

## Summary

## HEART VALVE ABNORMALITIES IN NOONAN SYNDROME: LITERARY REVIEW AND CASE STUDY

Zhdan V.M., Katerenchuk O.I.

Key words: Noonan syndrome, congenital heart defects, combined heart valve abnormalities, diagnosis, cardiac surgery.

The article presents the literary review of already described heart valve abnormalities in Noonan syndrome as well as describes a case in authors' own practice. Noonan syndrome belongs to the group of RAS-pathies, based on the genetic defect coding intracellular messenger of signal transduction. Noonan syndrome is characterized by a clinical picture of congenital malformations of various organs and systems and by high inclination to cancer. The most important determinant of life expectancy for patients with this disease is the nature and severity of congenital heart valve abnormalities. The most common congenital heart defect in Noonan syndrome is stenosis of the pulmonary artery, which is detected in more than half of the patients. Hypertrophic cardiomyopathy ranks the second place (is diagnosed in about one out of three patients) and mitral valve pathology ranks the third place. The article describes a clinical case of Noonan syndrome in an adult woman who had planned consultation visit. The hereditary nature of the disease in this case was not proven. The patient has stigmata characteristic of the Turner phenotype with the preserved fertility. The combined heart valve abnormality was found: a bicuspid aortic valve and a mitral valve prolapse. It was impossible to evaluate the functional incapability level as patient has severe muscular dystrophy. The degree of compensation for hemodynamic disturbances was not so significant (confirmed by physical examination test and echocardiography) that refrained us from referring the patient to pass through the cardiac surgical treatment. Thus, it can be concluded that the patient-centred approach toward the choice of clinical tactics in managing patients with Noonan syndrome, characterized by a variety of congenital heart defects should always be taken into account.

УДК 616.438-006.4:616.74

Филенко Б.М., Старченко І.І., Ройко Н.В., Черняк В.В., Новосельцева Т.В.

**ТИМОМА ТИПУ В1 АСОЦІЙОВАНА З МІАСТЕНІЄЮ: ВЛАСНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ**

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Тимоми є найбільш частими пухлинами середостіння у дорослих. У хворих на тимоми міастенія гравіс спостерігається в 24-40% випадків. Зв'язок цих двох захворювань вивчений недостатньо та потребує детального дослідження, що включатиме не лише клініко-морфологічні прояви їх поєднання, а й прогноз з урахуванням супутньої патології у хворих. У даній роботі наводимо випадок летального випадку хворого з патоморфологічно верифікованою тимомою типу В1, асоційованою з міастенією. При співставленні клінічного та патологоанатомічного діагнозів виявили співпадіння, постановка основного захворювання не викликала труднощів. Проте, за життя хворого діагностовано гострий та повторний інфаркт міокарда, що не було підтверджено при патоморфологічному дослідженні. Клінічні ознаки інфаркту міокарда, ймовірно, виникли як прояв міастенії або її специфічного лікування. Незважаючи на те, що найбільша ймовірність виникнення міастенії відзначається при наявності органоспецифічних тимом типу В, до теперішнього часу неможливо передбачити розвиток та перебіг міастенії у пацієнтів, в тому числі з супутньою патологією серцево-судинної системи. Клініцистам необхідно з обережністю ставитися до хворих на міастенію з потенційно можливим розвитком інфаркту міокарда. Раннє розпізнавання клінічних ознак інфаркту міокарда, крім електрокардіографії, повинно підтверджуватись лабораторними показниками, що є життєво важливим для негайного лікування, а також для запобігання серцево-судинних ускладнень в майбутньому.

Ключові слова: тимома, міастенія, інфаркт міокарда, зв'язок, патоморфологія.

Робота є фрагментом НДР «Визначення закономірностей морфогенезу органів, тканин та судинно-нервових утворень організму в нормі, експерименті та під дією зовнішніх чинників. Морфо-експериментальне обґрунтування дії нових хірургічних шовних матеріалів при використанні їх в клінічній практиці», № держреєстрації 0113U001024.

Тимоми – це група різних за морфологічною будовою органоспецифічних новоутворень тимуса епітеліального походження, незалежно від наявності чи відсутності неопластичних лімфоцитів.

Тимоми є найбільш частими пухлинами середостіння у дорослих. Епідеміологія даного захворювання вивчена недостатньо та ґрунтується на поодиноких дослідженнях. Захворюваність на тимоми залежить від географічної зони та коливається в межах 1-5 випадків на 1 млн. населення [3,5,11]. Тимоми зустрічаються з однаковою

частотою у чоловіків і жінок та складають 3-7% всіх онкологічних захворювань і 10-20% первинних новоутворень середостіння. Вік хворих в основному від 7 до 89 років, пік захворюваності припадає на 55-65 років, рідко зустрічається у дітей та молодих людей [2,4,6].

В основі класифікації тимом [12] лежить їх гістологічна та імунофенотипічна близькість до клітин кортикального або медулярного шарів тимуса. У класифікації ВООЗ розроблені гістологічні типи позначені літерними індексами: тип А – медулярно-клітинна тимома; тип АВ – змішано-

клітинна тимома, тип В1 – тимома переважного кортикального типу, В2 – кортикально-клітинна тимома, В3 – високодиференційована карцинома, тип С відповідає недиференційованим карциномам. Тимоми часто супроводжуються розвитком аутоімунних захворювань, які часто є типовими для конкретного типу пухлини і можуть передувати або виникати після резекції тимоми. Тимоми типів А, АВ та В демонструють широкий спектр аутоімунних захворювань, що включають нервово-м'язові, гемопоетичні, дерматологічні, ревматичні (в тому числі, васкуліти), печінкові та ниркові захворювання. У хворих на тимоми міастенія гравіс (МГ) спостерігається в 24-40% випадків [7]. Зв'язок цих двох захворювань вивчений недостатньо та потребує детального дослідження, що включатиме не лише клініко-морфологічні прояви їх поєднання, а й прогноз з урахуванням супутньої патології у хворих.

Наводимо випадок летального випадку хворого з патоморфологічно верифікованою тимомою типу В1 асоційованою з міастенією.

Хворий М., 74 роки, госпіталізований в неврологічне відділення Полтавської обласної клінічної лікарні у стані середньої важкості зі скаргами на загальну слабкість, порушення ковтання, осиплість голосу. З анамнезу відомо, що 2 місяці тому було проведено оперативне втручання – тимустимомектомія з приводу доброякісного новоутворення тимуса (гістологічно – тимома тип В1). Хворий обстежений клінічно та лабораторно, згідно результатів встановлений діагноз: стан після операції видалення тимоми, міастенія похилого віку.

На 10 день лікування у стаціонарі стан пацієнта різко погіршився через порушення ковтання, порушення дихання, хворий був переведений до відділення анестезіології та інтенсивної терапії з діагнозом: міастенія похилого віку, генералізована тяжка форма з переважним ураженням бульбарної та скелетної мускулатури, з вираженим бульбарним синдромом, порушенням функції дихальних м'язів, стадія декомпенсації. Хворому проведена інтубація трахеї, переведений на штучну вентиляцію легень (ШВЛ). Оглянутий кардіологом, та за результатами ЕКГ, консиліумом встановлений діагноз: ІХС: гострий з зубцем Q інфаркт міокарда передньоперегородково-верхівково-бокових відділів лівого шлуночка, артеріальна гіпертензія, дифузний кардіосклероз. За рішенням консиліуму проведена операція – коронарографія. На серії коронарограм порушення прохідності коронарних артерій не виявлено.

У зв'язку з тривалою ШВЛ виконана трахеостомія, проведена рентгенографія органів грудної клітки – виявили ознаки правобічної полісегментарної пневмонії. Стан хворого тяжкий. За результатами повторної консультації кардіологом встановлений діагноз: рецидивуючий некоронарогенний інфаркт міокарда лівого шлуночка, дифузний кардіосклероз. Під час перебування

на стаціонарному лікуванні стан хворого прогресивно погіршувався та, незважаючи на проведені лікування, виникла зупинка серцевої діяльності. Реанімаційні заходи були безуспішними і через 97 днів після госпіталізації хворий помер.

Заключний клінічний діагноз: Тимома Т1N0M0, клінічна група ІІІ. Стан після тимомектомії. Міастенія похилого віку, генералізована тяжка форма з переважним ураженням скелетної мускулатури, з вираженим бульбарним синдромом, порушення функції дихальних м'язів, стадія декомпенсації на фоні прийому антихолінергетичних препаратів. Астено-невротичний синдром. ІХС: дифузний та постінфарктний кардіосклероз. Аневризма верхівки лівого шлуночка. Коронаровентрикулографія, СН І, ФК ІІ. Артеріальна гіпертензія ІІІ ст., ризик дуже високий. Трахеостомія. Двобічна нижньочасткова полісегментарна пневмонія, затяжний перебіг з правобічним гідротораксом (невеликий об'єм). ДН ІІ-ІІІ ст. Правобічний спонтанний парціальний пневмоторакс. Гостра серцево-судинна недостатність. набряк мозку. набряк легень. Стан після реанімаційних заходів.

На розтині та при гістологічному дослідженні секційного і післяопераційного матеріалу клінічний діагноз підтвердився. Основне захворювання: доброякісне новоутворення тимуса, тимустимомектомія (гістологічно – тимома тип В1) (Рис. 1).

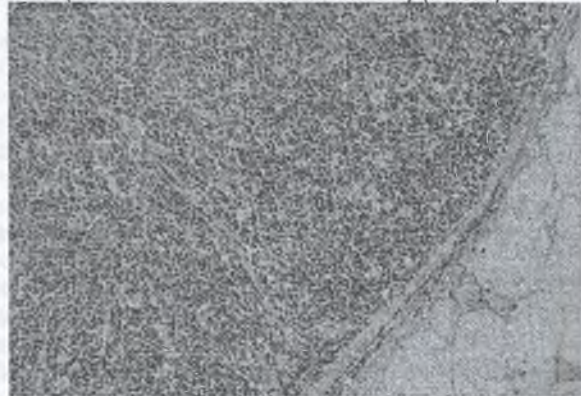


Рис. 1. Тимома типу В1. Забарвлення гематоксилином та еозином. Збільшення  $\times 200$ .

Ускладненнями захворювання стали міастенія похилого віку, генералізована тяжка форма з ураженням скелетних м'язів, бульбарним синдромом, порушення функції дихальних м'язів (за клінічними даними). Операції: коронарографія, трахеостомія. набряк головного мозку. Двобічна субтотальна пневмонія. Спонтанний правобічний парціальний пневмоторакс (клінічно). Виражена паренхіматозна дистрофія внутрішніх органів. Некротичний нефроз. Із супутньої патології виявлено атеросклеротичну хворобу серця, гіпертонічну хворобу (ЛШ 1,8 см, вага серця 440 г), доброякісну нодулярну гіперплазію передміхурової залози, склероз лівої нирки.

Безпосередньою причиною смерті необхідно вважати серцево-судинну і дихальну недостатність.

Отже, при співставленні клінічного та патологоанатомічного діагнозів виявили співпадіння, постановка основного захворювання не викликала труднощів. Проте, за життя хворого діагностовано гострий та повторний інфаркт міокарда, що не було підтверджено при патоморфологічному дослідженні. Клінічні ознаки інфаркту міокарда, ймовірно, виникли як прояв міастенії або її специфічного лікування.

Тимом типу В1 складає близько 20% тимом групи В, має органоїдне диференціювання, як правило, гормонально активна, неінвазивна, відрізняється переважанням лімфоїдного компоненту над епітеліальним [2]. У 50% хворих супроводжується розвитком міастенії [7].

За літературними даними, в останні роки спостерігається ріст захворюваності на міастенію у осіб похилого віку. Встановлено, що при пізньому початку захворювання переважає генералізована форма міастенії. У зв'язку з наявністю у таких хворих широкого спектру супутньої патології, особливо серцево-судинних захворювань, міастенія відносно швидко набуває тяжкого перебігу з переважанням генералізованої та глотково-лищевої форм [1]. Хоча серце, як правило, не вражається при цьому захворюванні, клініцистам необхідно пам'ятати про потенційну несприятливу взаємодію між функцією серця та основним захворюванням – міастенією та його специфічним лікуванням [10]. Ураження серцево-судинної системи у поєднанні з міастенією трапляється, головним чином, як наслідок лікування МГ та рідше в контексті кризи МГ через можливий імунологічний механізм [15].

Пацієнти з міастенією проходять безперервну терапію антихолінестеразними засобами, що можуть бути причиною ятрогенного вазоспастичного гіперхолінергічного кризу. Точний механізм побічних явищ з боку серцево-судинної системи під час лікування інгібіторами ацетилхолінестерази залишається нез'ясованим. Проте добре відомо, що при пошкодженні ендотелію коронарних судин, їх реакція підвищується та призводить до вазоспазму [8, 15]. За літературним дже-релами останніх років [9, 13], симптоматика інфаркту міокарда при міастенії може з'являтися при розвитку кардіоміопатії Такоцубо, що виникає внаслідок гострого стресу. Інколи кардіоміопатія Такоцубо є ініціюючим чинником некрозу серцевого м'яза. Крім того, другим механізмом ураження серця при міастенії є аутоімунізація. Встановлено, що скелетні та серцевий м'язи є аутоімунними мішенями у деяких пацієнтів з міастенією. Аутоімунна реакція має широкий спектр клінічних проявів внаслідок розвитку міокардиту, що може призвести до серцевої недостатності, аритмії, раптової смерті, розвитку гіперкоагуляції, яка ускладнюється інфарктом міокарда. Виникнення міокардиту може бути причиною під-

вищення смертності пацієнтів з тимомою асоційованою з міастенією [14, 15].

Отже, до кінця не встановлено механізми ураження серця при міастенії у поєднанні з тимомою. Тому дане питання викликає науковий інтерес та потребує детального дослідження. Клініцистам необхідно з обережністю ставитися до хворих на міастенію з потенційно можливим розвитком інфаркту міокарда. Раннє розпізнавання клінічних ознак інфаркту міокарда, крім ЕКГ, повинно підтверджуватись лабораторними показниками, що є життєво важливим для негайного лікування, а також для запобігання серцево-судинних ускладнень в майбутньому.

## Висновки

Міастенія – захворювання, яке зустрічається приблизно у 30-50% хворих на тими. Незважаючи на те, що найбільша ймовірність виникнення міастенії відзначається при наявності органоспецифічних тимом типу В, до теперішнього часу неможливо передбачити розвиток та перебіг міастенії у пацієнтів, в тому числі з супутньою патологією серцево-судинної системи.

## References

- Kosachev VD, Zhulev NM, Nezghovorova VV. Osobennosti nachala myastenyy u lyts pozhyloho y starcheskoho vozrasta [Particularities of the beginning of myasthenia gravis in elderly]. *Rossyiskiy semeinyi vrach*. 2010;3:35-37. (Russian)
- Polotskiy BE., Machaiadze ZO, Davydov MY. Novoobrazovaniya vylochkovoi zhelezy (obzor lyteratury) [Thymus gland neoplasms (literature review)]. *Sybyrskiy onkolohicheskiy zhurnal*. 2008;1(25):75-84. (Russian)
- Sachenko VV, Metelskiy SM, Borysov VM. Heneralizovannaia myasteniya, assotsyirovannaia s novoobrazovaniem tymusa: opysanye klinycheskogo sluchaia y lyteraturnye svedeniya [Myasthenia gravis associated with neoplasm of the thymus: case report and literature data]. *Voennaia medytsyna*. 2016;1:148-152. (Russian)
- Sushko AA, Prokopchik NY, Mozheiko MA. Dyahrostyka y lechenye opukholei y opukholevydyrykh obrazovaniy sredostnyia [Diagnosis and treatment of mediastinal tumors and tumor-like masses]. *Zhurnal Hrodnenskoho hosudarstvennogo medytsynskoho unyversyteta*. 2015; 3:51-55. (Russian)
- Fylenko BM. Struktura zahvoruvanosti vylochkovoi zalozy u kharkivskomu rehioni za period 1989-2011 rr [Structure of thymus pathology in kharkov region for the period 1989-2011 years]. *Aktualni pytannia klinichnoi medytsyny [Topical issues of clinical medicine] : Materialy naukovo-praktychnykh konferentsii studentiv, molodykh vchenykh, likariv ta vykladachiv prysviachenykh 20-richchiu zasnovannia medychnoho instytutu*; 2012; Sumy. s.52. (Ukrainian).
- Fylenko BM. Struktura pukhlynnoi patolohii tymusa u kharkivskomu rehioni za period 1989-2011 roky [Structure of tumor pathology of thymus gland in kharkov and kharkov region for the period 1989-2011 years]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2012;2(93):224-227. (Ukrainian).
- Shnaider NA, Dykhno YuA, Ezhikova VV. Struktura y chastota vstrechaemosti paraneoplastychnykh nevrolohycheskoho syndroma pry onkopatolohii orhanov hrudnoi kletky [Structure and incidence of paraneoplastic syndrome in thoracic cancer]. *Sybyrskiy onkolohicheskiy zhurnal*. 2012; 1(49):63-70. (Russian)
- Bansal V, Kansal MM, Rowin J. Broken heart syndrome in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2011;44:990-93.
- Beydoun SR, Wang J, Levine RL. Emotional stress as a trigger of myasthenic crisis and concomitant takotsubo cardiomyopathy: a case report *J Med Case Rep*. 2010;4:393-95.
- Comerci G, Buffon A, Biondi-Zoccai G. Coronary vasospasm secondary to hypercholinergic crisis: an iatrogenic cause of acute myocardial infarction in myasthenia gravis. *International journal of cardiology*. 2005; 103(3):335-7.
- Engels EA. Epidemiology of Thymoma and Associated Malignancies. *Journal of Thoracic Oncology*. 2010; 5(10):260-65.
- Marx A, Chan JKC, Coindre JM. The 2015 WHO Classification of Tumors of the Thymus: Continuity and Changes. *J Thorac Oncol*. 2015;10(10):1383-95.

13. Parodi G, Bellandi B, Del Pace S. Natural History of Tako-Tsubo Cardiomyopathy. *Chest*. 2011;139(4):887-92.
14. Suzuki S, Baba A, Kaida K. Cardiac involvements in myasthenia gravis associated with anti - Kv1.4 antibodies. *European journal of neurology*. 2014; 21(2): 223-30.
15. Zis P, Dimopoulos S, Markaki V. Non-coronary myocardial infarction in myasthenia gravis: Case report and review of the literature. *World J Cardiol*. 2013;5(7):265-69.

### Реферат

#### ТИМОМА ТИПА В1 АССОЦИИРОВАННАЯ С МИАСТЕНИЕЙ: СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Филенко Б.Н., Старченко И.И., Ройко Н.В., Черняк В.В., Новосельцева Т.В.

Ключевые слова: тимомы, миастения, инфаркт миокарда, связь, патоморфология.

Тимомы являются наиболее частыми опухолями средостения у взрослых. У больных тимомой миастения гравис наблюдается в 24-40% случаев. Связь этих двух заболеваний изучена недостаточно и требует детального исследования, включающего не только клинико-морфологические проявления их сочетания, но и прогноз с учетом сопутствующей патологии у больных. В данной работе приводим случай летального исхода больного с патоморфологически верифицированной тимомой типа В1 ассоциированной с миастенией. При сопоставлении клинического и патологоанатомического диагнозов обнаружили совпадение, постановка основного заболевания не вызвала трудностей. Однако при жизни больного диагностирован острый и повторный инфаркт миокарда, что не было подтверждено при патоморфологическом исследовании. Клинические признаки инфаркта миокарда, вероятно, возникли как проявление миастении или ее специфического лечения. Несмотря на то, что наибольшая вероятность возникновения миастении отмечается при наличии органоспецифических тимом типа В, до настоящего времени невозможно предусмотреть развитие и течение миастении у пациентов, в том числе с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы. Клиницистам необходимо с осторожностью относиться к больным миастенией из-за потенциально возможного развития инфаркта миокарда. Раннее распознавание клинических признаков инфаркта миокарда, кроме электрокардиографии, должно подтверждаться лабораторными показателями. Это является жизненно важным для немедленного лечения, а также для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений в будущем.

### Summary

#### TYPE B1 THYMOMA ASSOCIATED WITH MYASTHENIA: A CASE REPORT

Fileenko B.N., Starchenko I.I., Roiko N.V., Cherniak V.V., Novoseltseva T.V.

Key words: thymoma, myasthenia, myocardial infarction, correlation pathomorphology.

Thymomas are the most common tumours of the mediastinum in adults. Patients with thymoma are diagnosed to have myasthenia gravis in 24-40% of cases. The correlation between these two diseases has not been studied sufficiently and requires a detailed investigation, including not only the clinical and morphological manifestations of their combination, but also the prognosis with regard of the concomitant pathology in patients. The paper presents a lethal case of the patient with pathomorphologically confirmed type B1 thymoma associated with myasthenia. No inconsistency between the clinical and post-mortem diagnoses was found and diagnosis of underlying disease was made easily. However, the patient's medical history included the acute and recurrent myocardial infarction, which was not confirmed by the pathomorphological study. Apparently, the clinical signs of myocardial infarction occurred as a manifestation of myasthenia or its specific treatment. Notwithstanding the fact that the greatest probability of occurrence of myasthenia is noted in the presence of organ-specific type B thymomas, it is still not possible to predict the development and course of myasthenia, including the one concomitant with cardiovascular pathology. Clinicians should be alert in treatment of myasthenia patients who can potentially develop myocardial infarction. Early recognition of clinical signs of myocardial infarction, except for electrocardiography, should be confirmed by laboratory parameters and is vital for immediate treatment, as well as for the prevention of cardiovascular complications in the future.