiac index during her second pregnancy. At the beginning of the pregnancy it was 1.9 l/min/kg, later decreased to 1.1 l/min/kg and remained at about 1.5 l/min/kg until the end of the pregnancy. Because of the decrease of cardiac index at each of the cardiological follow-up visits, the patient was also presented to the gynaecologists for an ultrasound scan to monitor the foetus and its blood supply. The parameters remained unaffected up to birth. Figure 4 shows the development of LVEF during all the cardiac examinations, including those during the pregnancies. Despite the stability of LVEF during both pregnancies, there has been a tendency of decrease in LVEF over time.

NT-proBNP is another blood parameter that can be used to monitor heart failure in pregnancy. In general, the level of NT-proBNP is increased during pregnancy. This can be explained by increased intravascular volume leading to increased left ventricular size [8]. In our patient, NT-proBNP levels were elevated in the first

При нашата пациентка и в двете бременности нивата на NT-proBNP са завишени в първите гестационни седмици, след което спадат към края на бременността. Това е описано в литературата и се обяснява освен с увеличаване на интравасален обем също така и с хормоналната промяна – нивата на естрогените се повишават през първия триместър, заедно с тях се повишават и нивата на ангиотензиноген и алдостерон, които предизвикват задръжката на вода и соли в организма. Увеличаване на обема предизвиква разтягане на миокарда, което увеличава нивата на NT-proBNP. Предполага се, че през третия триместър на бременността настъпват компенсаторно ремоделиране на миокарда, при което се увеличава крайно диастолния обем на лявата и дясната камера като отговор на промените в преднатоварването. Тези промени може би са отговорни за увеличените нива на NT-proBNP в началото на бременността и техния спад към края на бременността [9]. Промените в нивата на NT-proBNP при нашата пациентка са представени на фиг. 5. На нея ясно се вижда пика в началото на двете бременности (кардиологични контроли през 7 г.с. при първата бременност и през 9 г.с. при втората бременност).

Поради рядкостта на заболяването няма достатъчно литература описваща промяната на неврологичната симптоматика след бременност при алфа-В-кристалинопатия. В изследвания на бременни жени с други невромускулни заболявания се описват в 12 % от случаите влошаване на невромускулната симптоматика до ниво на използване на помощни средства за ходене като бастун или дори инвалидна количка в момента на раждане [10]. При нашата пациентка невромускулната симптоматика се влоши след първата и по време и след втората бременност. В момента тя ходи с ролатор и поради напредналата мускулна слабост не може дълго да държи на ръце 10-месечната си дъщеря. За съжаление до сега липсва каузално лечение на заболяването и пациентката се лекува симптоматично с физиотерапия и помощни средства за ходене.

Препоръката за раждане при жени с невромускулни заболявания зависи от симптоматиката. При олигосимптоматични жени се препоръчва вагиналният метод на родоразрешение, при симптоматични жени с намалена мускулна сила се препоръчва цезарово сечение [10]. При нашата пациентка и двете раждания се извършиха чрез цезарово сечение, тъй като и двете раждания се извършиха в спешен порядък.

Изводи

Представихме случай, който описва за първи път протичането на две успешни бременности при алфа-В кристалинопатия съпътствана с рестриктивна кардиомиопатия. Бременност при пациентки

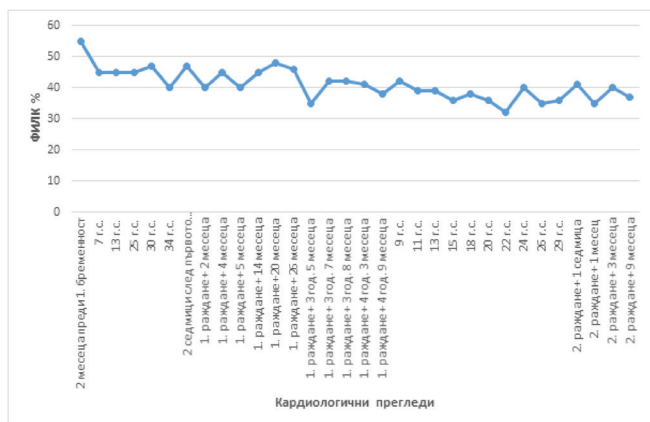
weeks of both pregnancies and decreased towards the end of pregnancy. This has been described in the literature and is explained not only by increased intravascular volume but also by hormonal changes. Estrogen levels increase in the first trimester, as do levels of angiotensinogen and aldosterone, which cause water and salt retention in the body. The increase in volume leads to stretching of the heart muscle, which increases the level of NT-proBNP. It has been suggested that compensatory myocardial remodelling occurs during the third trimester of pregnancy. Left and right ventricular end-diastolic volumes increase in response to changes in preload. Increased NT-proBNP levels early in pregnancy and their decline towards the end of pregnancy may be due to these changes [9]. The progression of the NT-proBNP levels in our patient is shown in Figure 5, which clearly shows the peak at the beginning of both pregnancies (cardiac follow-ups at 7th week of the first pregnancy and at 9th week of the second pregnancy).

There is insufficient literature describing changes in neurological symptomatology after pregnancy in alpha-B-crystallinopathy due to the rarity of the disease. Studies of pregnant women with other neuromuscular diseases describe a worsening of neuromuscular symptoms in 12% of cases, to the extent that walking aids, such as a cane or even a wheelchair, are required at the time of delivery [10]. Our patient suffered from worsening of neuromuscular symptoms after the first pregnancy and during and after the second pregnancy. At present, she walks with a walker and is unable to hold her 10-month-old daughter for long due to the advanced stage of muscle weakness. Unfortunately, there is no causal treatment for the condition. The patient is treated symptomatically with physiotherapy and walking aids.

In women with neuromuscular disease, symptomatology determines the delivery recommendation. Vaginal delivery is recommended for oligosymptomatic women and caesarean section for symptomatic women with reduced muscle tone [10]. In our patient, both deliveries were performed by caesarean section since both were emergency deliveries.

CONCLUSION

We present a case describing for the first time two successful pregnancies in a patient with alpha-B-crystallinopathy with restrictive cardiomyopathy. Pregnancy in patients with cardiomyopathy and neuromuscular



Фиг. 4 Графично представяне на фракцията на изтласкване на лявата камера (ФИЛК) през целия период на проследяване на пациентката, вкл. и през двете бременности

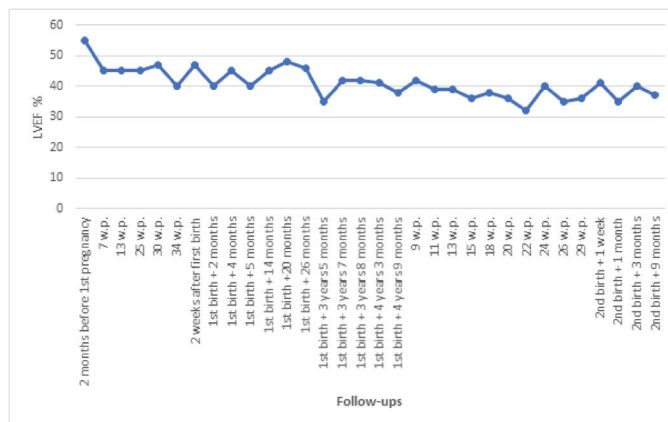
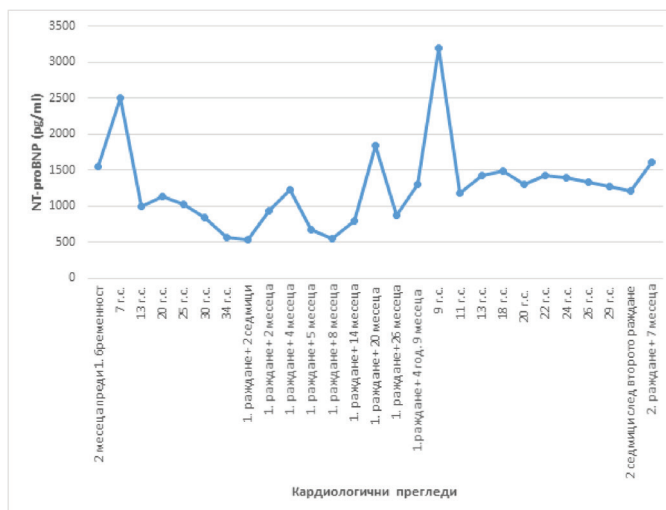


Fig. 4. Graphical representation of left ventricular ejection fraction (LVEF) throughout the follow-up, including both pregnancies



Фиг. 5. Графично представяне на нивата на NT-proBNP през целия период на проследяване на пациентката, вкл. и по време на двете бременности

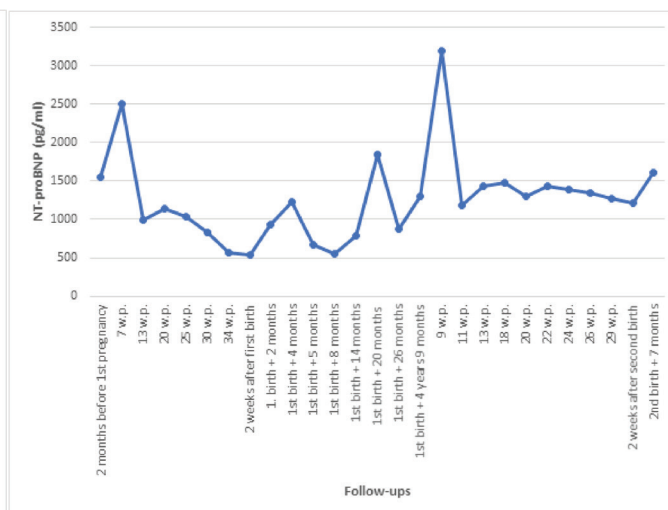


Fig. 5. Graphical representation of the NT-proBNP levels during the entire follow-up period of the patient, including the two pregnancies

с кардиомиопатия и невромускулно заболявания е възможна, но изисква интензивно проследяване както от кардиологична така и от гинекологична страна. Препоръчват се редовни и чести ехокардиографии и ехографии на плода, като особено внимание трябва да се обърне на достатъчното кръвоснабдяване на плода. Към ехокардиографиите се препоръчва и редовното проследяване с ЕКГ и определяне нивата на NT-proBNP. Проследяването на такава рискова бременност изисква добра координация и постоянна връзка между кардиолози и гинеколози за вземането на всяко едно решение, което касае както майката така и плода.

Не е деклариран конфликт на интереси

disease is possible but requires intensive cardiological and gynaecological follow-up. Regular and frequent echocardiograms of the mother and foetal ultrasound are recommended, and special attention should be paid to the adequacy of the foetal blood supply. In addition to echocardiography, regular follow-up with ECG and measuring NT-proBNP levels is recommended. Managing these high-risk pregnancies requires good coordination and constant communication between cardiologists and gynaecologists regarding any decision that affects both the mother and the foetus.

No conflict of interest was declared

Библиография / References:

1. Shotan A, Roos-Hesselink J, Baris L et al. Cardiomyopathy and Pregnancy: Considerations for Women With Severely Reduced Left Ventricular Dysfunction. *Can J Cardiol.* 2021 Dec;37(12):2067-2075. doi: 10.1016/j.cjca.2021.09.023.
2. Palmio J, Udd B. Myofibrillar and distal myopathies. *Rev Neurol (Paris).* 2016;172(10):587-593. doi: 10.1016/j.neurol.2016.07.019.
3. Van Tintelen JP, Pieper PG, Van Spaendonck-Zwarts KY, Van Den Berg MP. Pregnancy, cardiomyopathies, and genetics. *Cardiovasc Res.* 2014;101(4):571-578. doi: 10.1093/cvr/cvu014.
4. Keepanasseril A, Pfaller B, Metcalfe A et al. Cardiovascular Deaths in Pregnancy: Growing Concerns and Preventive Strategies. *Can J Cardiol.* 2021 Dec;37(12):1969-1978. doi: 10.1016/j.cjca.2021.09.022.
5. <https://www.omim.org/entry/123590?search=cryab&highlight=cryab> (last access on 27.04.2024)
6. Sanbe A, Osinska H, Saffitz JE et al. Desmin-related cardiomyopathy in transgenic mice: a cardiac amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(27):10132-10136. doi: 10.1073/pnas.0401900101.
7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 Oct 14;
8. Ker JA, Soma-Pillay P. NT-proBNP: When is it useful in Obstetric Medicine? *Obstet Med.* 2018;11(1):3-5. doi: 10.1177/1753495X17736717.
9. Minhas AS, Rooney MR, Fang M et al. Prevalence and Correlates of Elevated NT-proBNP in Pregnant Women in the General U.S. Population. *JACC Adv.* 2023;2(2):100265. doi: 10.1016/j.jacadv.2023.100265.
10. Moore U, Emmons SS, Rufibach L et al. Patient reported pregnancy and birth outcomes in genetic neuromuscular diseases. *Neuromuscul Disord.* 2023;33(3):241-249. doi: 10.1016/j.nmd.2022.12.013.