

# КАРДИОЛОГИЯ & КАРДИОХИРУРГИЯ

Том 5, Број 2, 2022

- Вродени заболявания на перикарга
- Носителство на алел 4G в гена (PAI-1) и връзката му с остър коронарен синдром при пациент на млада възраст (клиничен случай с литературен обзор)
- Кога и защо да проведем ендомиокардна биопсия?
- Вродена пълна липса на перикарг
- Полиморбиден пациент с декомпенсирана застойна сърдечна недостатъчност – диагностични и терапевтични предизвикателства.  
Ключовата роля на индивидуализирания подход

# CARDIOLOGY & CARDIAC SURGERY

Volume 5, Number 2, 2022

- Congenital heart defects of the pericardium
- Carrying the 4G allele in the gene (PAI-1) and its association with acute coronary syndrome in a young patient (Clinical case with a literature review)
- When and why to performing endomyocardial biopsy?
- Complete absence of the pericardium
- Polymorbid patient with decompensated congestive heart failure – diagnostic and therapeutic challenges.  
The key role of the individualized approach

# КАРДИОЛОГИЯ & КАРДИОХИРУРГИЯ

Том 5, Број 2 • 2022

## РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

### Главен редактор

Проф. Тони Веков

### Заместник-главен редактор

Проф. г-р Яна Симова

### Научни секретари

Д-р Мартин Христов

Д-р Денис Николов

### Членове

Проф. г-р Снежана Тишева (България)

Проф. г-р Мария Цекова (България)

Проф. г-р Пламен Божинов (България)

Проф. г-р Николай Райнов (България)

Проф. г-р Петр Видимски (Чехия)

Проф. г-р Жан-Пиер Басан (Франция)

Проф. г-р Франческо Бедони (Италия)

Проф. г-р Збинек Страка (Чехия)

Проф. г-р Луиджи Мартинели (Италия)

Проф. г-р Ладислав Грох (Чехия)

Проф. г-р Жири Витовец (Чехия)

Проф. г-р Николай Димитров (България)

Доц. г-р Димитър Харитонов (България)

# CARDIOLOGY & CARDIAC SURGERY

Volume 5, Number 2 • 2022

## EDITORIAL BOARD

### Editor-in-Chief

Prof. Toni Vekov

### Deputy editor

Prof. Iana Simova

### Scientific Secretaries

Dr. Martin Hristov

Dr. Denis Nikolov

### Members

Prof. Snejana Tisheva (Bulgaria)

Prof. Maria Tsekova (Bulgaria)

Prof. Plamen Bozhinov (Bulgaria)

Prof. Nikolay Raynov (Bulgaria)

Prof. Petr Widimsky (Czech Republic)

Prof. Jean-Pierre Bassand (France)

Prof. Francesco Bedogni (Italy)

Prof. Zbyněk Straka (Czech Republic)

Prof. Luigi Martinelli (Italy)

Prof. Ladislav Groch (Czech Republic)

Prof. Jiří Vítovec (Czech Republic)

Prof. Nikolay Dimitrov (Bulgaria)

Assoc. Prof. Dimitar Haritonov (Bulgaria)

Български  
Кардиологичен  
Институт



Bulgarian  
Cardiac  
Institute

[www.cardiacinstitute.bg](http://www.cardiacinstitute.bg)

## СЪДЪРЖАНИЕ

## ОБЗОРИ

- Б. Нинова, Я. Симова, Т. Веков. Вродени заболявания  
на перикарда .....3

## КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

- Ш. Садык, Н. Дочева, Я. Симова, Т. Веков. Носителство на  
алел 4G в гена (PAI-1) и връзката му с остър коронарен  
синдром при пациент на млада възраст  
(клиничен случай с литературен обзор) ..... 15
- А. Иванова, Я. Симова, П. Павлов, Р. Начев, Т. Веков.  
Кога и защо да проведем ендомиокардна биопсия? .....28
- Б. Нинова, Я. Симова, Т. Веков. Вродена пълна липса  
на перикард .....42
- Д. Недялкова, П. Макавеев, И. Иванов, М. Цветкова,  
К. Георгиева, И. Младенов, К. Колев.  
Полморбиден пациент с декомпенсирана застойна  
сърдечна недостатъчност – диагностични  
и терапевтични предизвикателства.  
Ключовата роля на индивидуализирания подход .....49

## CONTENTS

## REVIEWS

- B. Ninova, I. Simova, T. Vekov. Congenital heart defects  
of the pericardium .....3

## CASE REPORTS

- Sh. Sadak, N. Docheva, I. Simova, T. Vekov. Carrying the 4G  
allele in the gene (PAI-1) and its association with acute  
coronary syndrome in a young patient  
(Clinical case with a literature review)..... 15
- A. Ivanova, I. Simova, P. Pavlov, R. Nachev, T. Vekov.  
When and why to performing endomyocardial biopsy? .....28
- B. Ninova, I. Simova, T. Vekov. Complete absence  
of the pericardium .....42
- D. Nedyalkova, P. Makaveev, I. Ivanov, M. Tsvetkova,  
K. Georgieva, I. Mladenov, K. Kolev. Polymorbid patient  
with decompensated congestive heart failure –  
diagnostic and therapeutic challenges.  
The key role of the individualized  
approach .....49

## ВРОДЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ПЕРИКАРДА

**Б. Нинова<sup>1</sup>, Я. Симова<sup>1,2,3</sup>, Т. Веков<sup>3,2</sup>**

<sup>1</sup>МБАЛ „Сърце и Мозък“ – Плевен

<sup>2</sup>Медицински университет – Плевен

<sup>3</sup>Български кардиологичен институт

**Резюме.** Вродените дефекти на перикарда са изключително редки заболявания. Те могат да включват частична или пълна липса на перикард, перикардни кисти. Съответно се погразделят и в зависимост от сърдечната локализация- вяво, вдясно, двустранно. Голяма част от пациентите са асимптоматични, може да липсват ЕКГ промени. Ехокардиографското изследване ни насочва към диагнозата. Златен стандарт за диагностициране е ядрено-магнитният резонанс. В редки случаи са налице усложнения като херниране през дефекта, което съответно може да доведе до животозастрашаващи ситуации. Лечение се определя в зависимост от големината, естество и обхват на дефекта.

**Ключови думи:** перикард, дефекти, киста, липса на перикард, вродени, ембриология

## CONGENITAL HEART DEFECTS OF THE PERICARDIUM

**B. Ninova<sup>1</sup>, I. Simova<sup>1,2,3</sup>, T. Vekov<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup>Heart and Brain Center of Clinical Excellence, Pleven – Bulgaria

<sup>2</sup>Medical University, Pleven – Bulgaria

<sup>3</sup>Bulgarian Cardiac Institute

**Abstract.** Congenital defects of the pericardium are extremely rare conditions. They can involve completely or partial absence of pericardium, pericardial cysts. They can be further characterized by location: complete bilateral, left-sided or right-sided. Most of the patients are asymptomatic, may not be seen ECG changes. Echocardiographic examination directs us to the diagnosis. The gold standard for diagnose is a Magnetic resonance imaging. In rare cases, there are complications such as herniation through the defect, which can lead to life-threatening situations. Treatment is determined by size, nature and extent of the defect.

**Key words:** pericardium, defects, cyst, absence of pericardium, congenital, embryology

### ВЪВЕДЕНИЕ

Вродените заболявания на перикарда се срещат много рядко в клиничната практика. Разделят се на частична или пълна липса на перикард, перикардни кисти. Вродената липса на перикард се среща при по-малко от 1 на 10 000 пациенти [1]. Статистиката може да не е екзактна, тъй като голяма част от пациентите са асимптоматични, което води до затруднения в диагностицирането. Заболяването е с предиспозиция към мъжкия пол, съответно три пъти по-често се наблюдава в сравнение с женския. Най-често се

### INTRODUCTION

Pericardial defects are rare disorders. They are divided into partial or complete absence of the pericardium, pericardial cyst. The congenital absence of the pericardium is reported in less than 1 to 10 000 patients [1]. The true prevalence may be underestimated as most patients are asymptomatic, and the diagnosis is difficult. The disease is predisposed to males, with a male to female ratio 3:1. Complete left-sided defects are most common with a reported prevalence of a 70% of all pericardial

среща частична липса с лява локализация – около 70% от диагностицираните случаи, съответно с ясна локализация на дефекта – 17% и тотална – 9% [2]. Перикардните кисти са още по-редки клинични находки – 1 на 100 000 пациенти. Представяват медустинална маса – дивертикули или кистозни формации. Рядко могат да бъдат съпътстващи образувания към Автозомно доминантна поликистозна бъбречна болест [3, 4].

### ЕМБРИОЛОГИЯ

Перикардът е съставен от аваскуларна външна фиброзна обвивка и вътрешна серозна съставена от мезотелни клетки. Сърцето инвагинира серозния слой, растежки образува непрекъснати висцерални и париетални слоеве: висцерален, който обгражда непосредствено сърцето, и париетален слой, заобикалящ външния фиброзен перикард. Потенциалното пространство между висцералния и париеталния слой се запълва с течност, която намалява триенето при сърдечната контракция. В допълнение, перикардът обхваща и белодробния артериален ствол, проксималната възходяща аорта и части от левите белодробни вени, като предпазва тези структури от патологични процеси [5]. В края на 4-ата ембрионална седмица плевроперикардните гънки се развиват в медустинална посока като до края на 5-ата гестационна седмица формират две отделни кухини (фиг. 1) [6].

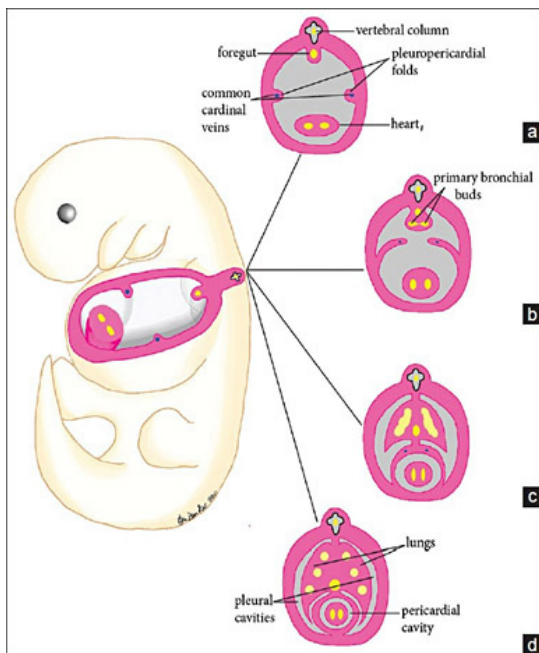
Причина за вродените дефекти на перикарда обикновено се приема патология в процеса на развитие на плевроперикардната мембрана. Съответно има няколко теории: една от тях предполага, че сърцето се уголемява преди въпросното плевроперикардно затваряне – налице е дефект. Друга теория гласи, че самата мембрана не може да издържи на разтягането под натиска на растящото сърце и отново се позитивира дефект. Трета теория за неуспеха в развитието на перикардната мембрана е преждевременна атрофия на кардиналните вени (канал на Кювие), кръвоснабдяващи плевроперикардните гънки [5].

defects. Complete bilateral absence of the pericardium accounts for 9%, and right-sided defects comprise 17% of all defects [2]. Pericardial cysts are even rarer clinical findings-1 in 100 000 patients. They represent mediastinal mass – diverticula or cystic formations. Rarely, concomitant lesions may be associated with autosomal dominant polycystic kidney disease [3, 4].

### EMBRYOLOGY

The pericardium is composed of an avascular outer fibrous and inner serous layers of mesothelial cells. The heart invaginates the serous layer, growing to form continuous visceral and parietal layers: visceral, which surrounds the heart, and parietal layer, which surrounds the external fibrous pericardium. The potential space between the visceral and parietal layers is filled with fluid, which reduces friction during heart contraction. In addition, the pericardium encases the pulmonary arterial trunk, the proximal ascending aorta and parts of the left pulmonary veins, protecting these structures from pathological processes [5]. At the end of the 4th week of embryo development, pleuropericardial folds develop and grow medially toward the midline. By the end of the 5th week, the pleuropericardial folds fuse, partitioning the thorax and two partially formed pleural cavities (Fig. 1) [6].

The cause of congenital defects of the pericardium is usually considered to be a pathology in the development of the pleuropericardial membrane. Accordingly, there are several theories: one suggests that the heart enlarges before the pleuropericardial closure – so there is a defect. Another theory is that the membrane itself cannot withstand stretching under the pressure of the growing heart, and the defect is positive again. A third theory is connected with failure in the development of the pericardial membrane because of premature atrophy of the cardinal veins (Cuvier's canal), supplying blood to the pleuropericardial folds [5].



**Фиг. 1.** Илюстрация на нормалното развитие на перикарда от четвъртата до шестата гестационна седмица. (а) През 4-ата гестационна седмица се развиват странично разположените плевроперикардни гънки. (б) През 5-та гестационна седмица плевроперикардиалните гънки растат към средната линия, докато коренът на всяка гънка мигрира вентрално. (с) В края на 5-ата седмица плевроперикардиалните гънки се сливат, разделяйки гръдната кухина на перикардна кухина и две частично оформени плеврални кухини. (д) Белите дробове продължават да се простират отпред към предната част на сърцето doi: 10.4103/2156-7514.152338

**Fig. 1.** Illustration of normal pericardial development from the fourth to sixth week of gestation. (a) At 4 weeks of gestation, the laterally positioned pleuropericardial folds are developed. (b) During the 5th week of gestation, the pleuropericardial folds grow toward the midline while the root of each fold migrates ventrally. (c) At the end of the 5th week, the pleuropericardial folds fuse, partitioning the thoracic cavity into a pericardial cavity and two partially formed pleural cavities. Note that union of the pleuropericardial folds and the root of the lungs also occurs during this time. (d) The lungs continue to extend anteriorly to the front of the heart. doi: 10.4103/2156-7514.152338

## ПЕРИКАРДНИ КИСТИ

Перикардните кисти са редки (1 на 100 000 пациенти), доброкачествени образувания, с флуидно съдържание, обикновено се локализируют около десния костодиафрагмален ъгъл. Представяват около 6-7% от медиастиналните кисти. Свързани са с патология по време на сливането на феталните лакуни в перикарден целом [7, 8]. Първите диагностицирани случаи датират от 1940 г. Обикновено клиничната изява е налице около 30-те, 40-те години от живота на пациента. В повечето случаи са унилокуларни, тънкостенни, изпълнени с флуидна течност и са случайна находка по време на образни изследвания [9]. Повече от 50% от перикардните кисти са асимптомни и се откриват случайно, въпреки че други имат различни симптоми при проява. Диспнея, болка в гърдите, упорита кашлица, хемоптиза, треска и пневмоторакс са редки симптоми и се класифицират като спешни, ако се появят. Могат да се проявят със симптоматика от съседни органи, асоциирани при компресивен синдром [10]. В литературата са известни клинични случаи с усложнения от руптура на кистата, ерозия в близкостояща структура, компресия на горна празна вена, сърдечна тампонада, предсърдно мъждене и

## PERICARD CYSTS

Pericardial cysts are rare (1 in 100 000 patients), benign, filled with fluid, usually located around the right costodiaphragmatic angle. They represent about 6-7% of mediastinal cysts. They are caused by the failure of fetal lacunae to coalesce into the pericardial coelom [7, 8]. The first diagnosed cases date from 1940s. Usually the clinical manifestation is presented around the 30s, 40s of the patient's life. In most cases, they are unilocular, thin-walled, filled with fluid and are an incidental finding during clinical examination [9]. More than 50% of pericardial cysts are asymptomatic and discovered incidentally, despite others having various symptoms at presentation. Dyspnoea, chest pain, persistent cough, haemoptysis, fever and pneumothorax are rare symptoms and are classified as urgent if they occur. They occasionally present with symptoms related to compression of adjacent structures [10]. Clinical cases with complications of cyst rupture, proximal erosion, superior vena cava compression, cardiac tamponade, atrial fibrillation, and even sudden death have



дори внезапна смърт. Понякога могат да бъдат допълнение към аутозомно доминантна бъбречна поликистоза, съответно с перикадно засягане [11]. За оценка и откриване на перикардни кисти най-често се използват рентгенографско изследване, ехокардиография, компютърна томография и магнитен резонанс. Отбелязва се, че резултатите от ехокардиографията трябва да бъдат потвърдени чрез компютърна томография и ядрено-магнитен резонанс. Независимо от това, диференцирането на злокачествените тумори от незлокачествените пълни с течност кисти при пациенти с перикардна аномалия всъщност е задача с голяма трудност и следователно изисква сериозна прецизност. Пренатална диагностика на перикардна киста е възможна около 14 гестационна седмица. Повечето медицински експерти препоръчват хирургично отстраняване на кистата при симптоматични пациенти. Съответно консервативно лечение при асимптоматични. Вариант е видеоасистирана торакална хирургия. Тъй като торакоскопската резекция на перикардни кисти намалява хирургичната травма и следоперативната болка, съкращава периода на възстановяване, и осигурява по-желани от медицинска гледна точка резултати, това е доста добро алтернативно решение вместо отворена хирургична резекция. Перкутанната аспирация на съдържанието на киста е друг алтернативен метод на хирургична резекция на перикардни кисти при симптоматични пациенти [12].

### ВРОДЕНА ЛИПСА НА ПЕРИКАРД

Вродената липса на перикард е изключително рядка клинична находка. Понякога състоянието може да имитира остър коронарен синдром, сърдечна аневризма, тумори на белия гроб, митрални патологии, идиопатична дилатация на белодробна артерия, лимфаденопатия [2]. Въпреки че пациентите с вродена липса на перикарда обикновено имат изолирани дефекти, почти 30% от тези пациенти имат други вродени сърдечно-съдови или белодробни аномалии. Тези пациенти могат да имат и други синдроми като синдром на VATER (дефекти на прешлените, анална атрезия, тра-

been reported in the literature. They can sometimes be connected with an autosomal dominant renal polycystosis, respectively with pericardial involvement [11]. To evaluate and detect pericardial cysts, radiographic examination (plane chest radiograph), echocardiography, computerized tomography, and magnetic resonance imaging are most frequently used. It is noted that the results of echocardiography must be confirmed by computed tomography and magnetic resonance imaging. Nevertheless, differentiating malignancies from nonmalignant fluid-filled cysts in patients with a pericardial anomaly is actually a task of great difficulty and, therefore, requires serious precision. Prenatal diagnosis of pericardial cyst is possible around 14 weeks of gestation. Most medical experts recommend surgical removal of the cyst in symptomatic patients. Respectively – conservative treatment in asymptomatic. An option is video-assisted thoracic surgery. Because thoracoscopic resection of pericardial cysts reduces surgical trauma and postoperative pain, shortens the recovery period, and provides more medically desirable results, this is a fairly good alternative instead of open surgical resection. Percutaneous aspiration of cyst contents is another alternative method of surgical resection of pericardial cysts in symptomatic patients [12].

### CONGENITAL ABSENCE OF THE PERICARDIUM

Congenital absence of the pericardium is an extremely rare to be seen in the clinical practice. Occasionally the condition can mimic other diseases such as acute coronary syndromes, lung tumors, mitral regurgitation, idiopathic pulmonary artery dilatation, lymphadenopathy [2]. Although patients with congenital pericardial disease usually have isolated defects, almost 30% of these patients have other congenital cardiovascular or pulmonary abnormalities. These patients may have syndromes such as VATER syndrome (vertebral defects, anal atresia, tracheo-

хеоезофагеална фистула и радиална и бъбречна дисплазия), синдром на Марфан [13] и синдром на Pallister-Killian [14] (тетразомия 12p) – характеризира се с умствена изостаналост, хипо- или хиперпигментация, лицеви аномалии. Може да се наблюдават и *pectus excavatum*, диафрагмална херния.

В повечето случаи пациентите са асимптомни. В някои случаи може да се позитивира гръдна болка, диспнея, замаяност, тахикардични епизоди [15]. ЕКГ промените обикновено също са неспецифични – отклонена вдясно сърдечна ос, непълнен десен бегрен блок, брадикардия при вагална стимулация. Ехокардиографското изследване ни насочва към допълнителни изследвания като скенер или ядреномагнитен резонанс. Възможно е установяване на парадоксално систолно движение на септума, увеличени размери на леви и десни кухини, асоциация с други дефекти, като трикуспидална и пулмонална регургитация, аномалии в позициите на различните клапи [15]. Златен стандарт за диагноза са остава ядрено-магнитния резонанс, поради много добра разделителна способност, с възможност за визуализиране на съчетани аномалии. Както КТ, така и ЯМР могат да разграничат частични или пълни дефекти, както и херниране на сърцето през дефектите, наличие на белодробна тъкан между главната белодробна артерия и аортата [16].

## ПЪЛНА ЛИПСА НА ПЕРИКАРД

Пълната липса на перикард е най-добрият вариант, тъй като най-рядко води до усложнения. Обикновено клиничната картина на пациентите е свързана с атипична гръдна болка, тъй като липсва перикардна защита и свободното движение на сърцето е компрометирано от липсата на перикардна течност [2, 17]. Сърцето се измества апикално, може да се позитивира систолен шум на изтласкване вляво парастернално, създаден от турбулентност на движещата се кръв при необичайна сърдечна кинетика [2]. От ЕКГ изследването може да се визуализира забавена прогресия на R-зъбец, непълнен десен бегрен блок. Възможна е и промяна в P и QRS морфоло-

gical). Fistula and radial and renal dysplasia), Marfan syndrome [13] and Pallister-Killian syndrome [14] (tetrasomy 12p) – characterized by mental retardation, hypo or hyperpigmentation, facial abnormalities. *Pectus excavatum*, a diaphragmatic hernia, may also be seen.

Congenital absence of the pericardium is usually asymptomatic. However, it can be detected with various clinical manifestations like chest pain, dyspnea, tachycardia [15]. ECG changes are usually also non-specific but typical findings include right-axis deviation with incomplete right bundle branch block and bradycardia from vagal stimulation. Echocardiography examines us for additional tests such as a scanner or magnetic resonance imaging. It is possible to establish a paradoxical systolic movement of the septum, increased size of the left and right cavities, association with other defects such as tricuspid and pulmonary regurgitation, abnormalities in the positions of the various valves [15]. The gold standard for diagnosis remains magnetic resonance imaging due to its very good resolution, with the possibility of visualizing combined anomalies. Both CT and MRI can distinguish partial or complete defects, as well as hernia of the heart through the defects, the presence of lung tissue between the main pulmonary artery and the aorta [16].

## COMPLETE ABSENCE OF THE PERICARDIUM

The complete absence of the pericardium is the least likely to cause complications. Usually the clinical picture of patients is associated with symptoms like atypical chest pain, connected with lack of pericardial cushioning, and undue torsion or strain on the great vessels as without a pericardium, they serve as the only anchor for the heart [2, 17]. An apical heart displacement of the point of maximal intensity may be noted on physical exam. In some cases a systolic ejection murmur at the left sternal border is reported which is thought to be due to turbulence set-up by an unusually mobile heart [2]. Delayed progression of R-wave, incomplete right femoral block can be visualized by ECG examination. A change in P and QRS



гията, гължаща се на повишената мобилност и патологична сърдечна позиция [18].

Рентгенографското изследване следва да ни насочи към диагнозата, посредством някои особености: при пълно отсъствие на ляв перикард съответно е налице изместване наляво и назад на сърдечния силует, удължава се сърдечната граница (знак на Снупи) (фиг. 2), липса на ясна сърдечна граница и наличие на белодробна тъкан между пулмоналната артерия и аортата [19].

Посредством ехокардиографското изследване веднага прави впечатление, че не се визуализират нормалните сърдечни находки от различните ехо-позиции. От парастернална позиция по дългата ос се вижда голяма част от десните кухини, поради ляво сърдечно изместване, което съответно може да доведе до погрешно диагностициране на деснокамерна дилатация. От апикална 4-кухинна позиция се визуализира „луковична“ [19] лява камера с елонгирани предсърдия, поради липса на ограничаващ перикард. Сърцето като цяло може да се определи с капковидообразна форма. При провеждане на Стрейн изследване не се откриват абнормалитети, което показва, че липсата на перикард не оказва влияние върху регионалната систолна функция [20, 21, 22].

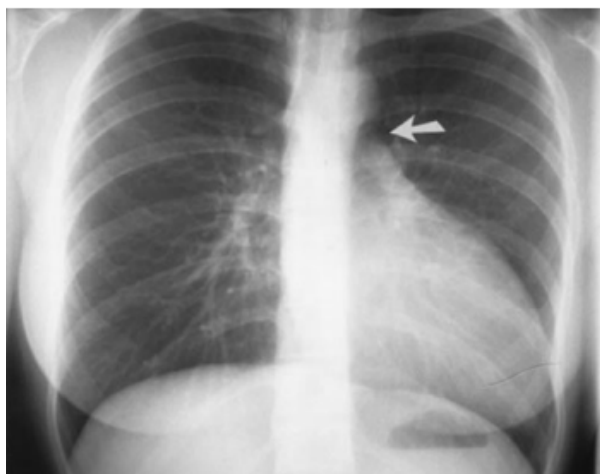
Компютърната томография е основен диагностичен метод. Интерпозицията на белодробна тъкан между пулмоналната артерия и аортата е специфичен диагностичен маркер за

morphology is also possible due to increased mobility and pathological cardiac position [18].

Chest radiographs have more specific findings that can alert the physician to consider the diagnosis of the absence of the pericardium. Patients with complete absence of the left pericardium will have a leftward and posterior shift of the cardiac silhouette, straightening and elongated left heart border (Snoopy sign), loss of the right heart border and the presence of lung tissue between the pulmonary artery and the aorta (Figure 2) [19].

One of the first findings appreciated on echocardiography in patients with the complete absence of the pericardium is that the standard views may not apply. From the parasternal position along the long axis, a large part of the right cavities can be seen due to left cardiac displacement, which can lead to misdiagnosis of right ventricular dilatation. The typical findings with the complete absence of the pericardium are a bulbous left ventricle, a "teardrop" [19] shape of the heart, and elongated atria in the apical four-chamber view. However, longitudinal, radial, and circumferential strain and strain rates showed no significant abnormalities in patients with pericardial. This directs us to the conclusion that the absence of the pericardium does not impact regional left ventricular myocardial function [20, 21, 22].

Computed tomography is a basic diagnostic method. Interposition of lung tissue between the pulmonary artery and the aorta is a specific diagnostic marker for a complete left-sided defect. Excessive left posi-



**Фиг. 2.** Рентгенография на гръден кош на пациент с пълна липса на перикард. Позитивира се ексцесивна лява сърдечна позиция, загуба на дясна сърдечна граница, наличие на белодробна тъкан между главната белодробна артерия и аортата (стрелката). Препечатано от *Annals of Thoracic Surgery*, Volume 69, Gatzoulis MA, Munk MD, Merchant N, Van Arsdell GS, McCrindle BW, Webb GD, Isolated congenital absence of the pericardium: clinical presentation, diagnosis, and management, 1209-15, 2000

**Fig. 2.** Characteristic posteroanterior radiograph from a patient with the complete congenital absence of left pericardium. It can be seen marked levoposition of the cardiac silhouette, loss of right heart border, prominent main pulmonary artery, with borderline irregularities of the upper left heart border, and a 'tongue' of lung issue interposing between the main pulmonary artery and aorta (arrow). Reprinted from *Annals of Thoracic Surgery*, Volume 69,

Gatzoulis MA, Munk MD, Merchant N, Van Arsdell GS, McCrindle BW, Webb GD, Isolated congenital absence of the pericardium: clinical presentation, diagnosis, and management, 1209 – 15, 2000

пълнен левостранен дефект. Ексцесивна лява позиция се наблюдава обикновено при пълна липса на перикард. От ядреномагнитния резонанс се отбелязва ляво проминирание на лявото предсърдие, съответно лява ротация на сърцето и назад [23].

Обикновено не е необходимо лечение, известно е, че пациенти с пълна липса на перикард имат нормална систолна функция. Някои автори предполагат повишен риск за аортна дисекция тип А, поради повишена сърдечна мобилност и позиционно изместване [2, 22].

### ЧАСТИЧНА ЛИПСА НА ЛЯВ ПЕРИКАРД

При парциална липса на перикард вероятността да има симптоматика е значително по-голяма. Клиничните прояви могат да бъдат атипична пароксизмална гръдна болка, непровокирана от физическо усилие. Левият канал на Кювие нормално атрофира и при възрастни се манифестира като коронарния синус. Предполага се, че тези дефекти се дължат на преждевременно атрофиране на дуктуса и „недохранване“ на лявата плевроперикардна мембрана, от където като последствие е непълното образуване на перикард [24, 25]. При този тип патология има повишен риск от херниране на сърдечни структури: ляво предсърдие, лява камера, което може да доведе до странгулация и некроза на сърдечни структури. Характерна клинична находка е трепопнея – позитивиране на диспнея при заемане на легнало положение откъм лява странична позиция [26, 27].

Рентгенографското изследване показва изпъкналост на лява сърдечна граница, проминирание на лява белодробна артерия, херниране на придатък от лява сърдечна половина. Забелязва се изместена сърдечна сянка. Възможно е херниране на ляво предсърдие, което се визуализира и на ехокардиографското изследване като аневризма. Визуализира се и парадоксално движение на септума. В ляво странично положение могат да проминират сърдечните кухини, докато вгледно това не е възможно поради наличие на перикардна обвивка. Компютърната томография и

tion is usually observed in the complete absence of the pericardium. Magnetic resonance imaging shows left perforation of the left atrium, respectively left rotation of the heart and back [23].

For patients with complete bilateral or complete left-sided absence of the pericardium, no treatment is indicated. Studies of cardiac function have shown that patients with the complete absence of pericardium have similar ejection fractions to control. Although, some authors suggest that the cardiac displacement and increased mobility impose an increased risk for traumatic type A aortic dissection [2, 22].

### PARTIAL LEFT-SIDED DEFECTS

When there is a partial absence of the pericardium, it is more likely to have clinical symptoms. Clinical manifestations may be atypical paroxysmal chest pain unprovoked by exercise. The left duct of Cuvier normally atrophies and in the adult is only represented by the coronary sinus. Thus, it is proposed that left sided defects are due to premature obliteration of the embryonic left duct of Cuvier. This leads to malnourishment of the left pleuropericardial membrane and incomplete formation of the parietal pericardium [24, 25]. A subgroup of partial defects, foramen-type defects, increase the risk for herniation of the left atrial appendage, the entire left atrium, or both ventricles leading to cardiac strangulation or compression of coronary vessels. Trepopnea (the presence of dyspnoea when lying on one side) is a unique finding that can be seen in patients with partial defects. Symptoms may be worse in the left lateral position [26, 27].

On chest radiography, a bulge of the left upper heart border or prominent pulmonary artery may be noted. Left atrial hernia is possible, which is also visualized on echocardiography as an aneurysm. Occasionally, chambers of the heart may herniate when patients are in left lateral decubitus position but not when in right lateral decubitus position because of the intact right-sided pericardium. This can be seen as paradoxical septal motion on echocardiography.

ядрено-магнитния резонанс са основен диагностичен избор [17, 28, 29].

При пациенти с остра гръдна болка може да се позитивира ST-елевация на електрокардиографското изследване. Сърдечната катетеризация в тези случаи ще покаже липса на хемодинамично значими коронарни стенози, последвани от изкривяване и компресиране на артериите от перикардния ръб [17].

На хирургично лечение подлежат симптомни пациенти. Възможностите са поставяне на „patch“ за затваряне на дефекта, разширяване на дефекта, за да се предотврати възможност за херниране, перикардиоектомия или перикардиопластика. При херниране придатъкът се изрязва и дефектът се зашива. Асимптомните пациенти на подлежат на хирургично лечение, необходимо е периодично лекарско наблюдение [28, 30].

### ЛИПСА НА ДЕСЕН ПЕРИКАРД

Обикновено пациентите с десностранна липса на перикард са асимптомни. Симптом

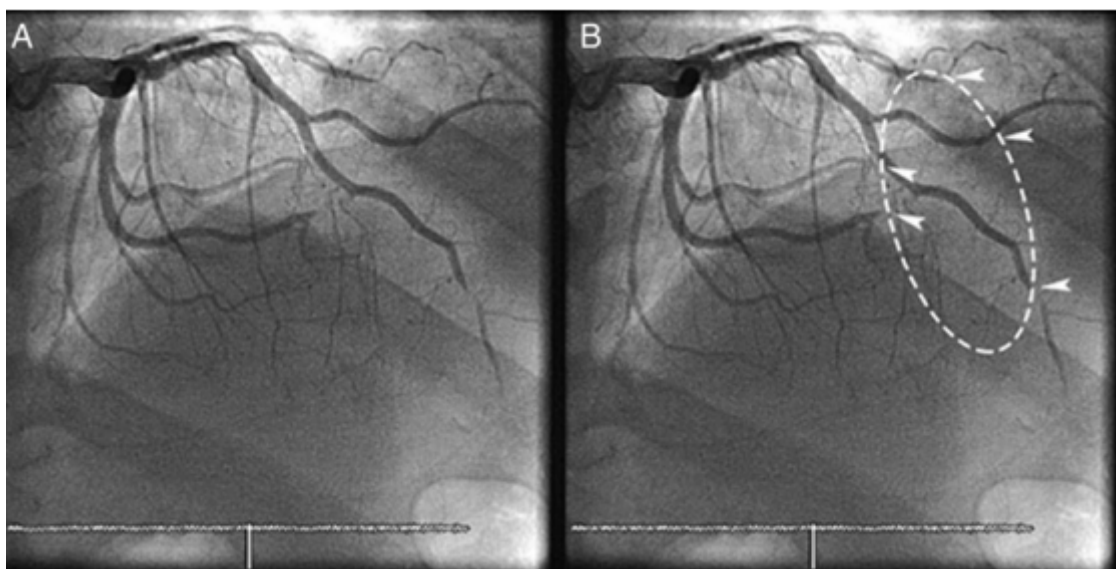
Computed tomography and magnetic resonance imaging are the main diagnostic choices [17, 28, 29].

In patients with partial defects and acute chest pain, ST-segment elevation may be seen on electrocardiography. Cardiac catheterization in these cases will show the absence of hemodynamically significant coronary stenosis, followed by an abrupt focal kink or angulation in the arteries which is secondary to external compression of coronary arteries by the pericardial rim [17].

Symptomatic patients with partial defects and cardiac chamber herniation should undergo surgery. Treatment options include patch closure of the defect, enlargement of defect, pericardiectomy, or pericardioplasty. In cases of herniation of the left atrial appendage, the appendage can be excised and the pericardial defect can be closed with a patch. Asymptomatic patients are not subject to surgical treatment, periodic medical supervision is required [28, 30].

### PARTIAL RIGHT-SIDED DEFECTS

Generally, individuals with pericardial absence are asymptomatic. Symptoms may be reproduced by her-



**Фиг. 3.** Лява сърдечна катетеризация, показваща коронарни стенози на LAD и нейните клонове. Елипсата, изобразена на картина B, показва външна или вътрешна компресия на артериите. (Wilson SR, Kronzon I, Machnicki SC, Ruiz CE. A constrained heart: a case of sudden onset unrelenting chest pain. *Circulation* 2014;130:1626.)

**Fig. 3.** Cardiac left heart catheterization showing marked stenosis (A, arrows in B) of the left anterior descending artery, diagonal arteries, and obtuse marginal arteries. The coronary arteries are otherwise of normal caliber and appearance. An ellipse (B) has been created demonstrating the appearance of what appeared to be either intrinsic or extrinsic compression of the coronary arteries. (Wilson SR, Kronzon I, Machnicki SC, Ruiz CE. A constrained heart: a case of sudden onset unrelenting chest pain. *Circulation* 2014;130:1626)

могат да се възпроизведат при херниране на сърдечни структури и странгулация. Най-често пациентите съобщават за пароксизмална болка без физическа стимулация [19, 31]. Симптоми като диспнея или реализиране на синкоп могат да бъдат свързани с компресия на големите съдове, плевроперикардни сраствания. Ехокардиографското изследване ни насочва към диагнозата – аномална сърдечна позиция, възможно е да се визуализират и други сърдечни аномалии, дискинетика на сърдечните структури.

Рентгенологичното изследване манифестира значителна промяна в нормалния сърдечен силует. При липса на горна част от десния перикард белогробен паренхим се интерпонира между дясна пулмонална артерия и аортата, проява на характерно проминирание на дясна пулмонална артерия (фиг. 3 а, б). При липса на голем десен перикард – съответно вмъкнатата белогробна тъкан създава просветлявания между дясна сърдечна граница и дясна хемидиафрагма. При наличие на херниране-съответно имаме локализирана изпъкналост на сърдечната сянка [6, 32, 33].

Компютърната томография диагностицира наличие на заболяването. Визуализират се херниране на десни сърдечни структури, изглеждащи като придатък (фиг. 5). Забелязва се интерпонирана белогробна тъкан, която преминава през дефекта, с позитивиране на ретроартна аерация [31, 33].

И тук ядреномагнитния резонанс си остава „златен стандарт“ за поставяне на диагнозата. Може да се позитивира перикардна липса, визуализиране се отсъствие на преаортна перикардна вдлъбнатина. При част от пациентите се демонстрират големи вариабилности между стойности на систолен и диастолен обем. При 30% от случаите е налице съчетание с други аномалии като междупредсърден дефект, бicuspidна аортна клапа, тетралогия на Fallot [25, 31].

При прояви на херниране и странгулация е необходимо да се пристъпи към оперативна намеса – освобождаване на съдържимото и перикардиопластика. Контраиндикирано е профилактична перикардиопластика при асимптоматични пациенти.

ниation of cardiac structures and strangulation. Paroxysmal non-exertional chest pain is the most commonly described symptom [19, 31]. In addition other symptoms such as dyspnea and syncope may be related to compression of great vessels, traction on pleuropericardial adhesions. Echocardiographic examination directs us to the diagnosis - abnormal cardiac position, it is possible to visualize other cardiac abnormalities, dyskinesics of cardiac structures.

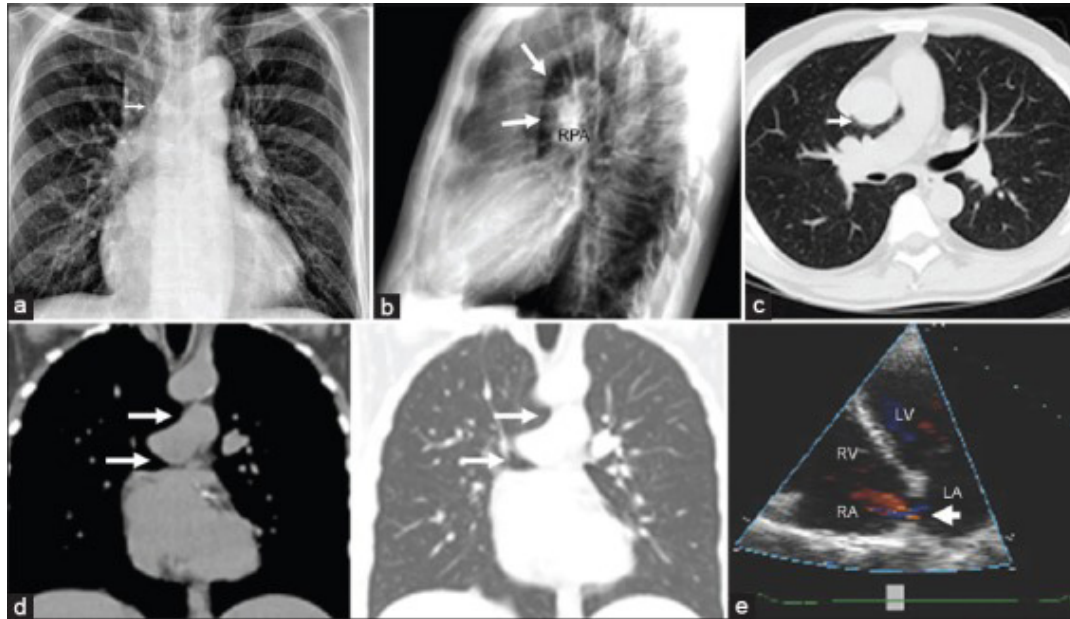
Right-sided pericardial defects may manifest radiographically as characteristic cardiac silhouette abnormalities due to herniation of pulmonary and cardiovascular structures through the defect. The interposed lung between the right pulmonary artery and the aorta produces a relative lucency with right pulmonary artery margin prominence, when there is an absence of the superior right pericardium (Fig. 3 a, b). If the inferior aspect of the right pericardium is absent the inserted lung tissue creates enlightenment between the right heart border and the right hemidiaphragm. In the presence of herniation, respectively, we have a localized protrusion of the heart shadow [6, 32, 33].

Computed tomography diagnoses the presence of the disease. It includes visualizing herniation of right heart structures, such as the right atrial appendage (Fig. 5), through a defect in the pericardium. Interposed lung tissue is observed, which passes through the defect, with positivity of retroart aeration [31, 33].

Cardiac magnetic resonance imaging (CMR) is becoming the modality of choice for establishing congenital pericardial absence. CMR can demonstrate pericardial defects by the absence of the preaortic pericardial recess or the pericardium itself. Functional CMR can demonstrate excessive cardiac displacement, exaggerated cardiac volume differences between diastole and systole. In 30% of cases there is a combination of other abnormalities such as atrial defect, bicuspid aortic valve, tetralogy of Fallot [25, 31].

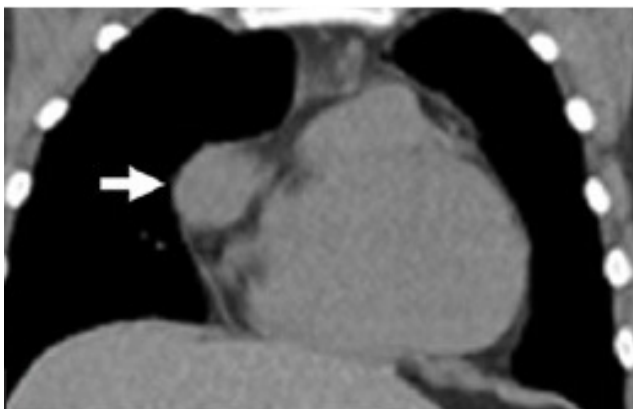
In case of manifestations of herniation and strangulation, it is necessary to proceed to surgical intervention – release of the contents and pericardioplasty. The role of prophylactic surgical repair of incidentally detected defects in asymptomatic individuals remains controversial.





**Фиг. 4.** 77-годишен мъж с диспнея. (А) Рентгенографията на гръден кош разкрива малко по-хоризонтална възходяща аорта поради частична херния на възходящата гръдна аорта през перикарден дефект (стрелка). (b) Профилната рентгенова снимка показва необичайно засенчване между възходящата аорта и дясната белодробна артерия (стрелки), което води до необичайно плътно изглеждаща и изпъкнала дясна белодробна артерия (RPA). (c) Трансаксиално СТ изображение с белодробен прозорец потвърждава тази просветленост, която представлява белия дроб, разположен между аортата и белодробната артерия през частично отсъстващ десен перикард (стрелка), произвеждайки характерния знак за „ретроаортна аерация“. (d) Скенер изображения показват въздух, навлизаш както под аортата, така и под белодробната артерия (стрелки). Десният бял дроб наподобява главата и тялото на делфин с отворена уста. (e) Отсъствие на десен перикард често е свързано със съчетани аномалии – ехокардиографско изследване показва междупредсърден дефект с шънтиране отляво надясно (doi: 10.4103/2156-7514.152338)

**Fig. 4.** 77-year-old man with dyspnea. (a) PA chest radiograph reveals a slightly more horizontal ascending aorta due to partial herniation of the ascending thoracic aorta through a pericardial defect (arrow). (b) Lateral radiograph demonstrates abnormal lucency between the ascending aorta and the right pulmonary artery (arrows) resulting in an unusually dense-appearing and prominent right pulmonary artery (RPA). (c) Transaxial CT imaging with lung window confirms this lucency which represents the lung interposed between the aorta and the pulmonary artery through a partially absent right pericardium (arrow), producing the characteristic “retroaortic air” sign. (d) Coronal reformatted images with soft tissue and lung windows demonstrate air insinuating beneath both the aorta and the pulmonary artery (arrows). The right lung resembles the head and body of an open-mouthed dolphin. (e) Right pericardial absence has been associated with other congenital cardiac defects. Echocardiography demonstrates a secundum type atrial septal defect with left to right shunting (arrow). (doi: 10.4103/2156-7514.152338)



**Фиг. 5.** СТ изображение показващо как част от дясно предсърдие промина през перикардният дефект. (doi: 10.4103/2156-7514.152338).

**Fig. 5.** CT image showing how part of the right atrium passes through the pericardial defect. (doi: 10.4103/2156-7514.152338)



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вродените заболявания на перикардна са рядка клинична находка. В повечето случаи пациентите са асимптомни или с прояви на атипична гръдна болка. Неспецифични ехокардиографски и рентгенографски образи трябва да ни насочат да мислим в покосока сърдечна аномалия. Компютърната томография и ядрено-магнитния резонанс си остават диагностичен еквивалент. На оперативно лечение подлежат единствено симптомни пациенти или при наличие на някое от горепосочените възможни усложнения.

## CONCLUSION

Congenital pericardial diseases are a rare clinical finding. In most cases, patients are asymptomatic or with atypical chest pain. Nonspecific echocardiographic and radiographic images should direct us to think in oblique cardiac abnormality. Computed tomography and magnetic resonance imaging remain the diagnostic equivalent. Only symptomatic patients or in the presence of any of the above possible complications are subject to surgical treatment.

## БИБЛИОГРАФИЯ / REFERENCES

1. Yamano T, Sawada T, Sakamoto K et al. Magnetic resonance imaging differentiated partial from complete absence of the left pericardium in a case of leftward displacement of the heart. *Circ J* 2004;68:385-8.
2. Nasser WK. Congenital diseases of the pericardium. *Cardiovasc Clin* 1976;7:271-86.
3. Gouriet F, Levy PY, Casalta JP et al. Etiology of pericarditis in a prospective cohort of 1162 cases. *Am J Med* 2015;128:784.e1-784.e8.
4. Psychidis-Papakyritsis P, de Roos A, Kroft LJM. Functional MRI of congenital absence of the pericardium. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:W312-W314.
5. Rienmüller R, Gröll R, Lipton MJ. CT and MR imaging of pericardial disease. *Radiol Clin North Am.* 2004;42:587-601.
6. Miller DL, Katz NM, Kulkarni PK, Green CE. Right congenital pericardial defects. *Am Heart J.* 1993;126:1235-8.
7. Jabr F.I., Skeik N. Pericardial Cyst. *Intern. Med.* 2010;49:805–806. doi: 10.2169/internalmedicine.49.3318.
8. Mwita J.C., Chipeta P., Mutagaywa R., Rugwizangoga B., Ussiri E. Pericardial cyst with right ventricular compression. *Pan Afr. Med. J.* 2012;12:60.
9. Antonini-Canterin F., Piazza R., Ascione L., Pavan D., Nicolosi G.L. Value of Transesophageal Echocardiography in the Diagnosis of Compressive, Atypically Located Pericardial Cysts. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2002;15:192–194. doi: 10.1067/mje.2002.117537.
10. Matono R., Shoji F., Yano T., Maehara Y. Case report – Thoracic non-oncologic, surgical resection of a giant pericardial cyst showing a rapidly growing feature. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2010;10:1056–1058. doi: 10.1510/icvts.2009.231456.
11. LeWinter MM, Samer K. Pericardial diseases. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* 2. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p1656.
12. Tanoue Y., Fujita S., Kanaya Y., Tominaga R. Acute Cardiac Tamponade Due to a Bleeding Pericardial Cyst in a 3-Year-Old Child. *Ann. Thorac. Surg.* 2007;84:282–284. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.01.058.
13. Lu C, Ridker PM. Echocardiographic diagnosis of congenital absence of the pericardium in a patient with VATER association defects. *Clin Cardiol.* 1994;17:503-504.
14. Zakowski MF, Wright Y, Ricci A., Jr Pericardial agenesis and focal aplasia cutis in tetrasomy 12p (Pallister-Killian syndrome) *Am J Med Genet.* 1992;42:323-325.
15. Centola M, Longo M, De Marco F, Cremonesi G, Marconi M, Danzi GB. Does echocardiography play a role in the clinical diagnosis of congenital absence of pericardium? A case presentation and a systematic review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2009;10:687-692.
16. Cuccuini M, Lisi F, Consoli A, Mancini S, Bellino V, Galanti G et al. Congenital defects of pericardium: case reports and review of literature. *Ital J Anat Embryol* 2013;118: 136-50.

17. Wilson SR, Kronzon I, Machnicki SC, Ruiz CE. A constrained heart: a case of sudden onset unrelenting chest pain. *Circulation* 2014;130:1625-31.
18. Tubbs OS, Yacoub MH. Congenital pericardial defects. *Thorax* 1968;23:598-607.
19. Abbas AE, Appleton CP, Liu PT, Sweeney JP. Congenital absence of the pericardium: case presentation and review of literature. *Int J Cardiol* 2005;98:21-5.
20. Yared K, Baggish AL, Picard MH, Hoffmann U, Hung J. Multimodality imaging of pericardial diseases. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:650-60.
21. Connolly HM, Click RL, Schattenberg TT, Seward JB, Tajik AJ. Congenital absence of the pericardium: echocardiography as a diagnostic tool. *J Am Soc Echocardiogr* 1995;8: 87-92.
22. Tanaka H, Oishi Y, Mizuguchi Y, Miyoshi H, Ishimoto T, Nagase N et al. Contribution of the pericardium to left ventricular torsion and regional myocardial function in patients with total absence of the left pericardium. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21: 268 –74
23. Santos JLAd, Greguolo C, Junior JFF, Paiva AN, Trad HS, Andrade TTD. Partial congenital absence of pericardium. *Rev Bras Cardiol Invasiva* 2012;20:435-7.
24. Southworth H, Stevenson CS. Congenital defects of the pericardium. *Arch Intern Med* 1938;00:223-40.
25. Bremerich J, Reddy GP, Higgins CB. Magnetic resonance image of cardiac structure. In: Pohost GM, O'Rourke RA, Berman D, Shah PM, eds. *Imaging in Cardiovascular Disease*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p409, 756
26. Gutierrez FR, Shackelford GD, McKnight RC, Levitt RG, Hartmann A. Diagnosis of congenital absence of left pericardium by MR imaging. *J Comput Assist Tomogr* 1985;9: 551-3.
27. Van Son JA, Danielson DG, Schaff HV, Mullany CJ, Julsud PR, Breen JF. Congenital partial and complete absence of the pericardium. *Mayo Clin Proc* 1993;68:743-7.
28. Gatzoulis MA, Munk MD, Merchant N, Van Arsdell GS, McCrindle BW, Webb GD. Isolated congenital absence of the pericardium: clinical presentation, diagnosis, and management. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1209-15.
29. Centola M, Longo M, De Marco F, Cremonesi G, Marconi M, Danzi GB. Does echocardiography play a role in the clinical diagnosis of congenital absence of pericardium? A case presentation and a systematic review. *J Cardiovasc Med* 2009;10: 687-92
30. Robin E, Ganguly SN, Fowler MS. Strangulation of the left atrial appendage through a congenital partial pericardial defect. *Chest* 1975;67:354-5
31. Minocha GK, Falicov RE, Nijensohn E. Partial right-sided congenital pericardial defect with herniation of right atrium and right ventricle. *Chest*. 1979;76:484-6.
32. Egbert DS, Little S. Congenital pericardial deficiency with other anomalies: Report of a case with necropsy findings. *Yale J Biol Med*. 1935;8:19-22.
33. Valenti NT, Spicer MJ, Bramwit DN, Montegut FJ, Jr, Nelson WP. Congenital absence of the right pericardium associated with herniation of the right atrium. *Mil Med*. 1970;135:557-9.

☰ Адрес за кореспонденция:  
Д-р Борислава Нинова  
МБАЛ „Сърце и Мозък“  
ул. Пиер Кюри № 2  
5800 Плевен  
e-mail: byovcheva92@gmail.com

☰ Contact Information:  
Dr. B. Ninova  
„Heart and Brain“ Hospital  
2 Pier Curie Street  
5800 Pleven, Bulgaria  
e-mail: byovcheva92@gmail.com

## НОСИТЕЛСТВО НА АЛЕЛ 4G В ГЕНА (PAI-1) И ВРЪЗКАТА МУ С ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ ПРИ ПАЦИЕНТ НА МЛАДА ВЪЗРАСТ (КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ С ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР)

Ш. Садак<sup>1</sup>, Н. Дочева<sup>1</sup>, Я. Симова<sup>1,2,3,4</sup>, Т. Веков<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>МБАЛ "Сърце и Мозък" – Бургас

<sup>2</sup>МБАЛ "Сърце и Мозък" – Плевен

<sup>3</sup>Медицински университет – Плевен

<sup>4</sup>Български кардиологичен институт

**Резюме.** Тромбофилията е хемостазно заболяване, което се асоциира с прекомерно тромбоемболизъм в артериалното и венозното съдово русло. В зависимост от патогенетичната си причина може да бъде вродено или придобито състояние, или такова с комбинирана или неясна етиология. Представява дисбаланс между коагулационната и фибринолитичната система и води най-често до тромбоемболични усложнения, като венозна тромбоза, белодробен тромбоемболизъм, остър коронарен синдром, исхемичен мозъчен инсулт или необясними спонтанни абортти преди 10-12 гестационна седмица. Инхибиторът на плазминогенния активатор тип-1 (PAI-1) е основният физиологичен инхибитор на активността на фибринолитичната система и повишената му активност води до прекомерно тромбоемболизъм. Алелният полиморфизъм на PAI-1 4G/5G се свързва с нивото на плазмена концентрация на самия PAI-1, като 4G-алелът се оказва независим рисков фактор за остър миокарден инфаркт при млади пациенти, особено в комбинация с рискови фактори като тютюнопушене, артериална хипертония или фамилен анамнез за наследствени сърдечно-съдови заболявания. В настоящата статия представяме клиничен случай на 50-годишна пациентка с известен рисков фактор тютюнопушене, презентираща се с клинични и електрокардиографски данни за остър миокарден инфаркт със ST-елевации на предната стена на лявата камера, при която чрез молекулярно-генетична диагностика на кръвосъсирването се установи алелен полиморфизъм на PAI-1 4G/5G – хомозигот по мутантния алел, доказващ наличието на тромбофилия – неизвестна до момента.

**Ключови думи:** остър миокарден инфаркт в млада възраст, тромбофилия, коагулационна система, фибринолитична система, инхибитор на плазминогенен активатор-1 (PAI-1), алелен полиморфизъм на PAI-1 4G/5G, хомозигот по мутантния алел

## CARRYING THE 4G ALLELE IN THE GENE (PAI-1) AND ITS ASSOCIATION WITH ACUTE CORONARY SYNDROME IN A YOUNG PATIENT (CLINICAL CASE WITH A LITERATURE REVIEW)

Sh. Sadak<sup>1</sup>, N. Docheva<sup>1</sup>, I. Simova<sup>1,2,3,4</sup>, T. Vekov<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>"Heart and Brain" Hospital – Burgas, Bulgaria

<sup>2</sup>"Heart and Brain" Hospital – Plevan, Bulgaria

<sup>3</sup>Medical University, Plevan – Bulgaria

<sup>4</sup>Bulgarian Institute of Cardiology

**Abstract.** Thrombophilia is a haemostatic disease that is associated with excessive thrombosis in the arteries and venous vessels. Depending on its pathogenetic cause, it can be a congenital or acquired condition, or one with a combined and unclear etiology. It represents a disorder of the coagulation and fibrinolytic system, most often leading to thromboembolic complications such as venous thrombosis, pulmonary thromboembolism, acute coronary syndrome, ischemic stroke or unexplained miscarriages whose are 10-12 gestational weeks. The plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) is the main physiological inhibitor of the activity of the fibrinolytic system and its increased activity leads to excessive thrombosis. The allelic polymorphism of PAI-1 4G/5G is associated with the plasma concentration of

PAI-1, with the 4G allele providing to be an independent risk factor for acute myocardial infarction in young patients, especially in those, whose with smoking, hypertension or a family history of hereditary cardiovascular disease. In this article we present a clinical case of a 50-year-old patient with known risk factor of smoking, presenting clinical and electrocardiographic data for acute myocardial infarction with ST-elevations of the anterior left ventricle, in which molecular genetic testing we detected allelic polymorphism of PAI-1 4G/5G homozygote for the mutant allele proving the presence of thrombophilia, unknown before.

**Key words:** acute myocardial infarction in a young patient, thrombophilia, coagulation system, fibrinolytic system, plasminogen activator-1 (PAI-1) inhibitor, allelic polymorphism of PAI-1 4G/5G, mutant allele homozygote

## ВЪВЕДЕНИЕ

Сърдечно-съдовите заболявания са водеща причина за заболяемост и смъртност в целия свят, като от тях острият миокарден инфаркт със ST-елевации (STEMI) е най-честата причина за смърт. Около 9-10% от тези събития се случват при лица под 45-50-годишна възраст, като през последните години тенденцията е броят им да се увеличава. Смята се, че при 20 до 60% от тях в етиопатогенезата на тези съдови инциденти участва генетичен елемент, който обаче често не се търси и остава недоказан [1]. Тромбофилията е полиетиологично заболяване, при което се наблюдава дисбаланс във функцията на фибринолитичната и коагулационната система, водещ до склонност към повишено тромбообразуване и при наличие на други фактори. Тя обикновено е асимптомна, но когато тези коагулуми оклутират съдовия лумен се превръща в животозастрашаващо заболяване. Тромбозата е процес, включващ образуването на съсирек в кръвния поток, и се класифицира, в зависимост от местоположението на тромба. Различавате артериална и венозна тромбоза. Артериалната тромбоза обикновено се появява след ерозия или разкъсване на атеросклеротична плака и чрез тромбоцитно медицирани тромби може да причини исхемични увреждания. Сърдечната исхемия и мозъчният инсулт са най-тежките клинични прояви на атеротромбоза. Исхемията може да възникне бавно от прогресирането на атеросклеротично заболяване (стабилна ангина) или остро в случай на съдова (руптура на атеросклеротична плака) или интракардиална (предсърдно мъждене, механични клапни протези) тромбоемболизация. Ве-

## INTRODUCTION

Cardiovascular disease is the leading cause of morbidity and mortality worldwide, myocardial infarction with ST-elevation (STEMI) being the most common cause of death. About 9-10% of these events occur in people under 45-50 years of age, and in recent years the trend is tend to increase. It is estimated that 20 to 60% of them have a genetic element involved in the etiopathogenesis of these vascular events, therefore it remains unclear due to unproven tests [1].

Thrombophilia is a polyetiological disease in which there is an imbalance in the function of the fibrinolytic and coagulative systems, leading to increased thrombosis and in the presence of other factors. It is usually asymptomatic, but when these coagulums occlude the vascular lumen, it becomes a life-threatening situation. Thrombosis is a process involving the formation of a clot in the bloodstream and is classified according to the location of the thrombus. We distinguish arterial and venous thrombosis. Arterial thrombosis usually occurs after erosion or rupture of atherosclerotic plaque and can cause ischemic damage. Cardiac ischemia and stroke are the most severe clinical manifestation of atherothrombosis. Ischemia may occur slowly from the progression of atherosclerotic disease (stable angina) or acute in the case of vascular (rupture of atherosclerotic plaque) or intracardiac (atrial fibrillation, mechanical valve prostheses) thromboemboli-

нозният тромбоемболизъм (ВТЕ) е най-честото съдово заболяване след остър миокарден инфаркт и инсулт. Представлява се от две основни клинични събития: дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна тромбоемболия (БТЕ). През последните години PAI-1 вече не се разглежда като самостоятелен рисков фактор за венозни тромбози, докато асоциацията му с артериални инциденти все още е предмет на проучвания. При венозна тромбоза PAI-1 е от значение в комбинация с друг генетичен фактор, отговорен за наследствена или придобита тромбофилия, а не толкова самостоятелно [2].

В основата на тромбофилията може да е както повишена функция на факторите на каскадата на кръвосъсирване, така и понижена функция на факторите на фибринолитичната система. Много често тромбофилията е генетично обусловена, но може да бъде и придобито заболяване, причинено от външни събития като травми, хирургични интервенции, бременност, използване на орални контрацептиви, антифосфолипиден синдром, продължително обездвижване и други, или да притежава смесена етиология. Водещи наследствени рискови фактори за тромбофилия са мутация във фактор V (фактор V G1691A на Лайден), протромбин (G20210A), дефицит на естествените антикоагуланти – протеин C, S и антитромбин III [3, 11].

Най-честата наследствена тромбофилия е резултат от единичен нуклеотиден полиморфизъм (single nucleotide polymorphism – SNP), водещ до мутация във фактор V с автосомно-доминантно унаследяване. Втората по честота наследствена тромбофилия е в резултат на мутация в гена на протромбина, който е белтък, участващ в кръвосъсирването. Установено е, че плазмените нива на протромбина са с 30% по-високи при хетерозиготните носители в сравнение с общата популация. Носителите на тази мутация притежават 2-3 пъти по-висок риск от дълбока венозна тромбоза и се свързват с чести случаи на спонтанни аборти. А комбинацията от мутантен ген за протромбин и фактор V на Лайден се асоциира с 10-20 пъти по-висок риск от тромбозни инциденти. Носителството на мутациите се доказва чрез молекулярно-генетични изследвания и се асоциира с повишен риск от рецидив на венозен тромбоемболизъм [3]. В зависимост от патогенетичната

zation. Venous thromboembolism (VTE) is the most common vascular disease after acute myocardial infarction and stroke. It is represented by two main clinical events: deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism. In recent years, PAI-1 is no longer considered a stand-alone risk factor for venous thrombosis, while its association with arterial events is still the subject of research. In venous thrombosis, PAI-1 is important, only in the presence of another hereditary or acquired thrombophilia risk factor [2].

The basis of thrombophilia can be both increased function of coagulation cascade factors and decreased function of fibrinolysis factors. Very often thrombophilia is genetically determined, but it can also be an acquired disease caused by external events such as trauma, surgery, pregnancy, use of oral contraceptives, antiphospholipid syndrome, prolonged immobilization, etc., or have a mixed etiology. Leading inherited risk factors for thrombophilia are mutation in factor V (Leiden's factor V G1691A), prothrombin (G20210A), deficiency of natural anticoagulants protein C, S and antithrombin III [3, 11].

The most common inherited thrombophilia is the result of a single nucleotide polymorphism (SNP) leading to a mutation in factor V with autosomal dominant inheritance. The second most common inherited thrombophilia is the result of a mutation in the prothrombin gene, which is a protein involved in blood clotting. Plasma prothrombin levels were found to be 30% higher in heterozygous carriers compared to the general population. Carriers of this mutation have a 2-3 times higher risk of deep vein thrombosis and are associated with frequent cases of miscarriage. The combination of a mutant prothrombin gene and Leiden's factor V is associated with a 10 to 20 times higher risk of thrombotic events. Carriers of mutations have been demonstrated by molecular genetic studies and are associated with an increased risk of recurrence of venous thromboembolism [3]. Depending



причина тромбофилията се класифицира като наследствено или придобито състояние. На табл. 1 е представена класификация на тромбофилиите, свързани с основните състояния, водещи до това хемостазно нарушение.

Инхибиторът на плазминогенния активатор-1 (PAI-1) принадлежи към групата на сериновите протеазни инхибитори на тъканния плазминоген активатор-1 (tPA1), чиято функция е да активира плазминогена до плазмин и по този начин да способства лизирането на фибриновите коагуланти, получени след кръвосъсирване. Така PAI-1, инхибирайки tPA1, инхибира и фибринолизата и по този начин удължава ефекта на кръвосъсирването. Индивидите с генотип 4G/4G имат приблизително 25% по-високи плазмени нива на PAI-1 в сравнение с индивидите, притежаващи генотип 5G/5G, ето защо и алелът 4G се свързва с по-висок риск от тромбообразуване и инфаркт на миокарда. Алелът 4G е много широко разпространен: глобалната му минимална алелна честота е около 43%, а честотата му сред европейските популации е около 46%. Честотата на генотип

on the pathogenetic cause, thrombophilia is classified as a hereditary or acquired condition. In Table 1 presents a classification of thrombophilias associated with the underlying conditions leading to this hemostasis disorder [4].

The plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) belongs to the group of serine protease inhibitors of tissue plasminogen activator-1 (tPA1), whose function is to activate plasminogen to plasmin and thus to promote the lysis of fibrin coagulants. PAI-1, by inhibiting tPA1, also inhibits fibrinolysis and this prolongs the effect of blood clotting. Individuals with the 4G/4G genotype have approximately 25% higher plasma PAI-1 levels than individuals with the 5G/5G genotype, so the 4G allele is also associated with a higher risk of thrombosis and myocardial infarction. The 4G allele is very widespread: its global minimum allelic frequency is about 43%, and its frequency among European populations is about 46%. The frequency of the 4G/4G genotype in the

Таблица 1. Класификация на тромбофилиите [4] / Table 1. Classification of thrombophilias [4]

Наследствени: / Hereditary:	Придобити: / Acquire:
Фактор V на Лайден – хомозиготно и хетерозиготно носителство Leiden factor V – homozygous and heterozygous guidance	Антифосфолипиден синдром Antiphospholipid syndrome
Наличие на генетичен вариант G20210A в протромбин (фактор II) The G20210A prothrombin (Factor II) genetic variant	Миелопролиферативни неоплазии Myeloproliferative neoplasia
Дефицит на протеин C Protein C deficiency	Болест на Бехтерева Bechterew's disease
Дефицит на протеин S Protein S deficiency	Нефрозен синдром Nephrotic syndrome
Дефицит на антитромбин Antithrombin deficiency	Активна неоплазия Active neoplasia
Повишена активност на инхибитор-1 на плазминогена Increased activity of plasminogen inhibitor-1	Употреба на естрогенов препарат, затлъстяване Estrogen use, obesity
MTHFR, A1298C MTHFR, A1298C	Бременност Pregnancy
Полиморфизъм на ангиотензин конвертиращ ензим Angiotensin converting enzyme polymorphism	Застойна сърдечна недостатъчност по време на хоспитализация Congestive heart failure during hospitalization
Хиперхомоцистеинемия Hyperhomocysteinemia	Дълго пътуване Long journey

4G/4G в европейската популация е над 26% и за хетерозиготи (5G/4G) над 39%.

Белегът повишена плазмена концентрация на PAI-1, във връзка с наличието на полиморфизма 4G, се унаследява автосомно-рецесивно. Автосомно- нормално повечето човешки клетки имат 22 двойки (44 броя) хромозоми, наречени автосоми и две полови хромозоми (XX и XY). Белези, за които гените са разположени върху автосомите, се предават в потомството автосомно и независимо от пола. Доминантно – означава, че е достатъчно индивидът да унаследи само едно мутантно копие на гаден ген, за да прояви определен белег. Когато за проявата на гаден белег е необходимо да бъдат унаследени едновременно две мутантни копия на гаден ген, белегът се означава като рецесивен. Вероятността за генотип 4G/4G в потомството зависи от генотипа на родителите. То е 100% при двама родители хомозиготи по алел 4G, 50% при един родител хомозигот по 4G и един хетерозигот, и 25% при двама хетерозиготни родители [4].

Полиморфизмът 4G на гена, инхибитор на плазминогенния активатор (PAI-1) и няколко полиморфни варианта на гена метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFR), са свързани с повишен риск от хиперхомоцистеинемия и с повишена концентрация на PAI-1 в плазмата. Това от своя страна води до понижена фибринолитична активност и предразположеност към образуване на тромби [5]. Хомозиготното носителство или комбинацията от два или повече хетерозиготни аномални фактора може да доведе до тромботични нарушения в млада възраст, ето защо напоследък се наблюдава нарастващ интерес към връзката между тромбофилията и острия коронарен синдром. Като млади пациенти по отношение на ОМИ се възприемат лица със съотношение пол/възраст: мъже  $\leq 55$  г. и жени  $\leq 65$  г. [6]. Последните статистики показват увеличение на заболяемостта в по-млада възраст. Всяка година  $> 30\,000$  жени на възраст  $< 55$  години се хоспитализират с ОМИ в Съединените щати. Последни данни показват 2 пъти по-висока честота на хоспитализация при жени  $< 65$  години. Циркулиращите естрогени имат защитна роля върху съдовия ендотел, като включ-

European population is over 26% and for heterozygotes (5G/4G) over 39%.

Higher PAI1 concentration due to the 4G polymorphism, is inherited as an autosomal recessive trait. Autosomal – most human cells have 44 autosomal chromosomes (22 pairs) or autosomes, and 2 sex chromosomes (XX or XY). Traits determined by genes, located in the autosomes, are passed to offspring in a gender independent or autosomal manner. Dominant means that it is sufficient for an individual to inherit only one mutant copy of a gene to manifest a trait. If both alleles of a gene must be altered in order to manifest certain feature, such trait is termed recessive. Inheritance of the 4G/4G genotype in the offspring depends on the genotype of the parents. It is 100% in two parents homozygous for the 4G allele, 50% in one parent homozygous for 4G and one heterozygote, and 25% in two heterozygous parents [4].

The 4G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor (PAI-1) gene and several polymorphic variants of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene are associated with an increased risk of hyperhomocysteinemia and an increased plasma PAI-1 concentration. This decreased fibrinolytic activity and a predisposition to thrombus formation [5]. Homozygous carriers or a combination of two or more heterozygous abnormalities can lead to thrombotic disorders at a young age, so there has recently been a growing interest in the link between thrombophilia and acute coronary syndrome. Young patients in terms of AMI are considered patients with a sex/age ratio: men  $\leq 55$  years and women  $\leq 65$  years [6]. Recent statistics show an increase in morbidity at a younger age. Each year,  $> 30,000$  women  $< 55$  years of age are hospitalized with AMI in the United States. Recent data show a 2 times higher incidence of hospitalization in women  $< 65$  years. Circulating estrogens have a protective role on vascular endothelium, including increased nitric oxide release leading to vasodilation, regulation of prosta-

ват повишено освобождаване на азотен оксид, водещо до вазодилатация, регулиране на производството на простагландин и инхибиране на пролиферацията на гладката мускулатура. Тази хипотеза се доказва и с нарастването на честотата на ОМИ при жени след менопауза [7].

Умерената хиперхомоцистеинемия е независим рисков фактор за атеросклеротично съдово заболяване, за рецидивиращ венозен тромбоемболизъм, а също така показва асоциация със сърдечно-съдови заболявания като миокарден инфаркт, инсулт, хипертония, периферна артериопатия.

Патофизиологичните механизми, чрез които хомоцистеинът уврежда съдовата стена и причинява ендотелна дисфункция и атеросклероза са свързани с понижена продукция на азотен оксид (NO) и вазоконстрикция, както и с активиране на атерогенното и митогенното действие на ендотелин-1 и ангиотензин II [8, 11].

Тромбофилията няма ясно изявиени симптоми. Често пациентите и техните лекуващи лекари не разбират за наличието ѝ, докато не се установят тромбози или други усложнения. Носителството на дефектен ген за PAI-1 се свързва с тромбози в различни вътрешни органи, включително портална вена, ранна загуба на плода при бременност, както и с коронарна артериална болест [9].

Промоторният участък на гена PAI-1 има свойството да „реагира“ с повишена експресия на PAI-1 при наличие на високи плазмени нива на триглицериди, т.е. най-високи нива на PAI-1 са установени при хипертриглицеридемия при индивиди с генотип 4G/4G, което е особено характерно за индивидите с подобен генотип, презентирани се с остър коронарен синдром вследствие на коронарна тромбоза [10].

4G алелът е рисков фактор за остър миокарден инфаркт при млади пациенти, особено в комбинация с рискови фактори като тютюнопушенето, хипертонията и фамилната анамнеза за наследствено сърдечно-съдово заболяване [11, 12]. Интересен е фактът, че високите нива на PAI-1 освен с хипертриглицеридемия се свързват и с инсулинова резистентност [11].

Пациентите с генотип 4G/4G значително по-често демонстрират тежки атеросклеротични изменения със стеноза над 70% [13, 14]. Метаана-

glandin production, and inhibition of smooth muscle proliferation. This hypothesis is also proven by the increase in the incidence of AMI in postmenopausal women [7].

Moderate hyperhomocysteinemia is an independent risk factor for atherosclerotic vascular disease, recurrent venous thromboembolism and is associated with cardio-vascular pathology (myocardial infarction, stroke, hypertension, and peripheral arterial disease).

The pathophysiological mechanisms by which homocysteine damages the vascular wall and causes endothelial dysfunction and atherosclerosis are associated with decreased nitric oxide (NO) production and vasoconstriction, as well as activation of the atherogenic and mitogenic effects of endothelin-1 and angiotensin II [8, 11].

Thrombophilia has no obvious symptoms. Often patients and their physicians are unaware of its presence until thrombosis or other complications are identified. Carrying a defective PAI-1 gene has been linked to thrombosis in various internal organs, including the portal vein, early fetal loss during pregnancy, and coronary heart disease [9].

The promoter region of the PAI1 gene has the ability to „react“ with increased expression of PAI1 in the presence of high plasma triglyceride levels, so the highest levels of PAI-1 were found in hypertriglyceridemia in individuals with the 4G/4G genotype, which is particularly characteristic of individuals with a similar genotype presenting with acute coronary syndrome due to coronary thrombosis [10].

The 4G allele is a risk factor for acute myocardial infarction in young patients, especially in combination with risk factors such as smoking, hypertension and a family history of hereditary cardiovascular disease [11, 12]. Interestingly, high levels of PAI-1 are associated not only with hypertriglyceridemia but also with insulin resistance [11].

Patients with the 4G/4G genotype are significantly more likely to show severe atherosclerotic changes with stenosis above 70% [13, 14]. A meta-analysis

лиз върху ефекта от полиморфизма 5G/4G върху риска за коронарна артериална съдова болест, показва наличие на такава и значително по-висок риск за коронарна съдова болест сред индивидите с европейски и азиатски произход, от мъжки пол и в по-млада възраст, носители на алел 4G [15]. Слабо изяснен остава проблемът дали повишените нива на PAI-1 са резултат от определен метаболитен терен и иницираните от него хронични патологични процеси в организма. Повечето пациенти с повишени нива на PAI-1 са същевременно и индивиди с висок индекс на телесна маса (ИТМ), повишени нива на липиди, глюкоза на гладно и инсулин [16]. В представения клиничен случай пациентката, освен че е хомозигот по мутантния алел PAI-1 4G/5G, се оказва, че притежава и още един рисков фактор – хипертриглицеридемия.

### КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме случая на 50-годишна пациентка, презентираща се с остър коронарен синдром със ST-елевации на предната стена на лявата камера с рискови фактори за исхемична болест на сърцето – тютюнопушене и хипертриглицеридемия. Придружаващи заболявания са: остеопороза, варикозна болест на долни крайници и анамнестични данни за тромбоза преди 10 години, тиреоидит на Хашимото и таласемия минима. Пациентката е в начална менопауза, без данни за спонтанни аборти в миналото.

Постъпва по повод на болка в лявата гръдна половина с давност от един ден, придружена от гадене, обща отпадналост и хипотония с артериално налягане 95/65 mm Hg. Транспортирана е от екип на спешна медицинска помощ в Отделението по инвазивна кардиология на МБАЛ „Сърце и Мозък“ – Бургас, с електрокардиографски данни (ЕКГ данни) за ST-елевации и негативни T-вълни в отв. V1-V6 и QS-форми в отв. V1-V5 (фиг. 1).

Трансторакалната ехокардиография при постъпването демонстрира запазени размери и обеми на лявата камера при наличие на септо-апикална акинезия, компенсаторна хиперкинезия на базален и среден септум, фракция на изтласкване по Симпсон – 44%. Без данни за перикарден и плеврален излив, без сигнификантни клапни лезии (фиг. 2).

on the effect of 5G/4G polymorphism on the risk of coronary artery disease shows that there is such a significantly higher risk of coronary artery disease among individuals of European and Asian descent, males and younger, 4G alleles [15]. The problem of whether the increased levels of PAI-1 are the result of a certain metabolic terrain and the chronic pathological processes initiated by it in the body remains unclear. In most patients with elevated PAI-1 levels, there are also individuals with high Body-Mass Index (BMI), elevated levels of lipids, fasting glucose and insulin [16]. In the presented clinical case, the patient, in addition to being homozygous for the mutant allele PAI-1 4G/5G, turned out to have another risk factor – hypertriglyceridemia.

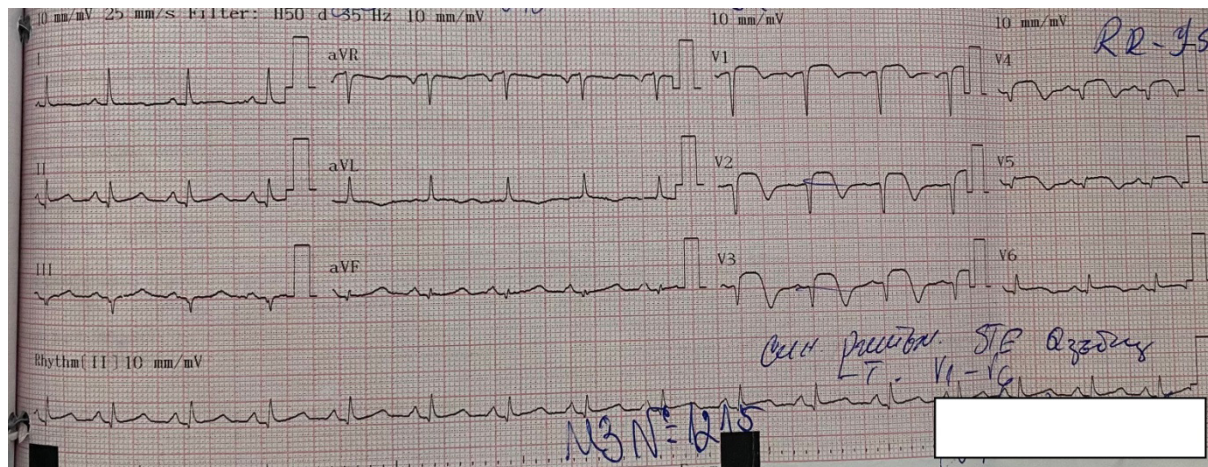
### CLINICAL CASE

We present a clinical case of a 50-year-old patient presenting with acute coronary syndrome with ST elevations of the anterior wall of the left ventricle with the only known risk factor for ischemic heart disease – smoking. Concomitant diseases: osteoporosis, varicose veins of the lower extremities and anamnestic data for thrombophlebitis 10 years ago, Hashimoto's thyroiditis and thalassemia minor, without evidence of miscarriage in the past.

The patient was admitted due to pain in the left half of the breast started one day ago, accompanied by nausea, general fatigue and hypotension with blood pressure of 95/65 mmHg. Transported to an emergency to the Invasive Cardiology clinic of the Heart and Brain Hospital – Burgas with electrocardiographic (ECG data) for ST-elevations and negative T waves in V1-V6 leads (Fig. 1).

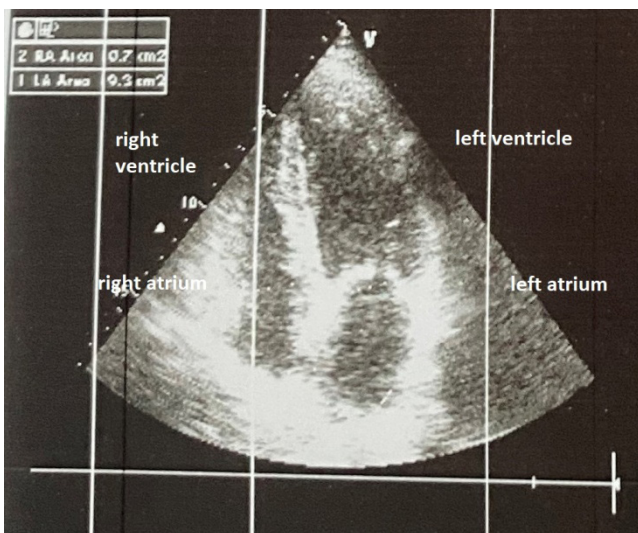
Transthoracic echocardiography upon hospitalization demonstrates preserved dimensions and volumes of the left ventricle in the presence of septo-apical akinesis, compensatory hyperkinesis of the basal and middle septum, Simpson's ejection fraction – 44%. No data on pericardial and pleural effusion, without significant valvular lesions (Fig. 2).





**Фиг. 1.** ЕКГ при постъпване, изобразяваща синусов ритъм, QS-форми със ST-елевации и негативни Т-вълни във V1-V6 отв.

**Fig. 1.** ECG on admission depicting sinus rhythm, QS forms with ST-elevations and negative T waves in V1-V6 leads



**Фиг. 2.** Ехокардиография при постъпването – апикален 4С срез

**Fig. 2.** Echocardiography at admission – apical view

Параклиничните изследвания установяват завишени стойности на високочувствителен тропонин Т ( hs-TnI) > 50 000.00 pg/ml, креатинкиназа (СК) – 2353, креатинкиназа МВ фракция (СК-МВ) – 293.3 U/L, триглицериди – 2.36 mmol/L, и лек анемичен синдром.

Пациентката беше насочена за спешна селективна коронарна ангиография (СКАГ), от която се установи тромботична оклузия на лявата десцендентна артерия (LAD) в среден сегмент, след отделянето на S1, дистално частично изпълваща се по хетероколлатери от дясната коронарна артерия (RCA), без данни за атеросклеротични промени по коронарните съдове. Проведено е интракоронарно апликиране на GP IIB/IIIa инхибитор

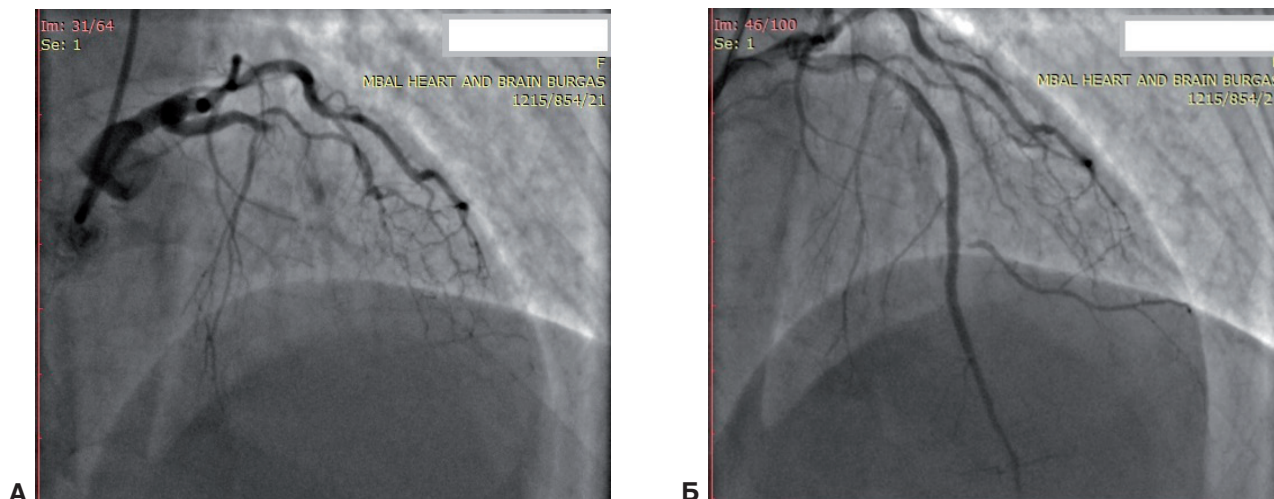
Paraclinical studies revealed elevated high sensitive Troponin( hs-TnI) > 50000.00 pg/ml, creatine kinase (CK) – 2353, creatine kinase MB fraction – 293.3 U/L, triglycerides – 2.36 mmol/L and mild anemic syndrome.

The patient was referred for emergency selective coronary angiography, which revealed thrombotic occlusion of the left descending artery (LAD) in the middle segment after S1 release, distally partially filled by right coronary artery heterocolaterals (RCA), without for atherosclerotic changes in coronary vessels. Intracoronary administration of GP IIB/IIIa inhibitor (Tirofiban 20 ml) – bolus with



(Tirofiban 20 ml) – болус с последваща перкутанна ангиопластика с имплантация на два медикамент излъчващи стента (DES) на LAD с последващ оптимален ангиографски резултат (фиг. 3).

subsequent percutaneous angioplasty with implantation of two drug-eluting stents (DES) of LAD with following optimal angiographic result was performed (Fig. 3).



**Фиг. 3** Селективна ангиография, изобразяваща тромботична оклузия на LAD (а) и оптимален ангиографски резултат след имплантация на два медикамент излъчващи стента (б)

**Fig. 3.** Selective angiography depicting thrombotic occlusion of the LAD and optimal angiographic result after implantation of two drug-eluting stents

В следващите 48 часа пациентката беше поставена на постоянен мониторен контрол – без данни за ритъмни и проводни нарушения, със стабилна хемодинамика.

При обсъждане със сърдечен тим – предвид ангиографската находка с данни за тромботична оклузия на LAD при липса на атеросклеротични промени по коронарните съдове, при млада жена с данни за преживян тромбозис в миналото и два рисков фактора тютюнопушене и хипертриглицеридемия (без артериална хипертония, затлъстяване или фамилност) в диференциалнодиагностичен план беше обсъдена диагнозата тромбофилия. С оглед на това бяха дадени насоки за молекулярно-генетична диагностика с цел търсене на причината за острия коронарен инцидент. Пациентката беше изписана в подобро общо състояние с двойна антиагрегантна терапия, статин и ниска доза бета-блокери.

При проследяване на контролни прегледи пациентката се чувстваше добре, не съобщи за оплаквания. На първия месец след дехоспитализацията бе без стенокардна симптоматика, без

For the next 48 hours, the patient was placed under constant monitoring – no data on rhythm and conduction disorders, with stable hemodynamics.

The patient was discussed in a cardiac team – given the angiographic finding with evidence of thrombotic occlusion of LAD in the absence of atherosclerotic changes in the coronary vessels, in a young woman with evidence of past thrombophlebitis and the only risk factor smoking (no smoking) or arterial hypertension the diagnosis of thrombophilia was discussed in the differential diagnostic plan. With this in mind, we advised the patient to provide genetic testing to find the cause of the acute coronary event. The patient was discharged in improved general condition with dual antiplatelet therapy, statin, low dose beta blocker.

When following follow-up examinations, the patient feels well and does not report any complaints. In the first month after discharge, he did not report any angina symptoms or rehospitalizations during this period.

рехоспитализации през този период. От представеното изследване – молекулярногенетична диагностика се установи, че е хомозигот по мутантния алел PAI-1 4G/5G и хетерозигот по мутация MTHFR C677T, FGB фибриноген G455A, ITGA2 интегрин a2C807T. Във връзка с тези резултати и потвърждаването на диагнозата тромбофилия, родствениците от първа линия също бяха насочени за скрининг.

От генетичната диагностика се установи, че сестра ѝ притежава абсолютно идентични генни мутации. Пациентката и сестра ѝ бяха насочени за консултация и проследяване от хематолог, генетик и имунолог.

След мултидисциплинарно обсъждане между хематолог, кардиолог, имунолог и генетик беше решено двойната антиагрегантна терапия да остане за 1 година, след което да премине на постоянна антиагрегантна монотерапия с ацетилсалицилова киселина 100 mg при периодично проследяване на коагулационния статус.

Година по-късно при планов профилактичен преглед пациентката се чувстваше добре, съобщи че провежда стриктно назначената си медикаментозна терапия и отрече да е имала нови съдови инциденти. Сподели, че от проведеното генетично тестване на гъщеря ѝ е установена същата генна мутация и след консулт със специалист е стартирана профилактична антиагрегантна терапия с ацетилсалицилова киселина.

## ОБСЪЖДАНЕ

Тромбофилията е силно подценявано заболяване, не само сред пациентите, но и сред медиците. Причина за това е липсата на симптоматика, преди настъпване на съдово усложнение, както и ниската информираност относно връзката на тромбофилия и острият коронарен инцидент. По-често това заболяване се свързва с венозни тромботични инциденти, но засягането на артериалната система и по-специално на коронарните артерии се коментира не веднъж в научни публикации. Резултатите от проучване на мексиканската популация сред 127 пациенти с диагноза остър миокарден инфаркт със ST-еле-

From the presented study we established extended panel of genetic mutations, which revealed that it is homozygous for the mutant allele PAI-1 4G/5G and heterozygous for the mutation-MTHFR C677T, FGB fibrinogen G455A, ITGA2 integrin a2C807T. In connection with these results and the conformation of the diagnosis of thrombophilia, first-line relatives were also referred for screening.

Molecular genetic testing has shown that her sister has absolutely identical gene mutations. The patient and her sister were referred for consultation and follow-up by a hematologist, geneticists and immunologist.

After joint discussion with the immunologist, cardiologist and geneticist who monitored the patient, it was decided to stay the double antiplatelet therapy for 1 year, then switch to continuous antiplatelet monotherapy with Aspirin 100 mg and periodic coagulation status testing.

A year later, during a routine examination, the patient felt well, reported that she was undergoing strictly prescribed drug therapy, and denied having any new vascular accidents. She shared that the same gene mutation was found from the genetic testing of her daughter and after consultation with a specialist, prophylactic antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid was started.

## DISCUSSION

Thrombophilia is a highly underestimated disease, not only among patients, but also among medics. The reason for this is the lack of symptoms, before the onset of vascular complication, as well as low awareness about the relationship of thrombophilia and acute coronary events. More often, this disease is associated with venous thrombotic incidents, but the involvement of the arterial system, and in particular the coronary arteries, is commented not once in scientific publications. The results of a study of the Mexican population on 127 patients diagnosed with acute myocardial infarction

вазии на възраст до 45 години и 127 контроли показват, че алелът 4G е независим рисков фактор за остър миокарден инфаркт. В заключение, носителството на 4G алел (генотипове 4G/4G и 4G/5G), тютюнопушенето, фамилната обремененост за сърдечно-съдови заболявания и артериалната хипертония се оказват независими рискови фактори за остър коронарен синдром [1].

В друго проучване, проведено в Дания, се установява че PAI-1 4G/4G хомозиготите се свързват с три- или четирискратно по-висок риск от исхемични сърдечно-съдови инциденти и миокарден инфаркт предимно при млади мъже [17]. Проведено проучване през 2020 г. при 210 пациенти доказва, че PAI-1 4G/5G – хомозигот по мутантния алел, е с по-голяма вероятност от развитие на остър миокарден инфаркт (25%), отколкото хетерозиготните носители 4G/5G (11%) [18, 19]. Хомозиготните пациенти по мутантния алел 4G имат независим риск за миокарден инфаркт, като не се установява обаче такава връзка с исхемичния мозъчен инсулт [20]. През последните няколко години в различни проучвания се споменава за тромбаспирация, без последващо стентирание или балонна ангиопластика, при пациенти с остър коронарен синдром. При едносъдова коронарна болест и емболични инциденти, без подлежаща атеросклеротична плака, може да се предприеме тромбаспирация, но тези случаи са сравнително редки и все още няма достатъчно натрупани данни за ефекта поради липса на големи клинични проучвания [21].

Относно лечението на пациенти с тромбоза има ограничен брой проучвания оценяващи употребата на нови орални антикоагуланти (НОАК). Резултатите от тях показват, че в случай на единичен инцидент е уместно да се следват настоящите препоръки за лечение при остър коронарен синдром и пациентът да остане на двойна антиагрегантна терапия за 12 месеца и доживотен прием на аспирин. НОАК могат да се използват по-често за предотвратяване на повтарящ се венозен тромбоемболизъм (ВТЕ). Повечето доклади показват, че НОАК се препоръчва за цял живот и е атрактивна терапевтична възможност при пациенти с висок риск от рецидивиращи, повтарящи се (две или повече) тромбоемболични събития [22, 23].

with ST-elevation up to the age of 45 years and 127 controls showed that 4G allele was an independent risk factor for acute myocardial infarction. In conclusion, the carrier of 4G allele (genotypes 4G/4G and 4G/5G), smoking, familial history for cardiovascular disease and arterial hypertension turn out to be independent risk factors for acute coronary syndrome [1].

Another study conducted in Denmark found that PAI-1 4G/4G homozygotes were associated with a threefold or fourfold higher risk of ischemic cardiovascular events and myocardial infarction, predominantly in young men [17]. A study conducted in 2020 with 210 patients showed that PAI-1 4G/5G-homozygous in mutant allele was more likely to develop acute myocardial infarction (25%), compared to heterozygous carriers 4G/5G (11%) [18, 19]. Homozygous patients on the mutant allele 4G have an independent risk for myocardial infarction, with no such association with ischemic stroke [20]. In the last few years, thrombus aspiration, without subsequent stenting or balloon angioplasty, has been mentioned in various studies in patients with acute coronary syndrome. In vascular coronary heart disease and embolic events without underlying atherosclerotic plaque, thrombus aspiration may be performed, but these cases are relatively rare and there are still insufficient data on the effect due to the lack of large clinical trials [21].

Treatment of patients with thrombophilia has limited studies evaluating the use of new oral anticoagulants (NOAK). The results show that in the event of a single incident, it is appropriate to follow the current recommendations for treatment in acute coronary syndrome and for the patient to remain on dual antiplatelet therapy for 12 months and lifelong taking aspirin. NOAK can be used more often to prevent recurrent venous thromboembolism (VTE). Most reports show that NOAK is recommended for lifelong and is an attractive therapeutic option in patients with high risk of recurrent (two or more) thromboembolic events [22, 23].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При млади пациенти с преждевременна изява на остър инфаркт на миокарда от съществено значение е установяване на етиологията на заболяването.

Наред с традиционните рискови фактори, тромбофилията (мутации на фактор V, фактор VIII, фактор XI, хомозиготния генотип на PAI – 4G/5G) се оказва също не по-малко важен рисков фактор за развитието на остър коронарен синдром. Препоръчително е изследването на пациенти до 40-50-годишна възраст при възникване на тромбоемболично събитие и/или фамилен анамнез за родственци от първа линия за тромбофилия, данни за дълбока венозна тромбоза, исхемична болест на сърцето, анамнез за спонтанни аборти и също на деца с тромбоемболични събития.

Ранното откриване на тромбофилията може да е от първостепенно значение за превенция на пациентите още преди възникването на тромбоемболичен инцидент, профилактика на предстояща бременност, както и откриване и предпазване на родственците от първа линия.

## CONCLUSION

In young patients with premature manifestation of AMI, it is essential to establish the etiology of the disease.

Along with traditional risk factors, thrombophilia (factor V mutations, factor VIII, factor XI, the homozygous genotype of PAI-4G/5G) is a risk factor for the development of acute coronary syndrome. It is recommended to research patients up to 40-50 years of age when a thromboembolic event occurs and/or a family history of first-line thrombophilia, evidence of deep vein thrombosis, ischemic heart disease, a history of miscarriages and also of children with thromboembolic events.

Early detection of thrombophilia is important for the prevention of patients even before the occurrence of a thromboembolic incidence, prevention of miscarriage pregnancy and as well as detecting and protecting first-line relatives.

## БИБЛИОГРАФИЯ / REFERENCES:

1. Isordia-Salas I, Leanos-Miranda A, Sainz IM et al. Association of the Plasminogen Activator Inhibitor-1 Gene 4G/5G Polymorphism with ST elevation Acute Myocardial Infarction in Young patients. Spanish Journal of Cardiology, Apr 2009,62,(4): 362-375.
2. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM et al. Risk factors for venous and arterial thrombosis. Blood Transfusion, 2011, 9,(2):120-138
3. Anastasova-Postjjan M, Verbanov W, Raynov Yu. Thrombophilia. Indications for conducting a study. Medinfo, 2019,(4).
4. Betcheva-Krajcir E. Genetic Predisposition to thrombophilia. Cardology & Cardiac Surgery, 2021;4(3):
5. Nosnikov A, Savov A, Baleva M et al. Study of genetic polymorphism 4G/5G in the promotor region of the gene encoding PAI-1 in patients with myocardial infarction and healthy controls in the Bulgarian population. Medinfo, 2007,(9).
6. <https://academic.oup.com/eurheartj/article/34/38/2949/442952>
7. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA et al. Acute Myocardial Infarction in Women. Circulation. March 2016, 133(9):916-947.
8. Kirilov G. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for cardiovascular, neurodegenerative and metabolic diseases: is primary and secondary prevention rational? Credoweb,2016.
9. Gercheva L. Congenital thrombophilia and pregnancy.Medinfo, 2021(4).
10. Francis CW. Plasminogen activator inhibitor-1 levels and polymorphisms. Arch Pathol Lab Med, Nov 2002;126,(11):1401-4.
11. Cholakova M, Staykov Yv. Risk factors for ischemic stroke in young patients. Atherosclerosis, factor V Leiden, mutation PAI 4G/5G, hyperhomocysteinemia. Abstract, Sofia, 2019.
12. Wahed A, Quesada A, Dasgupta A. Thrombophilia and detection. Elsevier. Second edition, Chapter 17: 265-276, 2019.
13. Lima LM, Carvalho M, Fonseca Neto CP et al. PAI-1 4G/5G polymorphism and plasma levels association in patients with coronary artery disease, (in engpor), Arquivos brasileiros de cardiologia, 2011;97, (6):462-389.



14. Li YY. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G gene polymorphism and coronary artery disease in the Chinese Han population: a meta-analysis, (in eng), PloS one, 2012;7(4),e33511.
15. Liang Z, Jiang W, Ouyang M, Yang K. PAI-1 4G/5G polymorphism and coronary artery disease risk: a meta-analysis, (in eng), International journal of clinical and experimental medicine, 2015;8(2),2097-107.
16. Francis CW. Plasminogen activator inhibitor-1 levels and polymorphisms, (in eng), Arch Pathol Lab Med, 2002;126(11),1401-4.
17. Bojesen SE, Juul K, Schnohr P et al. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa, PAI A2/A2 Homozygosity Associated with risk of Ischemic cardiovascular disease and Myocardial Infarction in Young men. J Am Coll Cardiol 2003;42,(4):661-667.
18. Stoykova J, Dimitrova V, Tasheva I et al. Acute coronary syndrome and thrombophilia in young patients: clinical data, experience. European Heart Journal 2020,41.
19. Kumar Parpugga T, Tatarunas V, Skipskis V et al. The Effect of PAI-1 4G/5G Polymorphism and Clinical Factors on Coronary Artery Occlusion in Myocardial Infarction. Hindawi Publishing Corporation. 2016,2015:8.
20. B. Elsa Riviera-Garcia, J. Carlos Esparza-Garcia, J. Luis Aceves-Chimal et al. Platelet glycoprotein IIIA PAI A1/A2 polymorphism in young patients with ST elevation myocardial infarction and idiopathic ischemic stroke. Molecular and Cellular Biochemistry, 2013,384:163-171.
21. Babunashvili A, Pancholy S, Babunashvili T et al. Thrombus aspiration without stenting in a patient with anterior STEMI: Regression and healing of an unstable plaque assessed by OCT at 24 months of follow-up. Clinical Case Reports. 2021;9,(8).
22. Undas A, Goralczyk T. Direct Oral Anticoagulants in Patients with Thrombophilia: Challenges in Diagnostic Evaluation and Treatment. Adv Clin Exp Med., 2016;25(6):1321-1330.
23. Skelley JW, Whitney White C, Thomason AR. The use of direct oral anticoagulants in inherited thrombophilia. Journal of Thrombosis and Thrombolysis, 2017,43:24-30.

☰ Адрес за кореспонденция:  
г-р Шенай Сунай Сагък  
МБАЛ „Сърце и Мозък“  
ул. Живот и здраве № 1  
8000 Бургас  
тел: 056 703 003  
e-mail: shenims@abv.bg

☰ Contact Information:  
Dr Shenay Sunay Sadak  
„Heart and Brain“ Hospital  
ul. Jivot i zdrave nomer 1  
BG – 8000 Burgas  
tel.: +359 56 703 003  
e-mail: shenims@abv.bg

## КОГА И ЗАЩО ДА ПРОВЕДЕМ ЕНДОМИОКАРДНА БИОПСИЯ?

А. Иванова<sup>1,3</sup>, Я. Симова<sup>1,2,3</sup>, П. Павлов<sup>1</sup>, Р. Начев<sup>1</sup>, Т. Веков<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен

<sup>2</sup>Медицински университет – Плевен

<sup>3</sup>Български кардиологичен институт

**Резюме.** Сърдечната недостатъчност с намалена фракция на изтласкване (СНнФИ) е състояние, към което винаги трябва да се подходи сериозно и възможно най-бързо да бъдат установени причините за настъпване на миокардна увреда. Много често в основата на новоустановена потисната систолна функция на лявата камера може да се крие миокардит с неразпозната генеза. Нарастването на честотата на заболявания от COVID-19 в световен мащаб и непрекъснатата мутация на SARS-COV-2, въпреки създадените ваксини, изправи човечеството пред значим медицински и социален проблем. Доказано е влиянието на вируса върху сърдечно-съдовата система и в частност за изявата на възпалителна увреда на миокарда. Наред с това въпреки очевидния положителен ефект от ваксините, бяха докладвани случаи на поствакцинационен миокардит, предимно при млади хора с приложена иРНК ваксина, с обратими промени и нефатална прогноза след ранното поставяне на диагнозата и стартиране на лечение. Извън вирусната генеза на миокардита, употребата на различни медикаменти и токсични вещества, нарастващия брой онкологични заболявания и широкото приложение на химиотерапевтици също имат увреждащ ефект върху миокарда. Навременно поставената диагноза и изолиран причинител са от ключово значение за избора на правилното лечение. Ендомиокардната биопсия (ЕМБ) е един от методите оценен като “златен стандарт”, с все още поценено място в диагностиката му при ред заболявания. Въпреки доказаните ползи и препоръки за провеждане на изследването при миокардит, антрациклин-индуцирана кардиоотоксичност, специфични сърдечни заболявания като ендомиокардна фиброза и ендокардит на Löffler, склеродермия, идиопатична гръдна болка и аритмии, както и диференциална диагноза на рестриктивни срещу констриктивни сърдечни заболявания, този сравнително лесен и безопасен инвазивен подход остава с малка честота на употреба. Налагане на ЕМБ като рутинен метод в центрове с възможност за провеждане и интерпретиране на резултатите е от особено голямо значение за правилно лечение на голяма част от сърдечно-съдовите заболявания, много от тях често оставащи неразпознати в ежедневната рутина. Представяме клиничен случай на пациентка с новодиагностицирана СНнФИ, при която се установи миокардит, доказан хистологично след проведена ЕМБ. Поради времево съвпадение на приложена втора доза на иРНК ваксина срещу COVID-19 и изява на симптоматиката с новоустановена дилатативна кардиомиопатия, при липса на изолиран вирусен агент и липса на аутоимунно заболяване, циркулиращ висок титър на антитела срещу SARS-COV 2, приехме тезата за поствакцинационна увреда на миокарда.

**Ключови думи:** ендомиокардна биопсия, миокардит, сърдечна недостатъчност

## WHEN AND WHY TO PERFORMING ENDOMYOCARDIAL BIOPSY?

А. Ivanova<sup>1,3</sup>, I. Simova<sup>1,2,3</sup>, P. Pavlov<sup>1</sup>, R. Nachev<sup>1</sup>, T. Vekov<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Heart and Brain Center of Clinical Excellence – Pleven

<sup>2</sup>Medical University – Pleven

<sup>3</sup>Bulgarian Cardiac Institute

**Summary.** Heart failure with reduced ejection fraction(HFrEF) is a condition that should always be taken seriously and the causes of myocardial damage should be identified as soon as possible. Very often in new reduced systolic function of the left ventricle (LV) may be myocarditis with for an unknown cause. The increased incidence of COVID-19 worldwide and the continued mutation of SARS-COV 2, regardless of vaccines, remain a major medical and social problem. The effect of the virus on the cardiovascular

system and in particular to the manifestation of inflammatory damage to the myocardium has been proven. Despite the apparent positive effect of vaccines, cases of post-vaccination myocarditis have been reported, mainly in young people with mRNA vaccine, with reversible changes and non-fatal prognosis after early diagnosis and initiation of treatment. Apart from the viral genesis of myocarditis, the use of various drugs and toxic substances, the growing number of oncological diseases and the widespread use of chemotherapeutics also have a detrimental effect on the myocardium. Timely diagnosis and isolation of the causative agent are key to choosing the accurate treatment. Endomyocardial biopsy (EMB) is one of the methods assessed as the „gold standard“, with still underestimated place in its diagnosis of a variety of diseases. Despite the proven benefits and recommendations for the study of myocarditis, anthracycline-induced cardiotoxicity, specific heart diseases such as endomyocardial fibrosis and Löffler's endocarditis, scleroderma, idiopathic chest pain and arrhythmias, differential diagnosis of restrictive vs constrictive diseases, this relatively easy and safe invasive approach remains low in frequency. Imposing EMB as a routine method in centers with the ability to conduct and interpret the results is especially important for the proper treatment of many cardiovascular diseases, many of which often remain unrecognized in the daily routine. We present a clinical case of a patient with newly diagnosed HFrEF, who was with myocarditis, proven histologically after EMB. Due to the timing of the second dose of mRNA vaccine against COVID-19 and the manifestation of symptoms with newly diagnosed dilated cardiomyopathy, in the absence of isolated viral agent and lack of autoimmune disease, circulating high titer of antibodies against SARS-COV2, we accepted the thesis of postvaccinal myocardial damage.

Key words: endomyocardial biopsy, myocarditis, heart failure

## ВЪВЕДЕНИЕ

Честотата на острия миокардит се оценява на 1,5 милиона случая годишно в световен мащаб [1]. Заболяването е една от най-честите причини за внезапна сърдечна смърт при хора в млада възраст < 40 години [2].

Миокардитът е възпалително заболяване на миокарда, което може да се презентира от асимптомно до фулминантно протичане с прояви на тежка застойна сърдечна недостатъчност (CH), малигнени аритмии и внезапна сърдечна смърт. Позориране на диагнозата на база на клиничната изява и анамнеза, както и ехокардиографията, изисква потвърждаване с допълнителни образни методи, по възможност сърдечен ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), и не на последно място хистологично изследване – провеждане на ендомиокардна биопсия [1, 3].

Основните етиологични фактори, които могат да причинят миокардит, са инфекциозни агенти, системни заболявания, както и токсична увреда на миокарда, като най-често срещаните причинители са представени в таблица 1 [1].

Патогенеза на заболяването следва последователността показана на схема 1, като последната фаза е свързана с миокардна дисфункция, развитие на фиброза и необратимо възстановяване на миокарда.

## INTRODUCTION

The incidence of acute myocarditis is estimated at 1.5 million cases per year worldwide [1]. The disease is one of the most common causes of sudden cardiac death in people < 40 years of age [2].

Myocarditis is an inflammatory disease of the myocardium, which can present from asymptomatic to fulminant with severe congestive heart failure (HF), malignant arrhythmias and sudden cardiac death. Suspicion of the diagnosis based on clinical manifestations and anamnesis, as well as echocardiography, requires confirmation with additional imaging techniques, possibly cardiac magnetic resonance imaging (MRI), and last but not least histological examination – endomyocardial biopsy [1, 3].

The main etiological factors that can cause myocarditis are infectious agents, systemic diseases, and toxic damage to the myocardium, the most common causes are presented in Table 1 [1].

The pathogenesis of the disease follows the given sequence (Scheme 1), the last phase being associated with myocardial dysfunction, development of fibrosis and irreversible recovery of the myocardium.

Таблица 1. Етиологии, които трябва да се считат за отключващи при остър миокардит

Table 1. Etiologies to be considered triggers in acute myocarditis

Инфекциозни / Infectious	
Вирусни Viral	Вирусни: Parvovirus B19, human herpes virus-6, Epstein-Barr virus, enteroviruses, (coxsackievirus, adenovirus), цитомегаловирус, HIV, SARS-CoV-2 Viral: Parvovirus B19, Human Herpes Virus-6, Epstein-Barr Virus, Enteroviruses, (Coxsackievirus, Adenovirus), HIV, SARS-CoV-2, Cytomegalovirus
Други / Others	Borrelia, Coxiella burnetii(Q-fever)
Системни заболявания Systemic diseases	Автоимунни и др. саркоидоза, гигантоклетъчен миокардит, еозинофилен миокардит Системен лупус еритематозес, ANCA-positive vasculitis, rheumatoid arthritis, и др. автоимунни заболявания Auto-immune, etc. Sarcoidosis, giant cell myocarditis, eosinophilic myocarditis Systemic lupus erythematosus, ANCA-positive vasculitis, rheumatoid arthritis, autoimmune diseases
Токсични Toxic	Медикаменти: / Medicaments: Immune check point inhibitors, Anthracyclines, Clozapine, Adrenergic drugs, 5-fluorouracil Immune check point inhibitors, Anthracyclines, Clozapine, Adrenergic drugs, 5-fluorouracil
Други агенти Other agents	Алкохол, амфетамини, кокаин Alcohol, Amphetamines, Cocaine

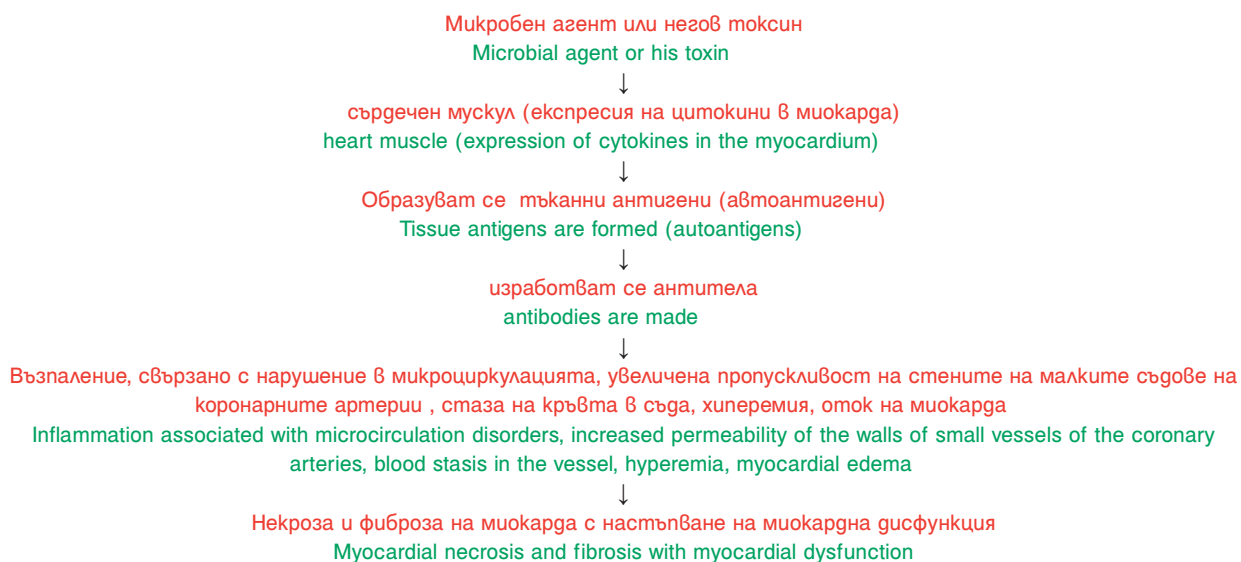


Схема 1 / Scheme 1

Ето защо точно поставената диагноза и установяване на етиологичния причинител и навременното лечение са от изключително важно значение за прогнозата на тези пациенти.

Патоанатомично миокардитът се представя в две фази: остра фаза (в първите 2 седмици) – миоцитната деструкция е директна последица от увреждащия агент, причиняващ клетъчно-медирана цитотоксичност, освобождаване на цитокини, водещи до миокардни нарушения и дисфункция.

Хронична фаза: (след 2 седмици) – миоцитната деструкция продължава и има аутоимунен произход. При вирусен миокардит се доказва наличие на вирусен геном в сърдечния мускул.

Therefore, accurate diagnosis and identification of the etiological cause and timely treatment are extremely important for the prognosis of these patients.

Pathoanatomically, myocarditis is presented in two phases:

Acute phase (in the first 2 weeks) – myocyte destruction is a direct consequence of the damaging agent causing cell-mediated cytotoxicity, release of cytokines leading to myocardial disorders and dysfunction.

Chronic phase: (after 2 weeks) – myocyte destruction continues and has an autoimmune origin. In viral myocarditis, the presence of a viral genome in the heart muscle is demonstrated.



Според хистологичната класификация миокардита може да бъде: еозинофилен, гигантоклетъчен, грануломатозен, лимфоцитен и смесен [4].

В таблицата 2 е представен основният алгоритъм според Препоръките на Европейското гружество по кардиология при съмнение за остър миокардит [1].

According to the histological classification, myocarditis can be: eosinophilic, giant cell, granulomatous, lymphocytic and mixed [4].

Table 2 presents the basic algorithm according to the Recommendations of the European Society of Cardiology in case of suspected acute myocarditis [1].

**Таблица 2. Алгоритъм при съмнение за остър миокардит**  
**Table 2. Algorithm for suspected acute myocarditis**

Определение за предполагаем остър миокардит Definition of suspected acute myocarditis	Клинично представяне + $\geq 1$ задължителен диагностичен тест е положителен (по предпочитание ядрено-магнитен резонанс) при липса на значима коронарна артерия, клапно или вродено сърдечно заболяване или други причини. Clinical presentation + $\geq 1$ mandatory diagnostic test is positive (preferably magnetic resonance imaging) in the absence of significant coronary artery, valvular or congenital heart disease or other causes
Клинично представяне Clinical presentation	Остра/нововъзникнала гръдна болка, диспнея, признаци на лява и/или дясна СН и/или необясними аритмии или внезапна смърт. Acute / new developed chest pain, dyspnoea, signs of left and/or right HF and/or unexplained arrhythmias or sudden sudden death.
Задължителни диагностични изследвания Diagnostic tests	ЕКГ: нови, динамични ST-T промени, включително псевдоинфарктна елевация на ST-сегмента, предсърдни или камерни аритмии, AV блокове, QRS аномалии. ECG: New, dynamic ST-T changes, including pseudoinfarction ST-segment elevation, atrial or ventricular arrhythmias, AV blocks, QRS abnormalities. Лабораторни тестове: Повишен тропонин с динамични промени, съответстващи на миокардна некроза. Стандартни тестове, включително брой на белите кръвни клетки, за да се изключи еозинофилия Laboratory tests: Elevated troponin with dynamic changes corresponding to myocardial necrosis. Standard tests, including leukocytes to rule out eosinophilia Ехокардиография: Нови структурни или функционални аномалии, регионални аномалии в кинетиката на ЛК или глобална камерна дисфункция без камерна дилатация или с обикновено лека дилатация, повишена дебелина на стената поради оток на миокарда, перикарден излив, интракардиални тромби, необясними от други състояния (напр. ИБС, ОКС или клапно сърдечно заболяване). Echocardiography: new structural or functional abnormalities, regional abnormalities in LV kinetics or global ventricular dysfunction without ventricular dilatation or usually mild dilatation, increased wall thickness due to myocardial edema, pericardial effusion, intracardiac thrombi unexplained by other conditions (e.g., ACS or valvular heart disease) ЯМР: оток, възпаление и откриване на фиброза, количествено определяне и локализация чрез картиране на T1 и T2, оценка на извънклетъчния обем и LGE MRI: Volume, examination and detection of fibrosis, quantification and localization by mapping T1 and T2, evaluation of extracellular and LGE
Допълнителни диагностични тестове Additional diagnostic tests	СКАГ/или изключване на ИБС и/или остър коронарен синдром при клинично подозиран миокардит. Selective coronary angiography and/or exclusion of coronary heart disease and/or acute coronary syndrome in clinically suspected myocarditis. Ендомиокардна биопсия: за диагностика и индикация за специфично лечение. Endomyocardial biopsy: For diagnosis and indication for specific treatment Сърдечна позитрон емисионна томография: може да бъде полезен при пациенти, които не могат да се подложат на ЯМР или със съмнение за системно аутоимунно заболяване или сърдечна саркоидоза Cardiac positron emission tomography: May be useful in patients who cannot undergo MRI or with suspected systemic autoimmune disease or cardiac sarcoidosis Допълнителни лабораторни изследвания: скелетни мускулни ензими, чернодробна и бъбречна функция, натриуретични пептиди, тестове за функция на щитовидната жлеза, статус на желязо, маркери за системно аутоимунно заболяване, CRP е повишен при 80-90% пациенти. Additional laboratory tests: Skeletal muscle enzymes, liver and kidney function, natriuretic peptides, tests for thyroid gland function, iron, markers of systemic autoimmune increase, CRP is elevated in 80-90% of patients PCR тестване на обикновени кардиотропни вируси. Той може да открие системна инфекция, но не доказва сърдечна инфекция и не може да замени анализа на вирусния геном върху проби от ЕМВ. Циркулиращите IgG антитела към кардиотропните вируси са често срещани при липса на вирусен миокардит. Много ограничена диагностична полезност. Специфичен тест за SARS-CoV-2, Borrelia, HIV или CMV при клинично подозрение. PCR testing of common cardiotropic viruses. It can detect systemic infection, but does not prove heart infection and cannot replace viral genome analysis on samples on EMB Circulating IgG antibodies to cardiotropic viruses are common in the absence of viral myocarditis. Very limited diagnostic utility. Specific test for SARS-CoV-2, Borrelia, HIV or CMV in case of clinical suspicion.

Ендомиокардната биопсия (ЕМБ) е едно от необходимите изследвания, които се считат за „златен стандарт“, и намира приложение при уточняване или допълване на клиничната диагноза – миокардит. Въпреки безспорно доказаните ползи в ситуации, при които състоянието не би могло да се изясни без подобен тип инвазивно изследване, честотата на прилагане варира широко в различните сърдечно-съдови центрове в световен мащаб [1, 3, 4].

ЕМБ изисква опитен инвазивен кардиолог, както и патологоанатом, способни да интерпретират и да достигнат до обективни заключения при промените, разкрити по време на изследването. Отрицателният резултат от биопсията не е 100 процента специфичен за изключване на определени заболявания, поради което в изграждане на диагнозата от значение има всеки един образен метод както и клиничното представяне на пациента.

Обикновено процедурата се провежда през а. феморалис, когато е необходима ЛК биопсия и са нужни поне 5, но по възможност най-малко 7 проби, от които 3 са за патология, 2 за инфекции (ДНК, PCR) и 2 за РНК вируси/вирусна репликация. Пробите се взимат от лява и/или дясна камера и всяка от тях трябва да е с размер от 1 до 2 mm<sup>3</sup> [1, 2, 9].

Индикирани за провеждане на ЕМБ, освен миокардит, са и заболявания като кардиомиопатии, остро отхвърляне на сърдечния алографт, антрациклин-индуцирана кардиотоксичност, специфични сърдечни заболявания като ендомиокардна фиброза и ендокардит на Löffler, склеродермия, идиопатична гръдна болка и аритмии, както и диференциална диагноза на рестриктивни срещу констриктивни сърдечни заболявания [5].

Усложненията, които могат да възникнат в хода на инвазивното изследване, са с нисък процент. Тежки усложнения в центрове с голям опит са до 0.84% според консенсусното становище за ЕМБ [3]. Като тежки усложнения се определят настъпване на перикардна тампонада с необходимост за извършване на перикардиоцентеза, хемопневмоперикард, перманентен AV блок, AV фистула, миокарден инфаркт, транзиторна исхемична атака и инсулт, инфекция, белодробна емболия при деснокамерните ЕМБ, тежка клапна увреда, което прегонява и необходимостта от кардиохирургично звено, център по електро-

Endomyocardial biopsy (EMB) is one of the necessary tests, which is considered the „gold standard“ and is used in the clarification or subsequent clinical diagnosis – myocarditis. Despite the proven benefits in situations where the condition could not be clarified without this type of invasive study, the frequency of administration varies widely across cardiovascular centers worldwide [1, 3, 4].

EMB requires an experienced invasive cardiologist as well as a pathologist capable of interfering with and reaching objective conclusions about the changes discovered during the study. Negative biopsy results are not 100 percent specific for the exclusion of certain diseases, which is why the diagnosis is made of the importance of each image method, as well as the clinical presentation of the patient.

The procedure is usually performed through a. Femoralis, when a LV biopsy is needed and at least 5, but preferably at least 7 samples are needed, of which 3 are for pathology, 2 for infections (DNA, PCR) and 2 for RNA viruses/viral replication. The samples are taken from the left and/or right ventricle and each must be 1 to 2 mm<sup>3</sup> in size [1, 2, 9].

Indicated for EMB in addition to myocarditis are diseases such as cardiomyopathies, acute rejection of cardiac allograft, anthracycline-induced cardiotoxicity, specific cardiac diseases such as endomyocardial fibrosis and Löffler's endocarditis, scleroderma, idiopathic dystrophic breast pain and diabetic chest pain and asthma. against constrictive heart disease [5].

Complications that may occur during invasive testing are low. In centers with extensive experience are up to 0.84% according to the consensus opinion on EMB [3]. Severe complications are pericardial tamponade required for pericardiocentesis, chemo-pneumopericardium, permanent AV block, AV fistula, myocardial infarction, transient ischemic attack and stroke, infection, pulmonary embolism in right ventricular EMB, severe valve damage, which predetermines the need for a cardiac surgery unit, electrocardiography center, thoracic surgery, neurology clinic.

кардиостимулация, гръдна хирургия, неврология. Именно в мултифункционални болници, които разполагат с подобиен тип звена би трябвало да се провеждат процедурите.

Като леки усложнения с честота варираща от 0,64 до 5% са определени вазовагални реакции, хематоми, малки перикардни изливи, транзиторни ЕКГ промени, бързо отзвучаваща гръдна болка [2, 3].

Лечението на пациенти с миокардит и прояви на сърдечна недостатъчност включва основните принципи на лечение на пациенти със СНФФИ – класове на медикаменти, които подобряват симптомите, прогнозата и намалят хоспитализациите. След поставяне на диагнозата в съображение влизат медикаменти, които да предотвратят тежка интерстициална миокардна фиброза.

**Установено е, че имunosупресивното лечение, което се използва за намаляване риска на отхвърляне след сърдечна трансплантация би могло да се прилага и при болните с остър миокардит. Имунологичните патомеханизми на възникване на отхвърляне на трансплантата са сходни с тези, които се проследяват при миокардит, което дава основание да се приеме, че имunosупресивната терапия би имала полза за подобен тип пациенти [7].**

Използваният режим обикновено е комбинация от преднизолон и азатиоприн за период от шест месеца. Началната доза е 1,25 mg/kg преднизолон дневно с редукция до 0,3 mg/kg и 2 mg/kg азатиоприн дневно, модифицирани, ако е необходимо, според броя на левкоцитите [7].

### КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

52-годишна жена, която постъпва в Кардиологична клиника на 06.10.2021 г. поради прояви на декомпенсирана сърдечна недостатъчност III NYHA-rEF, презентирала се с остро настъпил задух, водещ до принудителна ортопнея, начеващ белодробен оток, болка в гръдите, умора при леки физически усилия, сърцебиене. Начало на симптомите, но с по-лека изява, пациентката има от около 3 месеца, когато забелязала отоци по долните крайници, намален физически капацитет.

Три месеца преди това в отлично здраве, активно извършвала тежък физически труд, не е провеждала лечение до момента за сърдечно-съ-

Mild complications with a frequency ranging from 0.64 to 5% are vasovagal reactions, hematomas, small pericardial effusions, transient ECG changes, rapidly resolving chest pain [2, 3].

The treatment of patients with myocarditis and manifestations of heart failure includes the basic principles of treatment of patients with HFrEF-classes of drugs that improve symptoms, prognosis and reduce hospitalizations. When the diagnosis is specified, medications are considered to prevent severe interstitial myocardial fibrosis.

***It has been shown that immunosuppressive therapy used to reduce the risk of rejection after heart transplantation could also be used in patients with acute myocarditis. Immunological pathomechanisms in graft rejection are similar to those involved in myocarditis, this suggests that immunosuppressive therapy would be beneficial for this type of patient [7].***

The regimen used is usually a combination of prednisolone and azathioprine for a period of six months. The starting dose is 1.25 mg/kg prednisolone daily with reductions to 0.3 mg/kg and 2 mg/kg azathioprine daily, modified if necessary according to the leukocyte count [7].

### CLINICAL CASE

52-year-old woman who was admitted to the Cardiology Clinic on October 6, 2021. due to manifestations of decompensated heart failure III NYHA-rEF-acute shortness of breath leading to orthopnea, initial pulmonary edema, chest pain, fatigue with light physical exertion, palpitations. Start of symptoms but with a milder manifestation, the patient has about 3 months, when there is swelling in the lower, reduced physical capacity.

Three months earlier, she was in excellent health, actively engaged in heavy physical activity, had not received any treatment for cardiovascular disease and had never been hospitalized.



дово заболяване и никога не е била хоспитализирана в болница. Отрича фамилна обремененост за сърдечно-съдови заболявания.

Провежда лечение в дома с ниска гоза Levothyroxine sodium 25 mcg поради хипотиреозизъм.

От рисковите фактори за исхемична болест на сърцето с тютюнопушене и дислипидемия, която е възможно да е във връзка с подлежащата щитовидна патология.

Анамнестично пациентката съобщи за остра вирусна инфекция преди около 3 месеца, за която е лекувана в дома си, била с отрицателен бърз тест за COVID-19, но провела лечение по протокол за заболяването. Има завършен ваксинационен курс с ваксини MODERNA – последна игла на 26.07.2021 г.

От физикалния статус при постъпването, пациентката бе в увредено общо състояние. Заема ортопноично положение, неспокойна с тахидипнея и застойни шийни вени. От аускултаторната находка на белия гроб се долавяха разнокалибрени влажни хрипове двустранно. С тахиритмична сърдечна дейност, приглушени сърдечни тонове, къс холостистолен шум на сърдечния връх 2/6 ст. С нормални стойности на артериалното налягане с превалиране към хипотония, измерено на двете ръце с апарат на Riva-Rocci – АН 110/70 mm Hg, но без белези на шок.

От 12-каналната ЕКГ във синусов ритъм, нЛББ (QRS – 119 ms) синусова тахикардия, КЧ – 100 yg./min (фиг. 1).

От параклиничните изследвания с Hgb 120 g/l и данни за латентен железен дефицит (допълнително

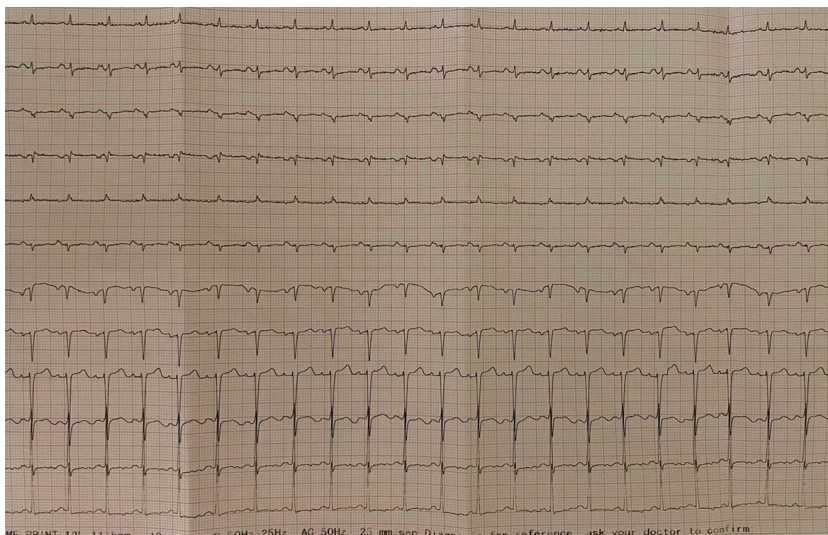
Without family history of cardiovascular disease. Treatment at home with low dose Levothyroxine sodium 25 mcg due to hypothyroidis. Risk factors for coronary heart disease with smoking and dyslipidemia, which may be related to dividing thyroid pathology.

Anamnesis of the patient reported an acute viral infection about 3 months ago, for which she was treated at home, had a negative rapid test for COVID-19, but underwent treatment according to a protocol for the disease. She has completed a vaccination course (26.07.2021) with the MODERNA vaccine against COVID 19.

Due to the physical status on admission, the patient was in a serious general condition. Orthopnoic position, restless with tachydyspnoea and stagnant jugular veins. From the auscultatory finding of the lungs, various-sized wet rales could be detected on both sides.

With tachyrhythmic heart rate, deaf heart tones, short holostolic murmur at the apex of the heart 2/6st. With normal blood pressure values with a predominance of hypotension, measured on both hands with a Riva-Rocci-RR 110/70 mmHG device, but without signs of shock.

From 12-channel ECG in sinus rhythm, nLBBB (QRS – 119 ms) sinus tachycardia, HR-100 beats/min (Fig. 1).



Фиг. 1. 12-канална ЕКГ при нашата пациентка

Fig. 1. 12 channel ECG in our patient



изследвано серумно желязо 7  $\mu\text{mol/l}$ ), при пръв поглед нормални стойности на хемоглобин, лабораторна констелация много характерна при пациентите със СНнФИ. Без данни за активно възпаление – Leuv 9,48, Plt 385. СУЕ и CRP бяха в референтни стойности. Леко завишени азотни показатели Creatinin 130  $\mu\text{mol/l}$ , Изчисления eGFR – показа леко намалена бъбречна функция – 37.3 mL/min/1.73 ml, Glomerular Filtration Rate by the MDRD Equation.

Леко завишен hsTrop. – 0,017; при референтни стойности на (СК – 146 и СК-МВ 11,6). Нормални стойности на кръвна захар (Glucosae 5,7 mmol/l) и чернодробните показатели (ASAT 25.3 U/l ALAT 54.4 U/l). Леко завишена пикочна киселина в серум 430  $\mu\text{mol/l}$ , завишен LDL – 4.1.

Проведена рентгенография на бял дроб и сърце (фиг. 2), която бе с данни за белодробен венозен застои.

От трансторакалната ехокардиография (фиг. 3) установихме увеличени крайни размери и обеми на лявата камера с дифузно потиснат контрактилитет и много тежка систолна дисфункция. Нормални размери на десни кухини и торакална аорта, без данни за перикарден излив. С вторична умерена релативна митрална регургитация. Проведеният глобален лонгитудинален стрейн на ЛК (GLS LV) – фиг. 4, беше силно намален (-3,5%) корелиращ с ниската фракция на изтласкване на ЛК, измерена по модифициран модел на Симпсън (ФИ 28%).

Започнахме медикаментозна терапия за овладяване на белодробния застои с Furosemid i.v. и инфузия с ниска доза Nitronal i.v. с оглед намаляване преднатоварване на сърцето, кислородотерапия и проследяване на основните жизнено показатели – АН,СЧ, ДЧ, мониторинг наблюдения, приети и отделени течности за 24 часа.

Новооткрита застойна СН с намалена ФИ на ЛК след скорошна проява на грипозодобна симптоматика ни насочи като работна диагноза възможен миокардит с вирусна генеза или миокардит във връзка с проведена ваксинация. Според последните препоръки на Европейското гружество за лечение на пациенти със сърдечна недостатъчност с намалена ФИ [1] и поради данните за нЛББ и завишен hSTrop, пациентката бе индикирана за провеждане на лява сърдечна катетеризация, в хода на която се осъществи и ендомиокардна биопсия. Материала взет от миокарда бе изпратен за хистологична верификация.

От СКАГ не се гоказа обструктивна коронарна болест като причина за симптоматиката (фиг. 5).

From paraclinical studies with Hgb 120 g/l and evidence of iron deficiency (additional study Serum iron 7  $\mu\text{mol/l}$ ), at first glance normal hemoglobin values, laboratory constellation very characteristic of patients with HF<sub>rEF</sub>. No evidence of active inflammation Leuv – 9,48, Plt 385. CRP is normal. Slightly elevated Creatinin 130  $\mu\text{mol/l}$ , eGFR – 37.3 mL/min/1.73 ml, Glomerular Filtration Rate by the MDRD Equation.

Slightly elevated hsTrop. – 0,017; normal (CK – 146 и CK-MB 11,6). Normal Glucosae: 5,7 mmol/l and ASAT 25.3 U/l, ALAT 54.4 U/l. Slightly elevated serum uric acid 430  $\mu\text{mol/l}$ , elevated LDL – 4.1

Ro-graphy of the lung and heart was performed (Fig. 2), which showed evidence of pulmonary venous stasis.

From transthoracic echocardiography (Fig. 3) we found increased end sizes and volumes of the left ventricle with diffusely suppressed contractility and very severe systolic dysfunction. Normal dimensions of right cor and thoracic aorta, no evidence of pericardial effusion. With secondary moderate relative mitral regurgitation. The global longitudinal strain of LV (GLS LV) – Fig. 4 was strongly reduced (-3.5%) correlated with the low ejection fraction of LV, measured according to a modified Simpson model (EF LV 28%).

We started drug therapy to control pulmonary congestion with Furosemid i.v. and low dose infusion of Nitronal i.v. in order to reduce the preload of the heart, oxygen therapy and monitoring of the main vital indicators – RR, HR, Sat%, monitoring, intake and excretion of fluids for 24 hours.

New discovered congestive heart failure with reduced EF of LV after a recent manifestation of flu-like symptoms directed us as a working diagnosis myocarditis of viral origin or myocarditis in connection with vaccination COVID 19.

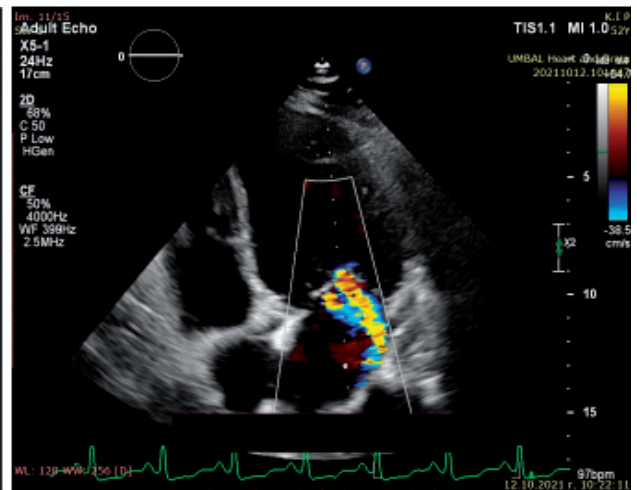
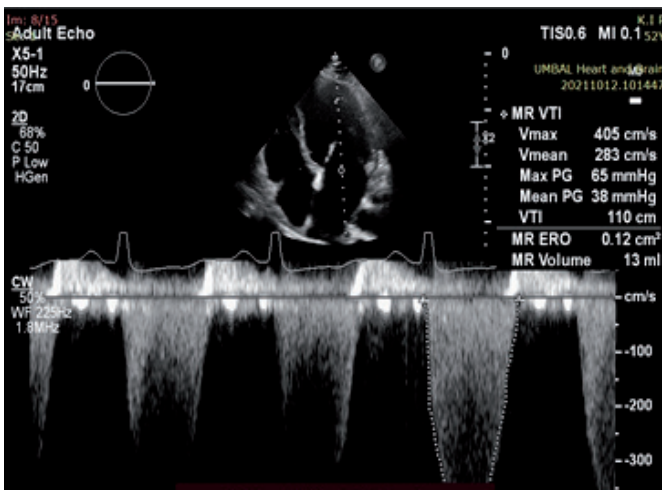
According to the latest recommendations of the European Society for the Treatment of Patients with Heart Failure with Reduced EF [1] and ECG – nLBBB, high hSTrop., the patient was indicated for left cardiac catheterization, during which an endomyocardial biopsy was performed. Material taken from the myocardium was sent for histological verification.

From the procedure, the main coronary arteries were without stenoses (Fig. 5).



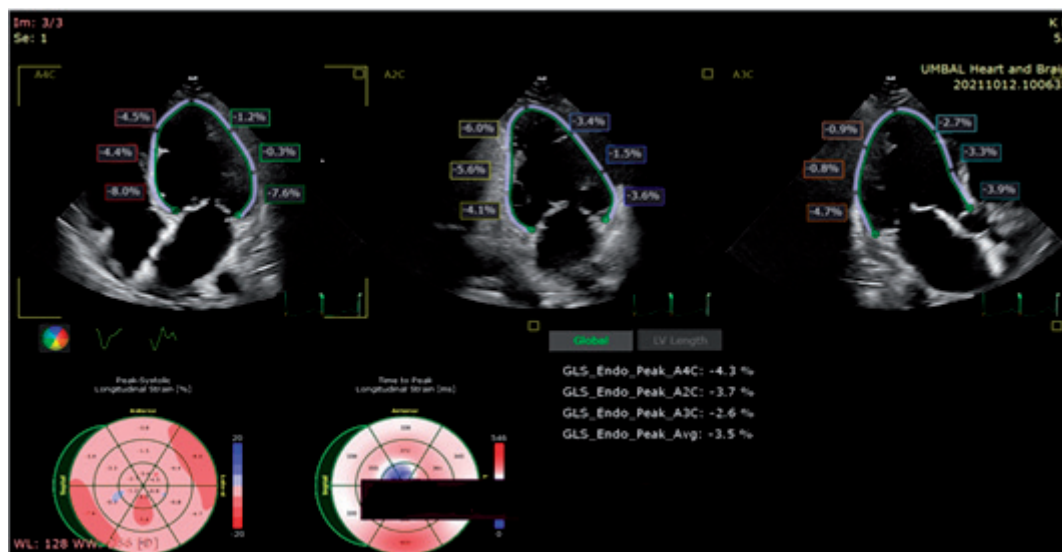
Фиг. 2. Рентгенография на бял гроб и сърце

Fig. 2. Ro-graphy of lung and heart

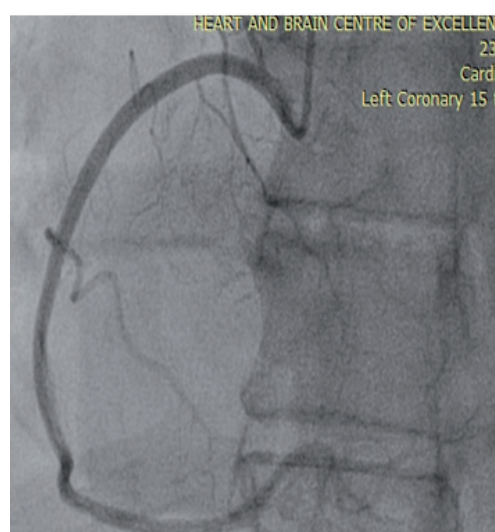
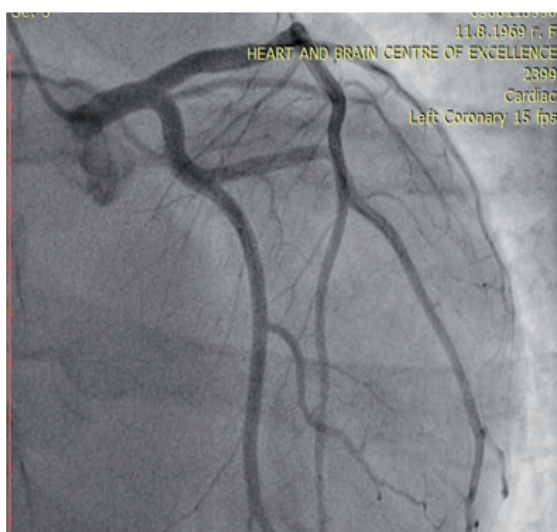


Фиг. 3. Транторакална ехокардиография на пациентката

Fig. 3. Transthoracic echocardiography of the patient



Фиг. 4. GLS на LV на същата пациентка / Fig. 4. GLS of LV of the same patient



Фиг. 5. Селективна коронарография / Fig. 5. Left cardiac catheterization

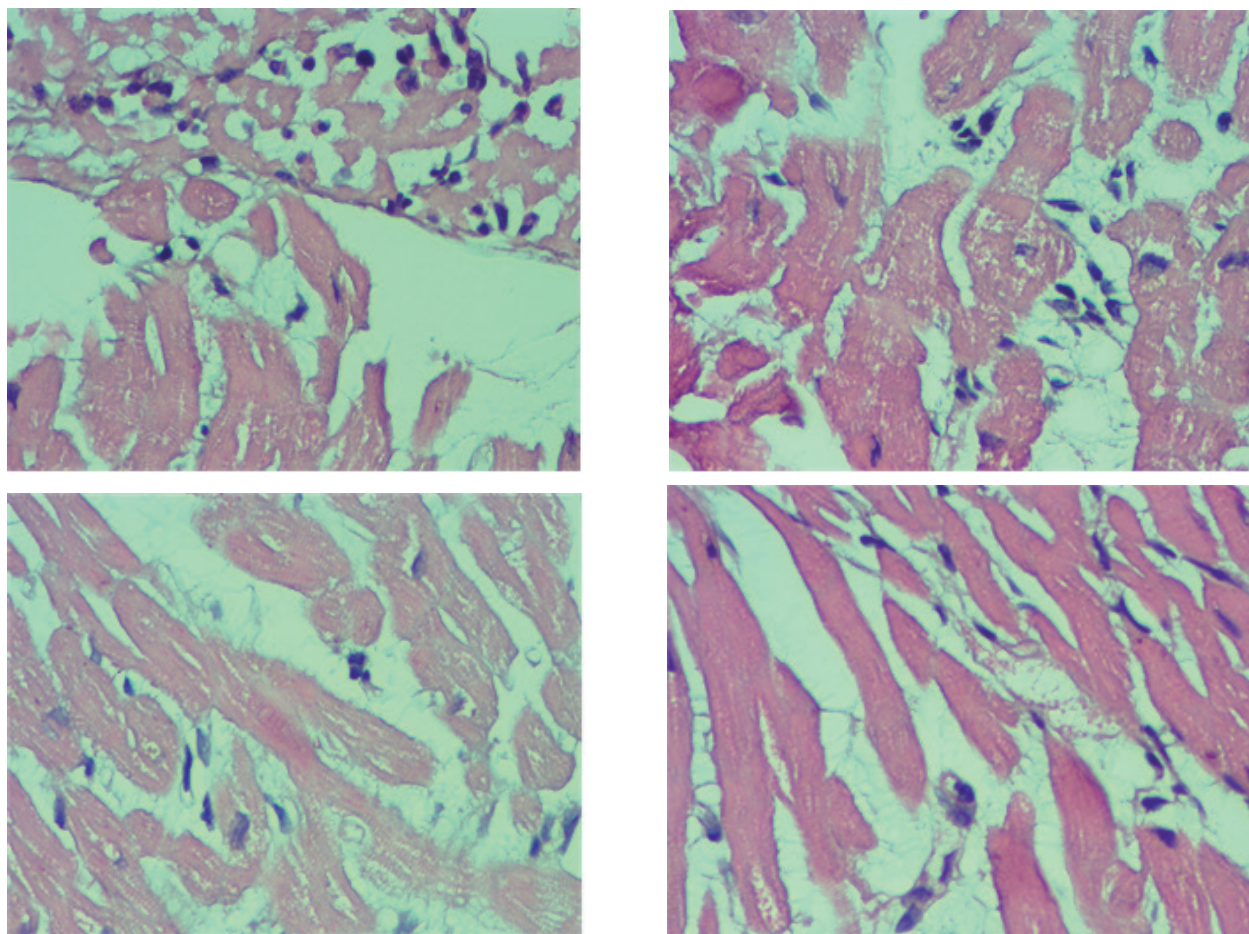
Заклучението на патоанатомите бе, че нахождката на изпратения материал отговаря на миокардит от смесен тип с лека степен на засягане. От хистологичния образ, който може да се проследи на фиг. 6, с данни за миокардионекроза в отделни участъци на късчета от миокард, както и интерстициален оток, фрагментация на миофибри, хиперхромни ядра. С наличие на възпалителни клетки – лимфоцити, неутрофили и макрофаги в изследвания материал (фиг. 6).

Хистологичният анализ на материалите от ЕМБ самостоятелно не е определящ за диагно-

The pathologists concluded that the finding of the sent material corresponded to myocarditis of mixed type with a slight degree of involvement. From the histological image that can be traced in Fig. 6, with evidence of myocardial necrosis in individual sections of myocardial fragments, as well as interstitial edema, fragmentation of myofibers, hyperchromic nuclei. With the presence of inflammatory cells – lymphocytes, neutrophils and macrophages in the studied material (Fig. 6).

Histological analysis of EMB materials is completely non-decisive for the diagnosis of myocarditis,





Фиг. 6. Хистологичен образ на миокардит при нашата пациентка

Fig. 6. Histological image of myocarditis in our patient

зата миокардит, винаги трябва да бъдат взети под внимание и останалите критерии, но има много важно значение за квалифицирането според хистологичните критерии – на лимфоцитен, еозинофилен, грануломатозен, полиморфен, гигантоклетъчен, което отразява етиопатогенезата на миокардния възпалителен процес.

Крайното решение за вида на миокардита имат и провеждането на имунохистологичен анализ, молекулярен анализ на вирусния геном, включващ полимеразна верижна реакция (PCR); количествен PCR (qPCR) за определяне на вирусното натоварване и анализ на вирусните геноми и генотипове. Много важен е инфекциозния статус на вируса, откриването на вирусна репликация е от значение за последващото поведение не само за ДНК вирусите, които са в латентна фаза, но и за РНК вирусите [4]. За да се избегнат

other criteria should always be taken into account, but it is very important for qualification according to histological criteria – lymphocytic, eosinophilic, granulomatous, polymorphic, giant cell, which corresponds to the etiopathogenesis. myocardial inflammatory process.

The final solution for the type of myocarditis is the immunohistological analysis, molecular analysis of the viral genome, including polymerase chain reaction (PCR); quantitative PCR (qPCR) to determine viral load and analysis of viral genomes and genotypes. The infectious status of the virus is very important, the detection of replication is important for DNA viral behavior not only for the latent phase, but also for RNA viruses [4]. To avoid misinterpreted



неправилно интерпретирани резултати се препоръчва вземане на кръвни проби за RT-PCR по време на ЕМБ, с цел откриване на остра вирусна инфекция и изключване на латентно инфекцирани кръвни клетки. Това би могло да се проведе в центрове с висока честота и успеваемост на прилагане на изследването и високо ниво на колаборация между патологоанатоми, кардиолози, микробиолози и вирусолози.

След стабилизиране на състоянието, при пациентката стартирахме терапия спрямо препоръките за лечение на СН със намалена ФИ на ЛК [1].

На пациентката бе назначен Beta blocker: Carvedilol 6,25 mg 2 x 1/2 tabl., ARNI (Sacubitril/Valsartan) 24/26 mg 2 x 1, SGLT2 inh. – Dapagliflozin, Eplerenon 25 mg + Furosemide 40 mg, Febuxostat 80 mg 1 табл. гн, железен препарат. Поради липса на артериална хипертония стартирахме ниски дози на медикаментите, като последните бяха планирани за титриране на контролните прегледи.

Проведено бе вирусологично изследване, като бяха верифицирани антитела срещу COVID-19, без изолiranje на групи вирусни агенти. Приехме, че високият титър на циркулиращи неутрализиращи антитела са в резултат от приложената ваксина. Патологоанатомичните промени, които се проследиха са дискретни, не дифузно засягане е подобно на описани и от други автори случаи при поствакцинационен миокардит. Времето на изява на общо неразположение, новодиагностицирана остра сърдечна недостатъчност с ехокардиографски верифицираната ДКМП, при липса на аутоимунно заболяване ни насочиха към тезата за възможен поствакцинационен миокардит при нашата пациентка.

В страните с висок процент на ваксинирани пациенти като САЩ и Израел бяха цитирани изяви на миокардит след приложена втора доза на ваксина, предимно на иРНК ваксини срещу COVID-19 [9].

Докладваните случаи са по-често при млади пациенти, като процентът на фатален изход е нисък. Научната общност в целия свят е на мнение, че въпреки подобни единични нежелани ефекти от ваксините срещу коронавирусна инфекция, благоприятните ползи от приложението им са доказани и надхвърлят риска. CDC (Center for Disease Control and Prevention) препоръчват ваксините като единствено решение на проблема на този етап, като

results, it is recommended that blood samples be taken for RT-PCR during EMB to detect acute viral infection and to exclude latently infected blood cells. This could be done in centers with a high frequency and success of the study and a high level of collaboration between pathologists, cardiologists, microbiologists and virologists.

After stabilization in the patient, we started the therapy at the treatment of HFrEF: Beta blocker (Carvedilol 6,25 mg 2 x 1/2 tabl., ARNI (Sacubitril/Valsartan) 24/26 mg 2 x 1, SGLT2 inhibitor – Dapagliflozin, Eplerenon 25 mg, Furosemide 40 mg, Febuxostat 80 mg., Iron. We started low doses of the drugs, and the latter were planned for titration of the control examinations.

A virological study was performed by verifying antibodies against COVID-19 without isolating other viral agents. We assumed that the high titer of circulating neutralizing antibodies was due to the vaccine administered. The pathoanatomical changes that were monitored are discrete, the non-diffuse disease is similar to the description of other authors of cases of myocarditis after vaccination.

The time of onset of newly diagnosed acute heart failure with echocardiographically verified dilated cardiomyopathy, in the absence of an autoimmune problem, led us to the thesis of a possible postvaccinal myocarditis.

In countries with high percentage of vaccinated patients, United States and Israel, reported myocarditis after the second dose of vaccine, especially mRNA vaccines against COVID-19 [9].

Cases have been reported frequently in young patients, with a low fatal outcome. The scientific community around the world is of the opinion whereas, however, these single side effects of coronavirus vaccines, the benefit is very big and outweigh the risk. The CDC (Center for Disease Control and Prevention) recommends vaccines as the only solution to this

възрастовата граница е понижена и те могат да се прилагат при деца над 5-годишна възраст, както и при бременни [8, 9, 10].

При проследяване месец след дехоспитализацията пациентката бе със значително по-добро общо състояние, с редуцирани прояви на ХЗСН с отличен функционален клас I NYHA и леко подобрена ФИ на ЛК: 35% по Симпсън. Беше значително редуцирана дозата на бримковия диуретик и титрирана тази на бета-блокера. При нашата пациентка не стартирахме специфично лечение с имуноглобулини или кортикостероиди поради хронична фаза на заболяването. Имуносупресивната терапия може да бъде показана въз основа на резултатите от ЕМБ, при гигантски клетъчен миокардит или еозинофилен миокардит и вероятно, също при саркоидоза или васкулит [5].

Беше й препоръчан дъгав режим, съобразен със състоянието.

При контролното проследяване с 24-часов холтер-ЕКГ не бяха регистрирани животозастрашаващи камерни ектопии.

При пациентката предстои проследяване ФИ в динамика, както и GLS LV след 3 месеца, при необходимост провеждане на ЯМР на сърце с оглед на последваща необходимост от кардиовертердефибрилатор и/или насочване за сърдечна трансплантация в случай на персистиране на силно потисната ФИ на лявата камера.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимостта от провеждане на ендомиокардна биопсия (ЕМБ) е особено важна в диференциалнодиагностичен план при поставяне на коректна диагноза и лечение на редица сърдечно-съдови заболявания, свързани със специфични миокардни нарушения. В хода на пандемичната обстановка, в която е изправен целият свят, очакваната сърдечно-съдова увреда с последици върху контрактилните възможности на миокарда значително нараства и добри социално-значими размери. По тази причина налагане на ЕМБ като сравнително безопасна процедура в клиничната практика от центрове, които имат възможност за провеждане на изследването, е от водещо значение в ситуации, при които се нуждаем от точна и навременно поставена диагноза, преди да настъпят необратими промени.

problem at this stage. Even the age limit is lowered and can be used in children over 5 years of age, as well as in pregnant women [8, 9, 10].

At follow-up one month after hospitalization, the patient had significantly improved general condition, with reduced manifestations of HFREF with excellent functional class I NYHA and slightly improved LV EF 35% by Simpson.

The dose of loop diuretic was reduced and the titrated of the beta-blocker. In our patient we did not start specific treatment with immunoglobulins or corticosteroids due to the chronic phase of the disease. Immunosuppressive therapy may be indicated as a basis for EMB results, in giant cell myocarditis or eosinophilic myocarditis, and possibly also in sarcoidosis or vasculitis [5].

No life-threatening ventricular ectopia was recorded in the 24-hour Holter ECG follow-up.

The patient will be monitored for dynamic EF as well as GLS LV after 3 months, if necessary, perform MRI of the heart in view of the subsequent need for cardioverter defibrillator and/or referral for cardiac transplantation in case of persistent severe suppressed left ventricular EF

### CONCLUSION

The need for endomyocardial biopsy (EMB) is particularly important in the differential diagnosis plan in the correct diagnosis and treatment of a number of cardiovascular diseases associated with specific myocardial disorders. In the course of the pandemic situation in which the whole world is facing, the expected cardiovascular damage with consequences on the contractile capabilities of the myocardium is significantly increasing and has become socially significant. For this reason, the imposition of EMB as a relatively safe procedure in clinical practice by centers that have the ability to conduct research is of paramount importance in situations where we need an accurate and timely diagnosis before irreversible changes occur.

## БИБЛИОГРАФИЯ / REFERENCES

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, 2021.
2. Dominguez F, Kuhl U, Pieske B, et al. Update of Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy: Reemergence of Endomyocardial Biopsy. *Rev Esp Cardiol (End Ed)*. 2016;69(2):178-87.
3. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a commentary on joint AHA/ACC/ESC guidelines. P Elliott<sup>1</sup>, E Arbustini, Dr P Elliott, The Heart Hospital, 16-18 Westmoreland Street, London W1G 8PH, UK; perry.elliott@ucl.ac.uk
4. Basso C, Angelini A, Carturan E, Thiene G. Classification and histological, immunohistochemical, and molecular diagnosis of inflammatory myocardial disease.
5. Daly K, Richardson PJ, Olsen EG et al. Acute myocarditis. Role of histological and virological examination in the diagnosis and assessment of immunosuppressive treatment.
6. The role of endomyocardial biopsy in the diagnosis and treatment of heart disease. Silver M.D. *Cardiovascular Pathology*. Vol. 2. Churchill Livingstone, New York 1983:1205-1224.
7. O'Connell JB, Herskowitz A, Mason JW et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med*, 1995;333:269-275.
8. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy, *Circulation*, 2001, 103:2254-2259.
9. Brooksby IA, Jenkins BS, Coltart DJ, et al. Left-ventricular endomyocardial biopsy. *Lancet*, 1974, 304(7891):1222-1225.
10. <https://www.cdc.gov/> Myocarditis and Pericarditis After mRNA COVID-19 Vaccination
11. Myocarditis among Moderna COVID-19 vaccine recipients, Dr. Liji Thomas

✉ Адрес за кореспонденция:  
Анита Иванова  
e-mail: a.ivanova.pn@cardiacinstitute.bg

✉ Contact Information:  
Anyuta Ivanova  
e-mail: a.ivanova.pn@cardiacinstitute.bg

## ВРОДЕНА ПЪЛНА ЛИПСА НА ПЕРИКАРД

Б. Нинова<sup>1</sup>, Я. Симова<sup>1,2,3</sup>, Т. Веков<sup>3,2</sup>

<sup>1</sup>МБАЛ „Сърце и Мозък“ – Плевен

<sup>2</sup>Медицински университет – Плевен

<sup>3</sup>Български кардиологичен институт

**Резюме.** Вродената липса на перикард е рядко срещано заболяване в клиничната практика. Разделя се на пълна и частична (съответно с лява и дясна локализация). Пълната липса представлява 9% от всички регистрирани случаи. В повечето случаи пациентите са асимптомни, ехокардиографското изследване ни насочва към верифициране на диагнозата с допълнителни образни изследвания като компютърна томография и ядрено махнитен резонанс. Към хирургично лечение се пристъпва, когато има изявена симптоматика. Представяме клиничен случай на 21-годишен пациент, който постъпва по повод атипичен прекордиален дискомфорт. По време на хоспитализацията се диагностицира пълна агенезия на перикарда.

**Ключови думи:** перикард, дефекти, липса на перикард, вродени

## COMPLETE ABSENCE OF THE PERICARDIUM

B. Ninova<sup>1</sup>, I. Simova<sup>1,2,3</sup>, T. Vekov<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Heart and Brain Center of Clinical Excellence, Pleven – Bulgaria

<sup>2</sup>Medical University, Pleven – Bulgaria

<sup>3</sup>Bulgarian Cardiac Institute

**Abstract.** Congenital absence of pericardium is a rarely detected disease in the clinical practice. It is divided into complete and partial (with left and right localization, respectively). Complete absence accounts for 9% of all reported cases. In most cases patients are asymptomatic, echocardiographic examination guides us to verify the diagnosis with additional imaging studies such as Computer Tomography (CT) and Magnetic Resonance Imaging (MRI). Surgical treatment is recommended when there is marked clinical symptomatology. We present a case of a 21-year-old patient who was hospitalized because of atypical precordial discomfort. Complete agenesis of the pericardium was diagnosed during the hospitalization.

**Key words:** pericardium, defects, absence of pericardium, congenital

## ВЪВЕДЕНИЕ

Вродената липса на перикард се среща при по-малко от 1 на 10 000 пациенти. Пълната липса на перикард се отбелязва при около 9% от всички случаи [1]. Причина за вродените дефекти на перикарда обикновено се приема патология в процеса на развитие на плевроперикардната мембрана. Съответно има няколко теории: една от тях предполага, че сърцето се уголемява преди въпросното плевроперикардно затваряне – налице е дефект. Друга теория гласи, че самата мембрана не може да издържи на разтягането под натиска

## INTRODUCTION

Congenital absence of the pericardium occurs in less than 1 in 10 000 patients. Complete absence of the pericardium is noted in about 9% of all cases [1]. The cause of congenital pericardial defects is usually assumed to be a pathology in the process of pleuropericardial membrane development. Accordingly, there are several theories: one of them suggests that the heart enlarges before the pleuropericardial closure so there is a defect. Another theory states that the membrane itself cannot withstand the stretching



на растящото сърце и отново се позитивира дефект. Трета теория за неуспеха в развитието на перикардната мембрана е преждевременна атрофия на кардиналните вени (канал на Кювие), кръвоснабдяващи плевроперикардните гънки [2]. Обикновено заболяването не се съпътства от „пъстра“ клинична картина, в повечето случаи пациентите са асимптомни. Въпреки че пациентите с вродена липса на перикард обикновено имат изолирани дефекти, почти 30% от тези лица са и с други вродени сърдечно-съдови или белодробни аномалии. Тези пациенти могат да имат и други синдроми като синдром на VATER (дефекти на прешлените, анална атрезия, трахеоезофагеална фистула и радиална и бъбречна дисплазия), синдром на Марфан [3] и синдром на Pallister-Killian [4] (тетразомия 12p) – характеризира се с умствена изостаналост, хипо- или хиперпигментация, лицев аномалии. Може да се наблюдават и rectus excavatum, диафрагмална херния. Посредством различни образни изследвания се стига до окончателно диагностициране на заболяването. Описваме клиничен случай на 21-годишен мъж с пълна перикардна агенезия.

### КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме клиничен случай на 21-годишен мъж, който постъпва в отделението по повод атипичен прекордиален дискомфорт и вариабилни стойности на артериалното налягане. Знае за сърдечна аномалия, но към момента на хоспитализация е с неуточнена крайна диагноза.

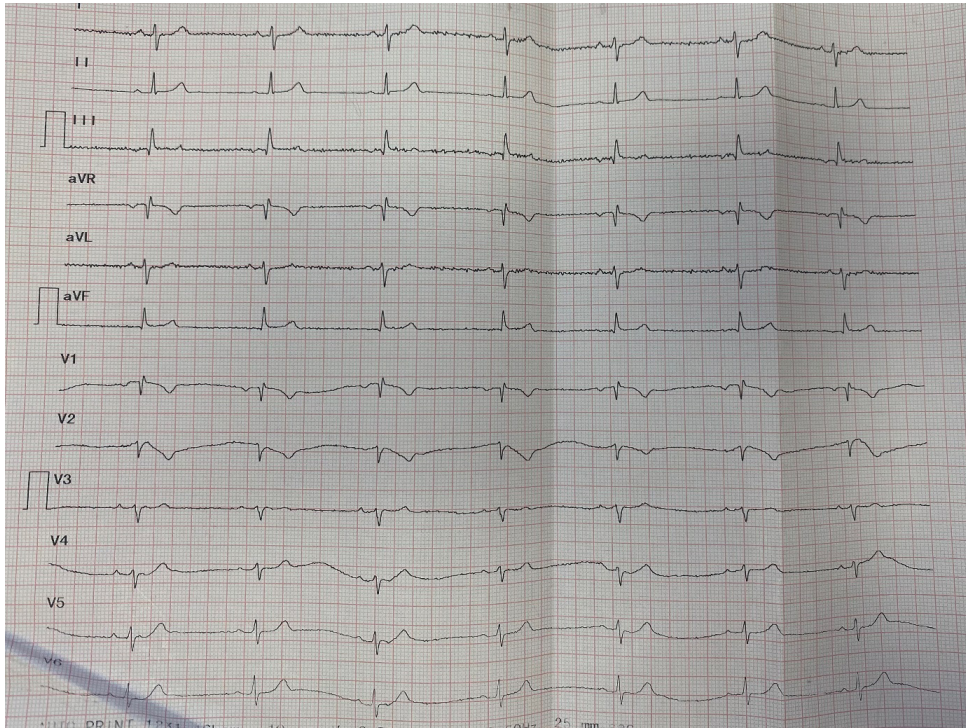
Пациентът е с оплаквания от лесна умора, аритмична сърдечна дейност (съобщава за „прескачане“ на сърцето, измерени горногранични стойности на артериалното налягане, от порядъка на 140/90 mmHg. Не съобщава за придружаващи заболявания. Като вреден навик се отбелязва тютюнопушене, средно по една кутия цигари на ден. Не се откриха отклонения в обективния статус на пациента. От проведено електрокардиографско изследване се отчете синусова брадикардия, непълен десен бедрен блок и негативирание на T-вълните във V1, V2.

under the pressure of the growing heart and again a defect is created. A third theory for the failure in the development of the pericardial membrane is a premature atrophy of the cardinal veins (duct of Cuvier) supplying blood to the pleuropericardial folds [2]. The disease is usually not accompanied by a „mottled“ clinical picture; in most cases, patients are asymptomatic. Although patients with congenital pericardial disease usually have isolated defects, almost 30% of these patients have other congenital cardiovascular or pulmonary abnormalities. These patients may have syndromes such as VATER syndrome (vertebral defects, anal atresia, tracheoesophageal fistula and radial and renal dysplasia), Marfan syndrome [3] and Pallister-Killian syndrome [4] (tetrasomy 12p) – characterized by mental retardation, hypo- or hyperpigmentation, facial abnormalities. Pectus excavatum, a diaphragmatic hernia, may also be seen. Through various imaging studies, a definitive diagnosis of the disease is reached. We describe a clinical case of a 21-year-old man with complete pericardial agenesis.

### CLINICAL CASE

We describe a clinical case of a 21-year-old man who present to the department because of atypical precordial discomfort and variable blood pressure values. He is aware of a cardiac abnormality but at the time of hospitalization does not have a specified final diagnosis.

The patient presents with complaints of fatigue, arrhythmic heartbeat (reported „skipping“ of the heart, measured upper limit blood pressure values, in the range of 140/90 mmHg. No co-morbidities are reported. He is a smoker, averaging one pack of cigarettes per day. No abnormalities were found in the patient's objective status. An electrocardiographic examination revealed sinus bradycardia, incomplete right femoral block and T wave negation in V1, V2.

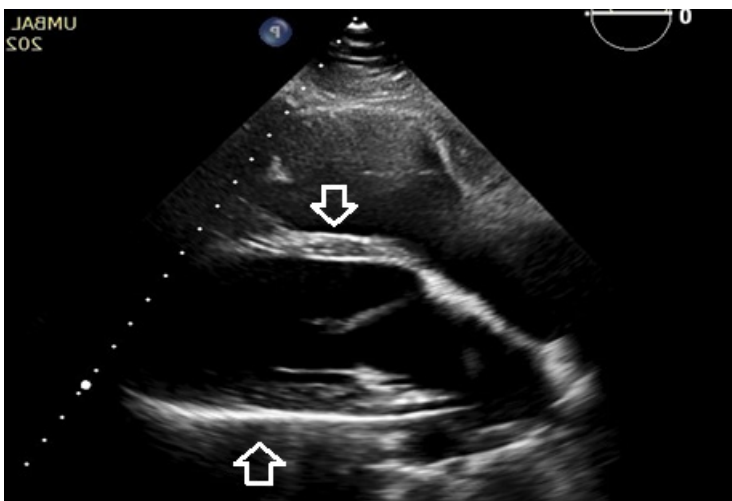


Фиг. 1. 12-канално електрокардиографско изследване на 21-годишен пациент с агенезия на перикарда

Fig. 1. 12-channel electrocardiographic study of a 21-year-old patient with pericardial agenesis

Пристъпни се към ехокардиография. Още от парастернална позиция по дългата ос се забелязва нетипичен образ. Голяма част от десните кухини се визуализират, поради ляво сърдечно изместване. Предсърдията са елонгирани, отчита се характерната за перикардна агенезия „луковична“ [5] форма на камерите. Систолната функция на лява камера е запазена. Не са открити клапни аномалии или функционални отклонения.

We proceeded to echocardiography. Already from parasternal position along the long axis an atypical image was noted. Much of the right cavity was visualized due to left cardiac displacement. The atria were elongated, the ventricles were characterized as a teardrop-shaped [5] form. Systolic function of the left ventricle was preserved. No valvular abnormalities or functional abnormalities were found.



Фиг. 2. Ехокардиографско изследване от парастернална позиция по дългата ос. Визуализират се дилатирани кухини, лява сърдечна позиция

Fig. 2. Echocardiographic imaging from parasternal position along the long axis. Dilated cavities are visualized, left cardiac position

Някои автори определят сърдечната форма при подобен тип патологии като „капкообразна“. Относно кинетиката по време на изследването се определи тардикинезия на сърдечния връх, по-изразена в долните и латералните сегменти на апекса.

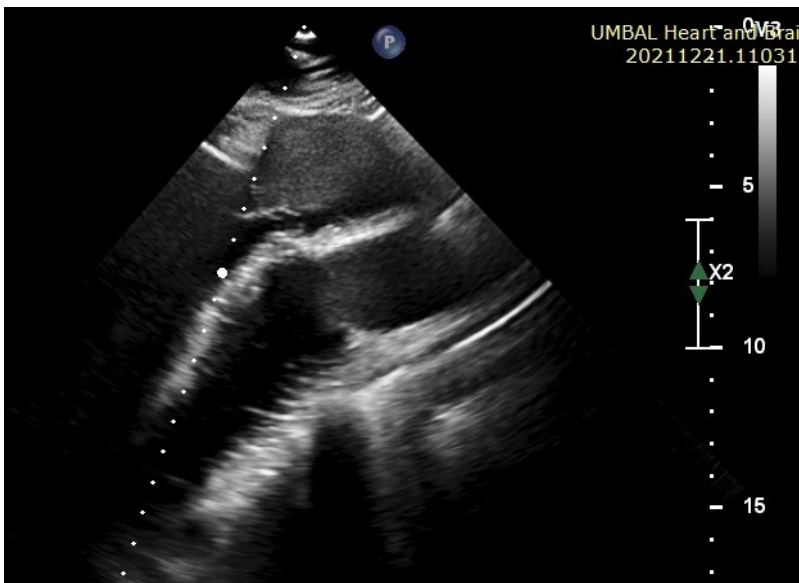
Назначени са допълнителни образни изследвания. Рентгенографското изследване на гръдния кош показва изместване наляво на сърдечния силует, удължена сърдечна граница. Конкретно в този случай се вижда и усилен перибронхиален съдов рисунок вдясно. В повечето варианти при перикардна агенезия се забелязва и т.нар. „знак на Снупи“ [5].

Поради анамнестичните оплаквания от „прескачане“ на сърцето, се постави холтер-ЕКГ за 48 часа. По време на записа персистира синусов ритъм, конфигурацията на QRS-комплекса, P-вълна-

Concerning the kinetics, tardikinesia of the cardiac apex was observed during the examination, more pronounced in the inferior and lateral segments of the apex.

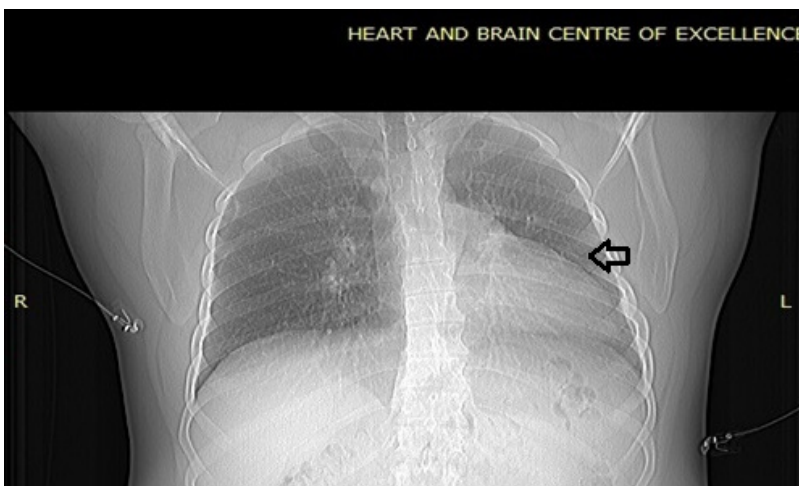
We then performed additional imaging studies. Chest radiograph showed leftward shift of cardiac silhouette, elongated cardiac border. Specifically in this case, an enhanced peribronchial vascular pattern was also seen on the right. In most variants of pericardial agenesis, the so-called „Snoopy’s sign“ is also seen [5].

Because of the complaints of „skipping“ of the heart, a Holter-ECG was performed for 48 hours. During the recording, sinus rhythm persisted, the configuration of the QRS complex, P wave, PR interval



Фиг. 3. ЕхоКГ изследване от апикална 4-кухинна позиция

Fig. 3. Echocardiographic imaging from the apical 4-chamber position



Фиг. 4. Рентгенографско изследване на сърце и бял дроб – изместен наляво сърдечен силует и удължена сърдечна граница

Fig. 4. Radiographic examination of heart and lung



та, PR-интервала са без отклонения. Регистрираха се единични надкамерни екстрасистоли.

При суспекция за перикардна патология основен диагностичен метод е или компютърната томография, или ядрено-магнитният резонанс. Пристъпи се към компютърна томография на сърце и коронарни съдове. Установи се липса на перикардни листове изцяло. Характерно за заболяването е наличие на белогробна тъкан в аортопулмоналния прозорец (пространството между пулмоналната артерия и аортата) [6]. Не се откри патология на коронарните съдове. Съответно се потвърди ексцесивната лява сърдечна позиция и окончателната диагноза пълна перикардна агенезия.



След обсъждане на случая се взе решение, че няма необходимост от ежедневна системна медикаментозна терапия. Дадена е препоръка за прием на магнезий за един месец, с оглед на единичните надкамерни екстрасистоли по време на холтер-ЕКГ изследването. Няма категорични доказателства в посока налагаща пациентите с пълна липса на перикард да трябва, да ограничават физическата си активност. Към настоящия момент не се установява наследствена приемственост на заболяването. Разбира се, всички пациенти подлежат на разяснение за вредата от тютюнопушенето в генерален аспект и конкретно в нашия случай бе дадена препоръка на пациента за преустановяване на употребата на цигари. Уместно е ежегодно амбулаторно проследяване от кардиолог, включващо и ехокардиографско изследване.

were without deviations. Single supraventricular extrasystoles were recorded.

In case of suspected pericardial pathology, either CT or MRI is the diagnostic method of choice. We proceeded to CT of the heart and coronary vessels. Pericardial layers were found to be completely absent. There was presence of pulmonary tissue in the aortopulmonary window (the space between the pulmonary artery and the aorta) – characteristic sign for the disease [6]. Coronary vessels were normal. Left heart position and complete pericardial agenesis were confirmed.

Фиг. 5. КТ ганни за перикардна агенезия

Fig. 5. CT imaging of pericardial agenesis

After discussing the case, it was decided that there was no need for daily systemic drug therapy. Magnesium intake for one month was recommended in view of the single supraventricular extrasystoles during the Holter-ECG study. There is no specific recommendation about (limiting) physical activity in patients with complete absence of pericardium. No hereditary of the disease has been established nowadays. Of course, we explain to all patients the harm of smoking in general and specifically in our case a recommendation was given to the patient to discontinue cigarette use. Annual outpatient follow-up by a cardiologist including echocardiographic examination is appropriate.



## ОБСЪЖДАНЕ

Перикардната агенезия се диагностицира изключително рядко. В повечето случаи пациентите са асимптомни или имат атипични прекордиални оплаквания. По-често заболяването се среща сред мъжката популация. Най-често се среща частична липса с лява локализация – около 70% от диагностицираните случаи, съответно с дясна локализация на дефекта – 17%, и тотална – 9% [5].

В повечето случаи пациентите са асимптомни. В някои случаи може да се позитивира гръдна болка, диспнея, замаяност, тахикардични епизоди [7]. ЕКГ промените обикновено също са неспецифични – отклонена сърдечна ос, непълен десен бегрен блок, брадикардия.

Посредством ехокардиографското изследване веднага прави впечатление, че не се визуализират нормалните сърдечни находки от различните ехопозиции. От парастернална позиция по гърлата ос се вижда голяма част от десните кухини, поради ляво сърдечно изместване, което съответно може да доведе до погрешно диагностициране на деснокамерна дилатация. От апикална 4-кухинна позиция се визуализира „луковична“ [5] лява камера с елонгирани предсърдия, поради липса на ограничаващ перикард. Сърцето като цяло може да се определи с канковидна форма. Липсата на перикард не компрометира систолната функция на лявата камера.

Рентгенографското изследване ни насочва към диагностициране на перикардна агенезия, позитивира се изместване към ляво на сърдечната позиция, удебелява се сърдечната граница, съответното дясната сърдечна граница се „зуби“.

Един от основните диагностични методи е компютърната томография. Интерпозиция на белодробна тъкан между пулмоналната артерия и аортата е специфичен диагностичен маркер, както и ексцесивна лява сърдечна позиция се наблюдава обикновено при пълна липса на перикард. „Златен стандарт“ е ядрено-магнитният резонанс.

Обикновено не е необходимо лечение. Известно е, че пациенти с пълна липса на перикард имат нормална систолна функция. Някои автори предполагат повишен риск за аортна дисекция тип А, поради повишена сърдечна мобилност и позиционно изместване [8, 9].

## DISCUSSION

Pericardial agenesis is diagnosed extremely rare. In most cases, patients are asymptomatic or have atypical precordial complaints. The disease is more common in the male population. Partial absence with left localization is most common – about 70% of diagnosed cases, with right localization of the defect – 17% and total absence-in 9% of the cases [1].

In most cases, patients are asymptomatic. In some cases, chest pain, dyspnea, dizziness, tachycardia episodes may be present [7] ECG changes are also usually nonspecific- cardiac axis deviation, incomplete right bundle branch block, bradycardia.

By echocardiographic examination, the first and typical finding is that the standard positions do not correlate with standard. From parasternal long axis position, much of the right cavity is visible due to leftward heart shift, which may consequently lead to misdiagnosis of right ventricular dilatation. From the apical 4-chamber position, a „teardrop-shaped“ [5] left ventricle with elongated atria is visualized due to the absence of a limiting pericardium. The absence of pericardium does not compromise left ventricular systolic function.

Radiographic examination guides us to the diagnosis of pericardial agenesis due to a leftward cardiac shift elongation of the cardiac border and “loss” of the right cardiac border.

One of the main diagnostic methods is Computed Tomography. Interposition of pulmonary tissue between the pulmonary artery and the aorta is a specific diagnostic marker as well as an extreme left heart position is usually seen in the complete absence of the pericardium. The „gold standard“ is MRI.

Usually no treatment is necessary, patients with complete absence of pericardium are known to have normal systolic function. Some authors have suggested an increased risk for type A aortic dissection due to increased cardiac mobility and positional shift [8, 9].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вродените заболявания на перикарда са рядка клинична находка. В повечето случаи пациентите са асимптомни или с прояви на атипична гръдна болка. Неспецифични ехокардиографски и рентгенографски образи трябва да ни насочат да мислим в покосока сърдечна аномалия. Компютърната томография и ядрено-магнитният резонанс си остават диагностичен еквивалент. В повечето случаи не е необходимо лечение.

### CONCLUSION

Congenital diseases of the pericardium are a rare clinical finding. In most cases, patients are asymptomatic or present with atypical chest pain. Nonspecific echocardiographic and radiographic images should guide us to think about a cardiac abnormality. CT and MRI remain the diagnostic methods of choice. In most cases, no treatment is necessary.

### ИЗТОЧНИЦИ / REFERENCES

1. Nasser WK. Congenital diseases of the pericardium. *Cardiovasc Clin* 1976;7:271- 86.
2. Rienmüller R, Gröll R, Lipton MJ. CT and MR imaging of pericardial disease. *Radiol Clin North Am.* 2004;42:587-601. vi.
3. Lu C, Ridker PM. Echocardiographic diagnosis of congenital absence of the pericardium in a patient with VATER association defects. *Clin Cardiol.* 1994;17:503-504.
4. Zakowski MF, Wright Y, Ricci A., Jr Pericardial agenesis and focal aplasia cutis in tetrasomy 12p (Pallister-Killian syndrome) *Am J Med Genet.* 1992;42:323-325.
5. Abbas AE, Appleton CP, Liu PT, Sweeney JP. Congenital absence of the pericardium: case presentation and review of literature. *Int J Cardiol* 2005;98:21-5.
6. Cuccuini M, Lisi F, Consoli A et al. Congenital defects of pericardium: case reports and review of literature. *Ital J Anat Embryol* 2013;118: 136-50.
7. Centola M, Longo M, De Marco F et al. Does echocardiography play a role in the clinical diagnosis of congenital absence of pericardium? A case presentation and a systematic review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2009;10:687-692.
8. Tanaka H, Oishi Y, Mizuguchi Y et al. Contribution of the pericardium to left ventricular torsion and regional myocardial function in patients with total absence of the left pericardium. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21: 268-74.
9. Nasser WK. Congenital diseases of the pericardium. *Cardiovasc Clin* 1976;7:271-86

✉ Адрес за кореспонденция:  
Д-р Борислава Нинова  
МБАЛ „Сърце и Мозък“  
ул. Пиер Кюри № 2  
5800 Плевен  
e-mail: byovcheva92@gmail.com

✉ Contact information:  
Dr. B. Ninova  
„Heart and Brain“ Hospital  
2 Pier Curie Street  
5800 Pleven, Bulgaria  
e-mail: byovcheva92@gmail.com

## ПОЛИМОРБИДЕН ПАЦИЕНТ С ДЕКОМПЕНСИРАНА ЗАСТОЙНА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ – ДИАГНОСТИЧНИ И ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА КЛЮЧОВАТА РОЛЯ НА ИНДИВИДУАЛИЗИРАНИЯ ПОДХОД

Д. Недялкова, П. Макавеев, И. Иванов, М. Цветкова, К. Георгиева, И. Младенов, К. Колев

Специализирана болница за активно лечение по Кардиология – Велико Търново  
Български Кардиологичен Институт

**Резюме.** Представяме клиничен случай на пациентка с изострена хронична застойна сърдечна недостатъчност, нестабилен хемодинамичен статус и прогресивно задълбочаваща се дихателна недостатъчност, което наложи пациентката да бъде интубирана и поставена на механична апаратна вентилация. В хода на диагностично-терапевтичния процес се обсъдиха възможните нозологични единици, които биха дали обяснение за тежкото общо състояние, с което пациентката постъпва в болницата. По време на хоспитализационния престой констатирахме и остро настъпил неврологичен дефицит. С този клиничен случай целим да покажем мултифакторната генеза на декомпенсираната сърдечна недостатъчност и нуждата от комплексно лечение за постигане на благоприятен резултат.

**Ключови думи:** сърдечна недостатъчност, тахикардно индуцирана кардиомиопатия, дилатативна кардиомиопатия, белодробна тромбемболия, миокарден инфаркт, кардиогенен шок, дихателна недостатъчност, механична вентилация, мозъчен инсулт

## POLYMORBID PATIENT WITH DECOMPENSATED CONGESTIVE HEART FAILURE – DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC CHALLENGES THE KEY ROLE OF THE INDIVIDUALIZED APPROACH

D. Nedyalkova, P. Makaveev, I. Ivanov, M. Tsvetkova, K. Georgieva, I. Mladenov, K. Kolev

Cardiology Hospital – Veliko Tarnovo  
Bulgarian Cardiac Institute

**Abstract.** We present a clinical case of a patient with exacerbated chronic congestive heart failure, unstable hemodynamic status, and progressively worsening respiratory failure, which necessitated the patient to be intubated and placed on mechanical ventilation. In the course of the diagnostic-therapeutic process, several possible causes for the severe general condition of the patient were discussed. During the hospital stay, there also occurred an acute neurological deficit. With this clinical case, we aim to show the multifactorial genesis of congestive chronic heart failure and the need for a complex treatment in order to achieve a favorable outcome.

**Key words:** heart failure, tachycardia-induced cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, pulmonary thromboembolism, myocardial infarction, cardiogenic shock, respiratory failure, mechanical ventilation, stroke

### Увод

Сърдечната недостатъчност (CH) не е само патологична диагноза, а е клиничен синдром, състоящ се от водещи симптоми (задух, отоци по крайниците, лесна умора), които могат да са придружени от физикални белези (повишено югу-

### INTRODUCTION

Heart failure is not a single pathological diagnosis, but a clinical syndrome consisting of cardinal symptoms (e.g. breathlessness, ankle swelling, and fatigue) that may be accompanied by signs (e.g. elevated jugular venous pressure, pulmonary crack-

ларно венозно налягане, застоини хрипове, периферни отоци). Причина за нея е структурна и/или функционална дисфункция на сърцето, която причинява повишени интракардиални налягания и/или неадекватен сърдечен дебит в покой и/или по време на натоварване [1]. Разкриването на етиологията на подлежащата сърдечна дисфункция е задължително при поставяне на диагнозата сърдечна недостатъчност, тъй като специфичната патология определя последващото лечение. Най-често СН е причинена от миокардна дисфункция била тя систолна, диастолна или и двете [1]. Клапни лезии, патологии на перикарда и ендокарда и аномалии в сърдечния ритъм и провеждане също могат да причинят или да допринесат за развитието на СН [1, 2].

Острата СН се означава като бързо или постепенно начало на симптомите и/или физикалните белези на СН, които са достатъчно тежки, за да потърси пациентът спешно медицинска помощ, което води до непредвидени хоспитализации [1]. Острата СН може да е първа проява на новооткрита СН или да представлява остра декомпенсация на хронична СН (по-често срещано) [1, 2]. Четири са главните клинични форми на острата сърдечна недостатъчност, като те могат да се припокриват: остра декомпенсирана сърдечна недостатъчност, остър белодробен оток, изолирана деснокамерна недостатъчност, кардиогенен шок [1].

## КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Касае се за 67-годишна пациентка с рискови фактори за сърдечно-съдови заболявания: артериална хипертония, захарен диабет, хиперурикемия, безитас първа степен (телесна тегло – 82 kg, ръст – 162 cm, индекс на телесната маса – 32) и придружаващи заболявания: хипотиреозидизъм, анемия. По думи на пациентката преди осем години е била диагностицирана с тахикардно-брадикарден синдром и насочена за имплантиране на постоянен електрокардиостимулатор, след което през същата година е претърпяла неуспешна радиорефреквентна аблация (пациентката не предоставя документация от предшестващите сърдечно-съдови хоспитализации). По данни на

les, and peripheral edema). It is due to a structural and/or functional abnormality of the heart that results in elevated intracardiac pressures and/or inadequate cardiac output at rest and/or during exercise [1]. Identification of the etiology of the underlying cardiac dysfunction is mandatory in the diagnosis of HF as the specific pathology can determine subsequent treatment. Most commonly, HF is due to myocardial dysfunction: either systolic, diastolic, or both [1]. However, pathology of the valves, pericardium, and endocardium, and abnormalities of heart rhythm and conduction can also cause or contribute to HF [1, 2].

Acute HF (AHF) refers to rapid or gradual onset of symptoms and/or signs of HF, severe enough for the patient to seek urgent medical attention, leading to unplanned hospital admissions or an emergency department visit [1]. AHF may be the first manifestation of HF (new onset) or, more frequently, be due to an acute decompensation of chronic HF [1, 2]. There are four main clinical forms of acute heart failure, which can also overlap: acute decompensated cardiac insufficiency, acute pulmonary edema, isolated right ventricular failure, cardiac shock [1].

## CLINICAL CASE

The subject of our clinical case is a 67-year-old female with risk factors for cardiovascular diseases: arterial hypertension, diabetes mellitus, hyperuricemia, first degree obesity (body weight – 82 kg, height – 162 cm, body mass index – 32) and concomitant diseases: hypothyroidism, anaemia. According to the patient's words, she was diagnosed with tachycardia-bradycardia syndrome eight years ago and had a permanent pacemaker implanted. The same year she also underwent unsuccessful radiofrequency ablation (the patient couldn't provide medical documentation from the previous cardiovascular hospitalizations).



близки на пациентката от няколко години тя е с рекурентни прояви на сърдечна недостатъчност и лош контрол на сърдечната честота поради negliжиране на състоянието и непригържане към назначената терапия:

**Metoprolol 25 mg – 2 x 1 m.; Sacubitril/valsartan 49/51 mg – 2 x 1 m.; Doxazosin 2 mg – по 1 m. вечер, Torasemide SR 5 mg – по 1 m. дневно; Gliclazide 60 mg – по 1 m. сутрин; Linagliptin/metformin hydrochloride 2.5/1000 mg – 2 x 1 m.; Levothyroxine 75 mg – по 1 m. сутрин; Allopurinol 100 mg – 1 m. сутрин.**

Пациентката постъпва в клиниката в тежко увредено общо състояние с прогресивно засилващ се задух в покой, умора, сърцебиене и претибиялни отоци. Оплакванията датират от една седмица, като изразено са се влошили през последните два дни. Съобщава, че преди по-малко от един месец е претърпяла фрактура на гясна мишница, коригирана чрез оперативна интервенция. Постоперативно пациентката е била изписана на нискомолекулярен хепарин (НМХ) еднократно дневно за период от тридесет дни – Nadroparin calcium 0.4 ml (3800 IU anti-Xa) подкожно, веднъж на 24 часа.

При приемане в болницата пациентката заема принудително ортопноично положение в леглото. От белодробния статус: двете гръдни половици вземат еднакво участие в дишането, аускултаторно с гръбни влажни хрипове двустранно. Кислородна сатурация - 90% без подаване на кислород. Тахиаритмична сърдечна дейност с висока камерна честота около 160/min. Глухи сърдечни тонове, без патологични шумове. Артериално налягане – 107/65 mmHg. Черен дроб – на 2-3 cm под ребрената гъга. Крайници – изразени отоци, отслабени пулсации на периферните артерии.

От проведената електрокардиография констатирахме абсолютна аритмия при предсърдно мъждене, гясна ел. позиция, непълнен ДББ (продължителност на QRS-комплекса 110 ms), единични камерни екстрасистоли, фреквенция – 140/min (фиг. 1).

Данните от проведената ехокардиография показват дилатирани сърдечни кухини, дифузна хипокинезия на лявата камера, по-изразена пред-

According to the patient's relatives, the last several years she had recurrent manifestations of cardiac insufficiency and poor control of the heart rate due to neglect of her condition and non-adherence to the following prescribed therapy:

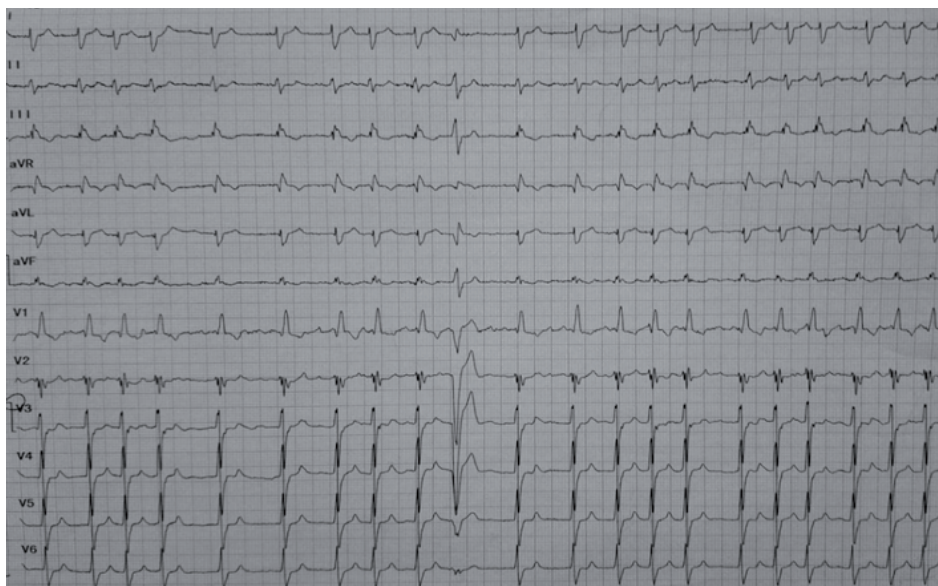
**Metoprolol 25 mg b.i.d; Sacubitril/valsartan 49/51 mg b.i.d; Doxazosin 2 mg q.p.m. Torasemide SR 5 mg q.a.m; Gliclazide 60 mg q.d; Linagliptin/metformin hydrochloride 2.5/1000 mg b.i.d; Levothyroxine 75mg q.a.m; Allopurinol 100 mg q.a.m**

The patient was admitted to the clinic in a severely impaired general condition with progressively increasing shortness of breath at rest, fatigue, palpitations, and pretibial edema dating one week ago and significantly worsening in the last two days. Less than a month ago the patient had suffered a fracture in her right arm, for which she had undergone surgical treatment. Postoperatively she had been prescribed low-molecular-weight (LMWH) heparin once a day for a period of thirty days – Nadroparin calcium 0.4 ml (3800 IU anti-Xa) s.c/once per 24 hours.

At the time of hospitalization, the patient assumed an orthopneic position in bed. The lung examination showed that both thoracic halves took an equal part in respiration; there were crackles (rales) bilaterally. Oxygen saturation was 90% without an oxygen supply. There was tachyarrhythmia with a high ventricular rate of about 160 beats/minute. The heart tones were not accentuated; no pathological heart sounds could be detected. The arterial blood pressure was 107/65 mmHg. The liver was positioned 2-3 cm below the costal arch. Limbs – pronounced swelling, weakened pulsations of the peripheral arteries.

The initial presenting electrocardiogram showed atrial fibrillation, right axis deviation, incomplete RBBB (QRS duration of 110 ms), infrequent ventricular extrasystoles, heart rate of 140 beats/minute (Fig. 1).

The echocardiography demonstrated dilated cardiac chambers, diffuse hypokinesia of the left ventricle, more pronounced anteroseptal



Фиг. 1. ЕКГ при хоспитализацията

Fig. 1. ECG at hospital admission

но-септално, сигнификантно редуцирана систолна функция и умерена по степен пулмонална хипертония (фиг. 2) [3].

hypokinesia, significantly reduced systolic function, and moderate pulmonary hypertension [3] (Fig. 2):

**Лява камера:** ТДР – 62 мм; ТСП – 51 мм;  
ТДО – 187 мл; ТСО – 124 мл;  
ФИ – 34%; ФИ по Симпсън – 28%; ФС – 16%  
МКП – 14 мм; ЗСЛК – 14 мм;  
**Кинетика:** дифузна хипокинезия, по-изразена предно-септално  
**Ляво предсърдие:** 51 мм;  
**Аорта на ниво възходяща:** 36 мм;  
**Дясна камера:** 42 мм;  
**Дясно предсърдие:** 22 кв.см;  
**Митрална клапа:** регургитация 1 ст.,  
**Аортна клапа:** запазен кръвоток;  
**Трикуспидална клапа:** регургитация 2-3 ст.;  
СНДК – 50 mmHg

Фиг. 2. Ехокардиографска находка при хоспитализацията

**Left ventricle:** EDD – 62 mm; ESD – 51 mm;  
EDV – 187 ml; ESD – 124 ml;  
EF – 34%; EF Simpson – 28%; FS – 16%  
IVS – 14 mm; LVPW – 14 mm;  
**Kinetics:** diffuse hypokinesia, more pronounced anteroseptal hypokinesia,  
**Left atrium:** 51 mm;  
**Ascending aorta:** 36 mm;  
**Right ventricle:** 42 mm;  
**Right atrium:** 22 sq.cm;  
**Mitral valve:** 1st degree regurgitation,  
**Aortic valve:** normal blood flow;  
**Tricuspid valve:** 2nd-3rd degree regurgitation; RVSP – 50 mmHg

Fig. 2. Echocardiography findings at hospital admission

С рентгенови данни за усилен бронхитен рисунок, съдов застои хилусно и базално паракардиално. Сърце с дилатация на левокамерната дъга.

There were X-ray data for enhanced bronchial pattern, vascular hilar and basal pericardiac congestion, dilation of the left ventricular arch.

#### Лабораторни изследвания при хоспитализацията

• Пълна кръвна картина: Левкоцити (Leu) – 7.85; Еритроцити (Er) – 4.02; **Хемоглобин (Hb)** –

#### Blood tests at hospitalization

• Complete blood count: Leukocytes (Leu) – 7.85; Erythrocytes (Er) – 4.02; **Hemoglobin (Hb)** –

**113 g/l**; Хематокрит (Ht) – 0.35; MCV – 87 fl; MCH – 28.1 pg/l; MCHC – 323 g/l; Тромбоцити (Tr) – 252;

- Изчисляване на креатининов клирънс – 74 ml/min;
- Креатинин – серум – 88 mmol/l;
- Урея – 11.2 mmol/l;
- Общ белтък – серум – 62.2 g/l;
- Липиден профил: Холестерол – 4.20 mmol/l; Триглицериди – 1.60 mmol/l; HDL – 0.75 mmol/l; LDL – 2.72 mmol/l;
- **Аспартат аминотрансфераза (ASAT) — серум – 357 (норма – 0-45 U/l)**;
- **Аланин аминотрансфераза (ALAT) – серум – 544 (норма – 0-45 U/l)**;
- **Гама глутамил трансфераза (GGT) – серум – 189 (норма – 0-45 U/l)**;
- **Пикочна киселина – 691 mcmol/l (норма – 280-395 mcmol/l)**;
- Калий – 4.51 mmol/l; натрий – 131 mmol/l; хлорид – 102 mmol/l;
- TSH – 2.75 µU/mL; FT4 — 20.7 ng/dL;
- Желязо – 9.0 mcmol/ml; ЖСК – 52.9
- hsTnI – 20 pg/ML (норма < 35);
- CRP – 8.6 mg/l (норма 0.0-8,0 mg/l);
- **D-димер – 8052 ng/mL (норма до 100ng/mL).**

С оглед на резултатите от проведените лабораторни и инструментални изследвания приехме като най-вероятна работна диагноза, обясняваща тежкото общо състояние на пациентката, съчетанието на изострена застойна сърдечна недостатъчност и белодробна емболия (БТЕ) [4, 5, 6, 7, 8]. В подкрепа на последната бяха високите стойности на D-димер – 8000 (при референтни стойности 100), наличието на тахикардия, нДББ, тахидиспнея, дилатирани те десни сърдечни кухини, както и скорошната фрактура на дясната мишница и последващата профилактика на тромбоемболичните усложнения с НМХ в субоптимална доза спрямо телесното тегло на пациентката [9]. Клиничната вероятност за БТЕ определихме като умерена при изчислени GENEVA скор: 8 т. (среден); WELLS скор: 6т. (среден) (фиг. 3) [9]. Болната бе определена с умерен към нисък риск за ранна болнична смърт (фиг. 4) [9, 10]. В диференциалнодиагностичен план се обсъдиха остър коронарен синдром, миокардит, перикардит, възпалителен инфилтративен белодробен процес [9].

**113**; Hematocrit (Ht) – 0.35; MCV – 87; MCH – 28.1; MCHC – 323; Platelets (Tr) – 252;

- Creatinine clearance – 74;
- Creatinine – serum – 88;
- Urea – 11.2;
- Total protein – serum – 62.2;
- Lipid profile: Cholesterol – 4.20; Triglycerides – 1.60; HDL – 0.75; LDL – 2.72;
- **Aspartate aminotransferase (ASAT) – serum – 357 (norm – 0-45 U/l)**;
- **Alanine aminotransferase (ALAT) – serum – 544 (norm – 0-45 U/l)**;
- **Gamma glutamyl transferase (GGT) – serum – 189 (norm – 0-45 U/l)**;
- **Uric acid – 691 (norm – 280- 395 mcmol/l)**;
- Potassium – 4.51; Sodium – 131; Chloride – 102;
- TSH – 2.75; FT4 – 20.7;
- Serum Iron – 9.0 mcmol/ml; Total binding iron capacity – 52.9
- hsTnI – 20 pg/ML (norm < 35);
- **D-dimer – 8052 (norm up to 100).**

Given the results of the conducted laboratory and instrumental tests, we concluded that the most likely working diagnosis, explaining the severely impaired condition of the patient, was exacerbated chronic heart failure and thromboembolism (PE) [4, 5, 6, 7, 8]. In favor of the former was the high level of D-dimer – 8000 (norm up to 100), the presence of tachycardia, incomplete RBBB, tachydyspnea, dilated right heart chambers, as well as the recent fracture of the patient's right arm and the subsequent prophylaxis of thromboembolic complications with LWMH in a sub-optimal dose considering the patient's body weight [9]. The clinical probability of PE was determined as intermediate – Geneva score: 8 pts. (intermediate); WELLS score: 6 pts. (intermediate) (Fig. 3) [9]. The patient's early mortality risk was established as intermediate-low based on the criteria shown below (Fig. 4) [9, 10]. As a differential diagnosis we considered an acute coronary syndrome, myocarditis, pericarditis, inflammatory pulmonary disease [9].

Revised Geneva score <sup>64</sup>		Wells score <sup>65</sup>	
Variable	Points	Variable	Points
<b>Predisposing factors</b>		<b>Predisposing factors</b>	
Age >65 years	+1	Previous DVT or PE	+1.5
Previous DVT or PE	+3	Recent surgery or immobilization	+1.5
Surgery or fracture within 1 month	+2	Cancer	+1
Active malignancy	+2	<b>Symptoms</b>	
<b>Symptoms</b>		<b>Symptoms</b>	
Unilateral lower limb pain	+3	Haemoptysis	+1
Haemoptysis	+2	<b>Clinical signs</b>	
<b>Clinical signs</b>		<b>Clinical signs</b>	
Heart rate		Heart rate	
75–94 beats/min	+3	>100 beats/min	+1.5
≥95 beats/min	+5	Clinical signs of DVT	+3
Pain on lower limb deep vein at palpation and unilateral oedema	+4	<b>Clinical judgement</b>	
<b>Clinical probability</b>		<b>Clinical judgement</b>	
Low	0–3	Alternative diagnosis less likely than PE	+3
Intermediate	4–10	<b>Clinical probability (3 levels)</b>	
High	≥11	Low	0–1
		Intermediate	2–6
		High	≥7
		<b>Clinical probability (2 levels)</b>	
		PE unlikely	0–4
		PE likely	>4

Фиг. 3. Оценка на клиничната вероятност за БТЕ според ревизиран Geneva-скор (вляво) и Wells-скор (вдясно)

Fig. 3. Clinical prediction rules for PE: the revised Geneva score (left) and the Wells score (right)

Early mortality risk	Risk parameters and scores			
	Shock or hypotension	PESI class III-V or sPESI ≥1	Signs of RV dysfunction on an imaging test	Cardiac laboratory biomarkers
High	+	(+)	+	(+)
Intermediate	Intermediate-high	-	(+) <sup>a</sup>	Both positive
	Intermediate-low	-	(+) <sup>a</sup>	Either one (or none) positive
Low	-	-	-	Assessment optional; if assessed, both negative

Фиг. 4. Класификация на тежестта на БТЕ и риска от ранна (вътрехоспитална или в рамките на 30 дни) смъртност

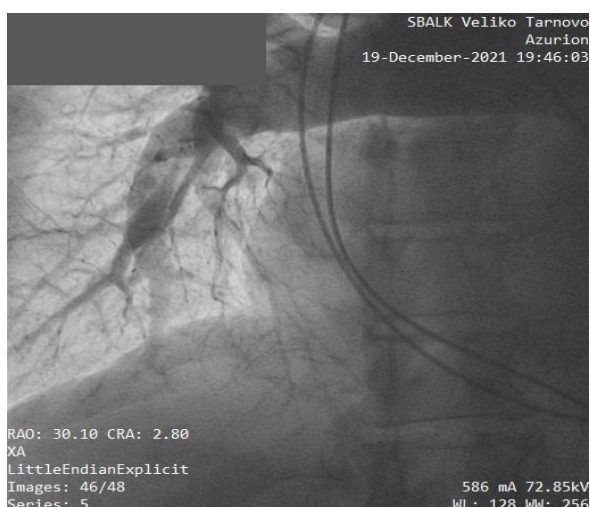
Fig. 4. Classification of PE severity and the risk of early (in-hospital or 30 day) death

Незабавно бе започната комбинирана, интензивна деконгестивна терапия с приложение на умерено високи дози бримкови диуретици, брадикардна терапия с бета-блокери и дигиталисов препарат, антикоагулантна терапия чрез парентерално приложение на нефракциониран хепарин, подаване на обогатена на кислород въздушна смес, хепато- и гастропротекция с адеметионин и инхибитори на протонната помпа [4, 5, 9].

We immediately initiated a complex, intensive decongestant therapy, consisting of moderately high doses of loop diuretics, rate control with beta-blockers and digitalis and anticoagulant therapy via parenteral administration of unfractionated Heparin, as well as supplying of oxygen-enriched air mixture, liver and gastric protective treatment with ademetonine and proton-pump inhibitors [4, 5, 9].



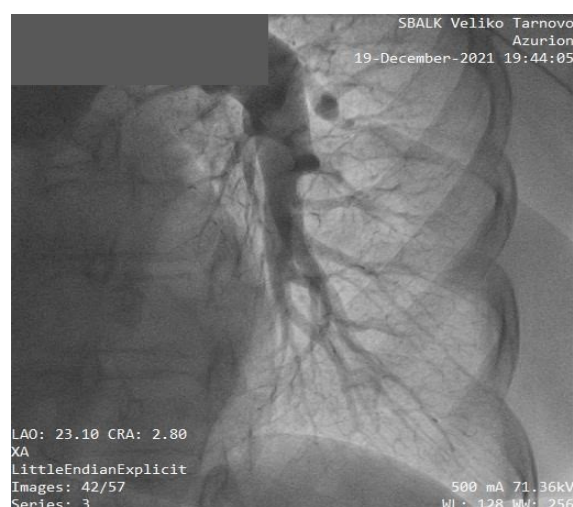
В рамките на около три часа след хоспитализацията, на фона на провежданата терапия, настъпи влошаване в състоянието на болната: засилване на задуха, спад на САН под 90 mmHg и на кислородната сатурация под 90% при подаването на обогатена на кислород въздушна смес. Започната бе кардиоинотропна терапия [11, 12, 13]. Извършихме контролна ехокардиография до леглото на болната, от която не се обективизира значима динамика във сърдечната функция в сравнение с ехокардиографията при приемането. За диагностично уточнение се пристъпи към пулмоангиография (фиг. 5 и фиг. 6) (препоръка IIa според 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism) [9]. В хода на процедурата се наложи пациентката да бъде седирена, интубирана и поставена на механична вентилация поради задълбочаване на дихателната недостатъчност. От пулмоангиографията се визуализира единствено малък дефект в изпълването на сегментен клон на дясна белодробна артерия в долен десен белодробен дял (фиг. 5), некореспондиращо на прогресивно влошаващото се състояние на пациентката. Поради липсващите данни за масивна, хемодинамично значима БТЕ, която да обясни кардиогенния шок, преценихме, че липсват категорични индикации за извършване на фибринолитично лечение и такова не беше предприето [9, 12].



**Фиг. 5.** Дясна пулмонална артерия – дефект в изпълването на сегментен клон в долен десен белодробен дял

**Fig. 5.** Right pulmonary artery – a defect in the filling of a segmental branch in the lower right pulmonary lobe

In approximately three hours after the hospitalization, despite the conducted therapy, there was deterioration in the patient's condition: worsening of the dyspnea, dropping of the SBP below 90 mmHg and the oxygen saturation below 90% while on oxygen. Cardioinotropic therapy was initiated [11, 12, 13]. A bedside echocardiogram was performed which didn't demonstrate major changes in the cardiac function in comparison to the echocardiogram done at the hospital admission. To determine the cause for the acutely worsening state of the patient we performed pulmonary angiography (Fig. 5 and Fig. 6) (recommendation IIa according to the 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism) [9]. During the procedure the patient had to be sedated, intubated and put on mechanical ventilation due to advancing of the respiratory failure. The pulmonary angiography showed only a small defect in the filling of a segmental branch of the right pulmonary artery in the lower right pulmonary lobe was detected, which did not correlate to the patient's progressively worsening condition (Fig. 5). Due to the lack of evidence of massive, hemodynamically significant PE, which could explain the cardiogenic shock, we decided that there are no definitive indications for fibrinolytic therapy, thus the latter was not initiated [9, 12].

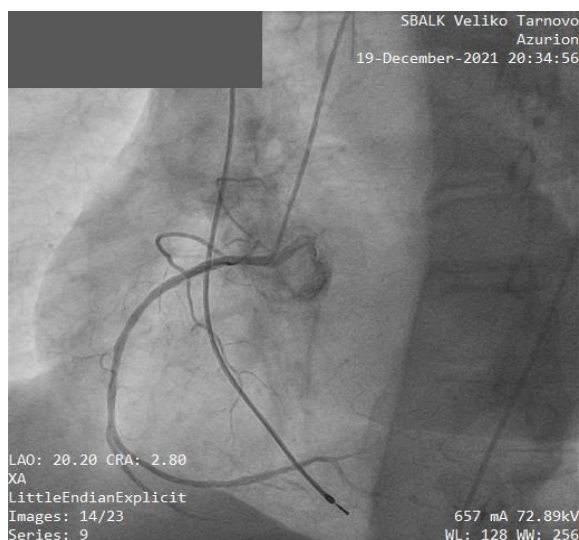


**Фиг. 6.** Лева пулмонална артерия – без визуализирани дефекти в изпълването

**Fig. 6.** Left pulmonary artery – no filling defects are visualized

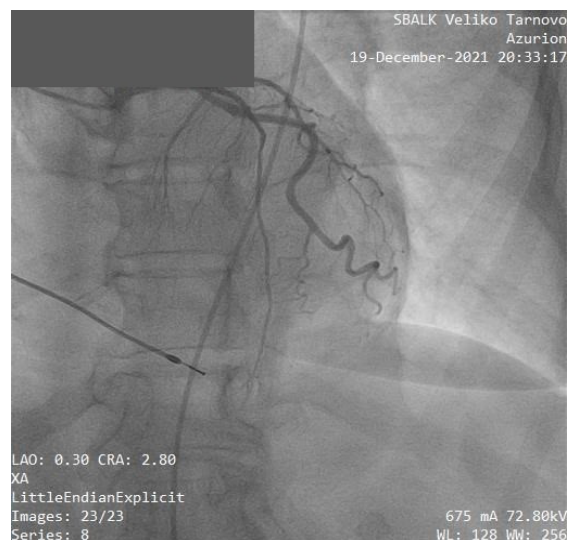
Резултатът от пулмоангиографията доказва, че в случая на нашата пациентка водещата причина за настъпилния кардиогенен шок не е БТЕ. Поради това с оглед етиологично уточняване [12, 13] се пристъпи към левостранна сърдечна катетеризация със селективна коронарна ангиография, от която не се обективизираха значими стенози на коронарните артерии (фиг. 7 и фиг. 8).

От така събраната информация от клиничните, лабораторните и инструменталните изследвания достигнахме до заключението, че причината за тежкото общо състояние и развитието на кардиогенен шок не е едностранна, а се касае за комплекс от взаимосвързани и потенциращи се етиологични фактори. На преден план сред тях отдаваме значението на тахикардно индуцираната кардиомиопатия, резултат от високофреквентно предсърдно мъжгено с дълговременен неадекватен контрол на сърдечната честота. Съществена роля за това има неспособността на пациентката да се придържа към изписаната ѝ терапия. Сегментният белодробен тромбоемболизъм, некоронарогенната исхемия, хипоксията и алвеоларната хиповентилация са допълнителни фактори, допринасящи за тежестта на състоянието на пациентката и развитието на кардиогенен шок [13].



**Фиг. 7.** Дясна коронарна артерия – не се визуализират сигнификантни стенози

**Fig. 7.** Right coronary artery – no significant stenosis visualized



**Фиг. 8.** Лева предна гесцендентна коронарна артерия – не се визуализират сигнификантни стенози

**Fig. 8.** Left anterior descending artery – no significant stenosis visualized

Наличието на анемия, каквато се наблюдава при нашата пациентка, е самостоятелен утежняващ фактор. При приблизително една трета от пациентите със СН с редуцирана фракция на изтласкване (СНрФИ) е налице и анемия, като това се асоциира със понижен физически капацитет, увеличен брой хоспитализации, повишена сърдечно-съдова и обща смъртност [2, 14]. Етиологията на анемията при тези пациенти е мултифакторна – абсолютен и функционален железен дефицит, намалени нива на еритропоетин, резистентност на еритропоетин, повишени медиатори на възпалението. Въпреки че анемията е една от най-честите коморбидности при пациентите със СН, все още съществуват значими пропуски в знанията по отношение на третирането на пациентите с анемия в условията на СН [14]. При пациенти със СНрФИ подобна роля на анемичния синдром има и асимтомната хиперурикемия. Тя е независим рисков фактор, свързан с по-лоша прогноза и много по-чести хоспитализации, без да са изяснени докрай точните патогенетични механизми [2].

#### Хог на лечението

В последващите часове след извършване на извазивните процедури болната остана седирена, интубирана и на апаратна вентилация. Продължи се диуретичната терапия на фона на катехоламинова поддръжка чрез венозна инфузия на допамин и добутамин, както и антикоагулантно лечение с хепарин при поддръжане на оптимални терапевтични дози чрез мониториране на стойностите на аПТТ (удължаване на аПТТ с 1.5-2.0 пъти спрямо изходната стойност). В рамките на 24 часа от постъпване в болницата състоянието на пациентката се стабилизира. Болната беше успешно изведена от седация и екстубирана, преустанови се инфузията на симпатикомиметици. Към терапията бяха прибавени АСЕ инхибитор, бета-блокери, алдостеронов антагонист [13].

На сутринта на третия ден от болничния престой след събуждане пациентката беше контактна и ориентирана, без отпадна неврологична симптоматика, но се констатира наличие на дизартрия. Поради съмнение за остър мозъчно-съдов инцидент се проведе консултация с не-

The presence of anaemia, which is the case with our patient, is an independent aggravating factor. Anemia affects one-third of patients suffering from heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and is associated with reduced physical capacity, increased morbidity, cardiovascular and all-cause mortality [2, 14]. The etiology of anaemia in these patients is multifactorial, with absolute and functional iron deficiency, decreased erythropoietin levels and erythropoietin resistance, inflammatory state. Despite being one of the commonest comorbidities associated with heart failure, there is a significant knowledge gap about management of anaemia in the setting of heart failure [14]. In patients with HFrEF similar role to that of anaemia has the asymptomatic hyperuricemia. It is an independent risk factor, connected to a worse outcome and much more frequent hospitalizations, even though the underlying pathological mechanisms for that are not yet fully understood [2].

#### Course of treatment

In the following hours after the invasive procedures, the patient remained sedated, intubated, and on mechanical ventilation. We continued the diuretic therapy, while also administering catecholamines (an intravenous infusion of Dopamine and Dobutamine), as well as the anticoagulation treatment with Heparin in optimal therapeutic dosage, determined by monitoring of the aPTT range (prolonging of the aPTT ratio 1.5-2 times the initial control value). Within 24 hours after the onset of cardiogenic shock the patient's condition was stabilized. The patient was successfully weaned from sedation and extubated, the infusion of sympathomimetics was discontinued. We added to the therapy an ACE-inhibitor, beta-blockers, aldosterone antagonist [13].

On the morning of the third day of the hospital stay, after rousing from sleep, the patient was responsive and oriented, without any neurological symptoms, but with signs of dysarthria. Due to the suspicion of an acute cerebrovascular accident we conducted a consultation with a neurologist

Вролог и КТ на главен мозък и се обективизира наличието на исхемичен мозъчен инсулт (ИМИ) в басейна на лявата средномозъчна артерия. Назначи се невропротективна терапия. Въпреки непрекъснатата и прецизна антикоагулантна терапия в рамките на болничния престой, имайки предвид наличие на перманентно предсърдно мъждене и неоптималната доза на НМХ преди хоспитализацията, вероятно се касае за кардио-емболичен ИМИ. Предсърдното мъждене е причина за една четвърт от случаите на ИМИ, поради което познаването в гръбначина и спазването на препоръките за антикоагулантно лечение при пациентите с тази аритмия е задължително.

### Дехоспитализация

В следващите дни състоянието на пациентката се стабилизира на фона на комбинираната интензивна кардиологична и неврологична терапия. На третия ден след мозъчния инцидент се осъществи повторен консулт с невролог и оптимизиране на невропротективното лечение. В рамките на болничния престой настъпи редуциране на застойните прояви и подобряване на функционалния клас, контролиране на сърдечната честота, обратно развитие на всички клиничко-лабораторни показатели и подобряване на неврологичния статус. Болната беше насочена за последващо лечение и рехабилитация към неврологично отделение без наличие на медицински риск от приключване на болничното лечение и в стабилен кардиопулмонален статус.

### Лабораторни изследвания при дехоспитализация

- Хемоглобин (Hb) – 111; хематокрит (Ht) – 0.33; MCV – 84 fl; MCH – 28,7 pg; MCHC – 340 g/l; тромбоцити (Tr) - 134 x 10<sup>9</sup>/l;
- Аспартат аминотрансфераза (ASAT) – серум – 86 U/l; Аланин аминотрансфераза (ALAT) – серум – 120 U/l; Гама-глутамил трансфераза (GGT) – серум – 141 U/l;
- D-димер – 7339 ng/mL.

Назначена бе следната терапия за гома:

**Furosemide tabl. 40 mg – 2 x 1 m.; Spironolacton tabl. 50 mg – 2 x 1 m.; Carvedilol tabl. 6,25 mg – 2 x 1 m.; Digoxin tabl. 0,25 mg – no 1 m. сутрин; Dabigatran tabl. 150 mg – 2 x 1 m.; Lansoprazole**

and a CT scan of the brain, which demonstrated an ischemic stroke in the territory of the left middle cerebral artery. Neuroprotective therapy was appointed. Despite the continued and precise anticoagulation therapy during the hospital stay, given the atrial fibrillation and the suboptimal dose of LWMH before the hospital admission, it is likely that the ischemic stroke was cardioembolic. Atrial fibrillation is cause for one-fourth of all ischemic strokes, which is why in-depth knowledge and following of the recommendations for anticoagulation of patients with this type of arrhythmia is a must.

### Hospital discharge

In the following days the patient's condition stabilized thanks to the combined intensive cardiac and neurological therapy. On the third day after the stroke, a second consultation with a neurologist took place and optimization of the neuroprotective treatment. The administered complex therapy led to the reduction of the symptoms of congestive heart failure, improvement of the CF functional class and neurological status, adequate control of the heart rate, and reversal of all clinical and laboratory parameters. The patient was referred to a neurological unit for further therapy and rehabilitation without medical risk of completion of the hospital treatment and in a stable cardiopulmonary status.

### Blood tests on the day of hospital discharge

- Hemoglobin (Hb) – 111; Hematocrit (Ht) – 0.33; MCV – 84; MCH – 28.7; MCHC – 340; Platelets (Tr) – 134;
- Aspartate aminotransferase (ASAT) – serum – 86; Alanine aminotransferase (ALAT) – serum – 120; Gamma glutamyl transferase (GGT) – serum – 141;
- D-dimer – 7339.

The following post-discharge treatment was prescribed:

**Furosemide tabl. 40 mg b.i.d; Spironolacton tabl. 50 mg b.i.d; Carvedilol tabl. 6.25 mg b.i.d; Digoxin tabl. 0.25 mg q.a.m; Dabigatran tabl. 150**



caps. 30 mg – 2 x 1 капсула.; Allopurinol 100 mg – по 1 т. сутрин; Ramipril tabl. 5 mg по 1/2 т./вечер – подновяване на лечението със сакубитрил/валсартан в рамките на хоспитализацията не се постигна поради поява на симптоматична артериална хипотония (САН < 100 mmHg). Максимално толерираната от пациентката доза ACE инхибитор/ARB беше 2.5 mg Ramipril.

### Проследяване

24 дни след изписване на пациентката от отделението осъществихме контролен преглед, от който установихме подобрение на функционалния клас (II ФК по NYHA). Пациентката извършва без затруднение ежедневните си задължения. От физикалния преглед констатирахме следното:

Белогробен статус – двете гръдни половини вземат еднакво участие в дишането, отслабено везикуларно дишане двустранно. Сърце: тахиаритмична сърдечна дейност, СЧ 110 уд./min. Ясни сърдечни тонове, без шумове. АН – 110/70 mmHg. Черен гроб – на 2-3 cm под ребрената гъга. Крайници – набелязани притибиялни отоци, отслабени пулсации на периферните артерии.

ЕКГ – абсолютна аритмия при предсърдно мъждене, ясна ел. позиция, непълнен ДББ (QRS-комплекс 110 ms), фреквенция ~ 110/min.

От проведената контролна ехокардиография констатирахме намаляване на теледиастолните и телесистолните размери и обеми на лявата камера, леко подобрение на систолната функция и трикуспидалната регургитация, понижаване на налягането в белодробната артерия (фиг. 9).

**Лява камера:** ТДР – 59mm; ТСП – 49 mm;  
ТДО – 174 ml; ТСО – 114 ml;  
ФИ – 35%; ФИ по Симпсън – 30%; ФС – 17%  
МКП – 14 mm; ЗСЛК – 14 mm;

**Кинетика:** дифузна хипокинезия

**Ляво предсърдие:** 51 mm;

**Аорта на ниво възходяща:** 36 mm;

**Дясна камера:** 40 mm;

**Дясно предсърдие:** 20 кв.см;

**Митрална клапа:** регургитация 1 ст.,

**Аортна клапа:** запазен кръвоток;

**Трикуспидална клапа:** регургитация 2 ст.; СНДК – 45 mmHg

Фиг. 9. ехокардиографска находка на 24 ден след дехоспитализацията

mg b.i.d; Lansoprazole caps. 30mg b.i.d; Allopurinol 100 mg q.a.m; Ramipril tabl. 5 mg q.p.m – reinitiating of the treatment with sacubitril/valsartan couldn't be achieved during the hospital stay due to the occurrence of symptomatic arterial hypotension (SBP < 100 mmHg). The highest dose of ACE-inhibitor/ARB that the patient could tolerate was 2.5 mg Ramipril.

### Follow-up

24 days after the patient was discharged from the Clinic, we performed a follow-up examination from which we found an improvement in the functional class (II NYHA Class). The patient performs her daily routine obligations without difficulty. From the physical examination, we observed the following:

Pulmonary status – both halves of the chest take equal part in respiration, weakened vesicular breathing bilaterally. Heart: tachyarrhythmia, heart rate 110 beats/min. Clear heart tones – no added pathological sounds. Blood pressure – 110/70 mmHg. Liver – 2-3 cm below the costal arch. Limbs – marked pretibial edemas, weakened pulsations of the peripheral arteries. ECG – Absolute arrhythmia, right axis deviation, incomplete RBBB (QRS duration of 110 ms), frequency ~ 110 beats/min.

From the performed echocardiography we observed a decrease in ventricular end-systolic and end-diastolic sizes and volumes, as well as a slight increase in the left ventricular systolic function, improvement of the tricuspid valve regurgitation and lowering of the pressure in the pulmonary artery (Fig. 9).

**Left ventricle:** EDD – 59 mm; ESD – 49 mm;  
EDV – 174 ml; ESD – 114 ml;  
EF – 35%; EF Simpson – 30%; FS – 17%  
IVS – 14 mm; LVPW – 14 mm;

**Kinetics:** diffuse hypokinesia

**Left atrium:** 51 mm;

**Ascending aorta:** 36 mm;

**Right ventricle:** 40 mm;

**Right atrium:** 20 sq.cm;

**Mitral valve:** 1st degree regurgitation,

**Aortic valve:** normal blood flow;

**Tricuspid valve:** 2nd degree regurgitation; RVSP – 45 mmHg

Фиг. 9. Echocardiography findings 24 days after hospital discharge

## ОБСЪЖДАНЕ

Представихме клиничен случай на 67-годишна пациентка с тежък коморбидитет, която в хода на болничния престой разгърна картина на остра левокамерна слабост – кардиогенен шок. В диференциалнодиагностичен план обсъдихме възможността за масивен белодробен тромбоемболизъм, остър коронарен синдром, остър аортен синдром. Това наложи извършването на комплекс от инвазивни и неинвазивни инструментални изследвания, от които се установи, че причина за настъпилото състояние е съчетанието на белодробна тромбоемболия – немасивна форма, и продължителна неконтролирана тахикардно индуцирана кардиомиопатия. Този случай показва предизвикателствата и усложненията, които възникват в хода на лечението на коморбидни пациенти. За достигането на бърза и точна диагноза сред лабиринта от взаимносвързани и потенциращи се етиологични фактори е необходима комплексна и динамична клинична оценка. Изготвянето на правилния терапевтичен план при полиморбидни пациенти изисква не само отлично познаване на ръководните правила, но и индивидуализиран подход при тяхната интерпретация [13, 15]. От решаващо значение за благоприятния резултат от лечението е доброто партньорство лекар-пациент и сътрудничеството на последния в терапевтичния процес [16].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СН е изключително голям проблем в кардиологията, дори и в днешно време, поради биологични (висока смъртност), медико-социални (нарушено качество на живот) и икономически (големи финансови разходи за лечение) причини. С увеличаване на средната продължителност на живот и коморбидността на пациентите се очаква абсолютният брой на хоспитализациите да продължи да се увеличава в бъдеще, както и смъртността в резултат на сърдечна недостатъчност, която нараства успоредно с функционалния клас. Всичко това определя заболяването като изключително тежък биологичен проблем за обществото. През последните години се постиг-

## DISCUSSION

We presented a clinical case of a 67-year-old patient with severe comorbidity, who in the course of the hospital stay developed acute left ventricular weakness – cardiogenic shock. As a differential diagnosis, we discussed the possibility of massive pulmonary thromboembolism, acute coronary syndrome, and acute aortic syndrome. This necessitated the implementation of several invasive and non-invasive instrumental studies through which the underlying reason for the condition was identified, namely the combination of a non-massive form of pulmonary thromboembolism and prolonged uncontrolled tachycardia-induced cardiomyopathy. This case shows the challenges and complications that occur during the treatment of comorbid patients. Achieving of a fast and precise diagnosis in this labyrinth of interrelated and potentiating etiological factors calls for a complex and dynamic clinical assessment. Drawing the correct treatment plan of polymorbid patients requires not only excellent knowledge of the existing guidelines, but also an individualized approach in their interpretation [13, 15]. A good doctor-patient partnership is crucial for the favorable result of the treatment, as well as the patient's cooperation in the therapeutic process [16].

## CONCLUSION

Even nowadays HF remains a key problem in cardiology due to biological (high mortality), medical and social (disturbed quality of life) and economic (high financial costs for treatment) reasons. With the increase of life expectancy and comorbidity of the patients, the absolute number of hospitalizations and mortality due to HF will continue to rise in the future, with the rate of mortality increasing parallel to the worsening of the functional class of HF. All this marks the disease as an extremely severe biological problem for society. In recent years, significant prog-

на значителен напредък в подобряване на преживяемостта, продължителността и качеството на живот на пациентите със СН както с медикаментозни средства, така и с електронно-механични устройства. С разгледания клиничен случай ускаме да изтъкнем важността на комплексния диагностично-терапевтичен подход, като ключов фактор за благоприятния изход от лечението при пациентите със сърдечна недостатъчност.

ress has been made in improving the survival, life expectancy and life quality of patients with HF, both through drug therapy, as well as electro-mechanical devices. With this clinical case, we aim to emphasize the importance of the complex diagnostic and therapeutic approach as a key factor for a favorable outcome of the treatment of patients with heart failure.

### БИБЛИОГРАФИЯ/REFERENCES

1. Bozkurt B, Coats A, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure Consensus Conference. *European Journal of Heart Failure* (2021) *Eur J Heart Fail* 2021; 23:352-380. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2115>
2. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C et al. Precipitating clinical factors, heart failure characterization, and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced, borderline, and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2016;4:464-472. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2115>
3. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, et al. EACVI Scientific Documents Committee. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18:1301-1310. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex244>
4. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, et al. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine—short version. *Eur Heart J* 2015;36:1958-1966. <https://doi.org/10.1002/ejhf.289>
5. Harjola VP, Parissis J, Brunner-La Rocca HP, et al. Comprehensive in-hospital monitoring in acute heart failure: applications for clinical practice and future directions for research. A statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2018;20:1081-1099. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1204>
6. Gorenek B, Halvorsen S, Kudaiberdieva G, et al. Atrial fibrillation in acute heart failure: a position statement from the Acute Cardiovascular Care Association and European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020;9:348-357. <https://doi.org/10.1177/2048872619894255>
7. Carlisle MA, Fudim M, DeVore AD, Piccini JP. Heart failure and atrial fibrillation, like fire and fury. *JACC Heart Fail* 2019;7:447-456
8. Hess PL, Sheng S, Matsouaka R, et al. Strict versus lenient versus poor rate control among patients with atrial fibrillation and heart failure (from the Get With The Guidelines – Heart Failure Program). *Am J Cardiol* 2020; 125:894-900. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.12.025>
9. Stavros K, Guy M, Cecilia B et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. 2019; 552, 568-569. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
10. Becattini C, Agnelli G, Lankeit M, et al. Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *Eur Respir J* 2016;48:780-786. <https://doi.org/10.1183/13993003.00024-2016>
11. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 2000;48:23-33. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(00\)00168-1](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(00)00168-1)

12. Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, et al. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1315-1341. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1922>
13. Mebazaa A, Tolppanen H, Mueller C, et al. Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. *Intensive Care Med* 2016;42:147-163. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4041-5>
14. Harma, Y.P., Kaur, N., Kasinadhuni, G. et al. Anemia in heart failure: still an unsolved enigma. *Egypt Heart J* 73, 75 (2021). <https://doi.org/10.1186/s43044-021-00200-6>
15. Gheorghiade M, Shah AN, Vaduganathan M, et al. Recognizing hospitalized heart failure as an entity and developing new therapies to improve outcomes: academics', clinicians', industry's, regulators', and payers' perspectives. *Heart Fail Clin* 2013;9:285-290, <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2013.05.002>
16. Lainscak M, Blue L, Clark AL, et al. Self-care management of heart failure: practical recommendations from the Patient Care Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011;13:115-126. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq219>



## ИНСТРУКЦИИ КЪМ АВТОРИТЕ

Приемат се за публикуване: оригинални статии, обзори, клинични случаи, реферати, рецензии, кратки научни съобщения (писма до редактора и др). Първите три жанра са обект на рецензиране (със стандартизирани формуляри), а останалите подлежат на експертна преценка от страна на редколегията.

Кореспондиращият автор посочва свои данни за контакт (електронен адрес, по желание – пощенски адрес и телефон) и декларира, че материалът не е публикуван досега, освен като резюме на съобщение, изнесено на научна проява, и не е предложен за публикация другаде. Авторите носят отговорност за съдържанието на публикациите. Представените материали и описанията в тях изследвания следва да съответстват на утвърдените **етични стандарти** относно провеждането на клинични и/или експериментални проучвания с хора (декларацията от Хелзинки) и опитни животни. Не трябва да се споменават пациенти с техните имена, инициали или да се предоставя снимков материал, на който те могат да бъдат разпознати. Съблюдава се стриктното спазване на авторското право – текстове с над 10% дословно повторение на чужда публикация се връщат за преработка.

### Обем (приблизителен) на предлаганите публикации:

Вид публикация	Брой гуми в основния текст	Брой гуми в резюмето	Брой референци
Оригинална статия	2500-5000	200-300	30
Обзор	3000-6000	100-200	50
Клиничен случай	1000-3000	100-200	20
Кратко научно съобщение, реферат, рецензия	500-1000	–	10

Приемат се файлове на програма **MS Word**. Няма специфични изисквания за размер и вид на шрифта, разстояние между редовете, полета и друго оформление.

Всяка статия започва със **заглавие** (без съкращения), имена на авторите (без посочване на академични и други титли), тяхната месторабота, обозначена с цифров индекс, резюме в посочения обем, ключови гуми. Статията се подава и преведена на английски език, като английският превод е след българския текст в един общ файл. В **резюмето** на всяка оригинална статия се посочват: цел и обект на изследването, основни данни за методиката, резултати и изводи. Резюметата към другите видове статии включват кратка информация без обособена структура. **Ключовите гуми** за всеки вид публикация са между 3 и 8 на брой, като могат да бъдат единични гуми или кратки словосъчетания, общоприети в конкретната област на познание.

Цитиранията на **библиографските източници** в текста се обозначават с цифри в квадратни скоби по реда на появата им. **Библиографията** се подрежда по реда на поява на източниците в текста. Изписването на всеки източник е на нов ред с арабска номерация. Данните се оформят по следния начин (Ванкувър стил):

– **Статии:** Автор(и). Заглавие на статията. Заглавие на списанието (съкратено по Index Medicus), година, том (volume), номер на книжката (брой) в скоби, страници (от-до). *Пример: Yakub YN, Freedman RB, Pabico RC. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus. Nephron, 2019, 27(1):197-201.*

– **Публикации от сборник:** Автор(и). Заглавие. В: (за латиница In:) Заглавие на сборника. Поредност на изданието, редактори. Местоиздаване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). *Пример: Wilkinson AH. Evaluation of the transplant recipient. In: Handbook of Kidney Transplantation. 6th ed. G. M. Danovitch (Ed.). Boston, Little, Brown and Co., 2019, 109-122.*

– **Книги:** Автор(и). Заглавие. Местоиздаване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). *Пример: Шейтанов Й. Системни васкулити. С., Мед. и физк., 2019, 8-11.*

Ако авторите са до трима, се изписват фамилията, последвани от инициалите им (без точки). Когато авторите са повече от трима, след името на третия се пише „и др.“ (за латиница – „et al.“). Настоятелно се препоръчва цитирането (познаването) и на български източници.

Материалите се изпращат през сайта: <https://cardiojournal.eu/index.php/journal>

## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The following genre types are accepted for publishing: original articles, re-views, clinical case reports, reference papers, book reviews, short communication papers (letters to the editor, etc.). The first three genres are subject to peer review (with standardized forms), and the rest are submitted to expert evaluation on behalf of the editorship.

Corresponding author shows contact data (e-mail, optionally – postal address and telephone) and declares that the material has not been published previously, except in the form of an abstract for a scientific event, and has not been submitted to other journal. Authors assume the responsibility for the contents of their publications. Presented papers and the studies described in them should comply with the established **ethical standards** on performance of the clinical and/or experimental studies on human subjects (the Helsinki Declaration) and experimental animals. Patients must not be referred by names and initials, and images on which they can be identified must not be presented. Authors must warrant that they submit for publication their own studies and in case different author's data and/or text are used, these are specified by citations. Strict adherence to copyright issues is maintained – texts including more than 10% of literal replication of different publication are returned for reprocessing.

### Volume (approximately) of submitted papers:

Type of publication	Word count in the main text	Word count in the abstract	Number of references
Original article	2500-5000	200-300	30
Review	3000-6000	100-200	50
Clinical case report	1000-3000	100-200	20
Short communication, reference paper, review	500-1000	–	10

**MS Word files** are acceptable. No specific requirements on the font size and type, spacing, margins and other formatting are defined.

An article starts with the title (without abbreviations), the names of authors (without academic or other titles), their workplaces designated by numeric indices, abstract, key words. **Title** of a scientific paper, irrespective of its genre determination, should attract the attention, be understandable, short, and exact – it represents the study object. A subtitle can be prepared for extended informativeness. The article also must be submitted translated into English, as the English translation is after the Bulgarian text (in a common file). **Abstract** contains the specific features of the study in a concise manner – aim/subject matter, methods used, main results and findings. It is distributed also through secondary informational titles (data bases), i.e. it should include the main elements of the scientific contribution. It should not contain either citation or illustrative material, or abbreviations, which can be precluded. **Key words** are used for topical categorization of a paper in data bases (and other secondary titles) and related search in inquiries. The objective of the author is to propose the most significant concepts of his work in a synthetic manner. Key words to any kind of publication range between 3 and 8; they can be single words or short word-groups, which are commonly accepted in the specific area of knowledge.

**The list of literature references** at the end of the work has to embrace only the publications virtually used and required to delineate the basis, on which the study is designed. Avoid presenting abundant references at the account of their up-to-dateness. Minimize self-citation. Citing (familiarity with) Bulgarian sources is strongly recommended, too.

Citation of bibliographic references within the text is designated by numbers in square brackets following the order of appearance. Bibliography is arranged following the order of appearance of the sources within the text. Each source is written in a new line, with an Arabic number. Sources are structured in the following manner:

– *Articles*: Author(s). The article title. Journal title (abbreviated under the Index Medicus), year, volume, number (issue) in round brackets, pages (from-to). *Example: Yakub YN, Freedman RB, Pabico RC. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus. Nephron, 2019, 27(1):197-201.*

– *Papers from an edited book*: Author(s). Title. In: The edited book title. Edition number, editors. Place of publication (city), publishing house, year of publication, pages (from-to). *Example: Wilkinson AH. Evaluation of the transplant recipient. In: Handbook of Kidney Transplantation. 6th ed. G. M. Danovitch (Ed.). Boston, Little, Brown and Co., 2019, 109-122.*

– *Books*. Author(s). Title. Place of publication (city), publishing house, year of publication, pages (from-to). *Example: Sheytanov Y. Systemic Vasculitis. Sofia, Medicina i Fizkultura, 2019, 8-11.*

In cases of not more than three authors, their surnames followed by their initials (without periods) are written. In cases of more than three authors, "et al." is written after the name of the third author. For translated books, also the original book language and the translator are written.

**The materials have to be sent by site: <https://cardiojournal.eu/index.php/journal>**