

REPETYTORIUM Z KARDIOLOGII

Redaktorzy działu: prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak
dr hab. n. med. Marcin Grabowski

Odpowiedzi na pytania znajdujące się w koszykach pytań egzaminacyjnych
ustnego etapu ubiegania się o stopień specjalisty kardiologa*

KOSZYK I. PYTANIE 64

Kardiomiopatia rozstrzeniowa — definicja, patogeneza, obraz kliniczny, postępowanie

dr n. med. Michał Marchel

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Przedrukowano za zgodą z: Filipiak K.J., Grabowski M. (red.). Repetytorium z kardiologii. Koszyki pytań do egzaminu specjalizacyjnego. Tom 1. Via Medica, Gdańsk 2013: 245–249

Definicja

Kardiomiopatia rozstrzeniowa (DCM, *dilated cardiomyopathy*) to najczęstsza forma kardiomiopatii wśród grupy pierwotnych chorób mięśnia sercowego. Niezależnie od sposobu, w jaki jest klasyfikowana, rozpoznaje się ją u około 60% wszystkich pacjentów z kardiomiopatiami. Przyjmuje się, że roczna zapadalność na DCM wynosi około 5–8 przypadków na 100 000. W dokumencie Grupy Roboczej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2008 roku DCM została sklasyfikowana jako jedna z pięciu podstawowych typów kardiomiopatii [1]. Według klasyfikacji amerykańskich [2], które odchodzą od tradycyjnego morfologicznego systemu klasyfikacji kardiomiopatii na rzecz podziałów bardziej przyczynowych, DCM jest klasyfikowana wśród kardiomiopatii pierwotnych mieszanych (ryc. 1, 2).

Warto w tym miejscu zaznaczyć, że pojęcie DCM w rozumieniu ekspertów europejskich nie jest wyłącznie zarezerwowane do sytuacji, w której powiększenie jam serca i towarzyszące jej zaburzenia funkcji skurczowej wynikają z uszkodzenia mięśnia sercowego w przebiegu pierwotnego defektu genetycznego. W toku diagnostyki, przy obrazie morfologicznym sugerującym DCM należy jedynie wykluczyć choroby towarzyszące, takie jak choroba niedokrwienna

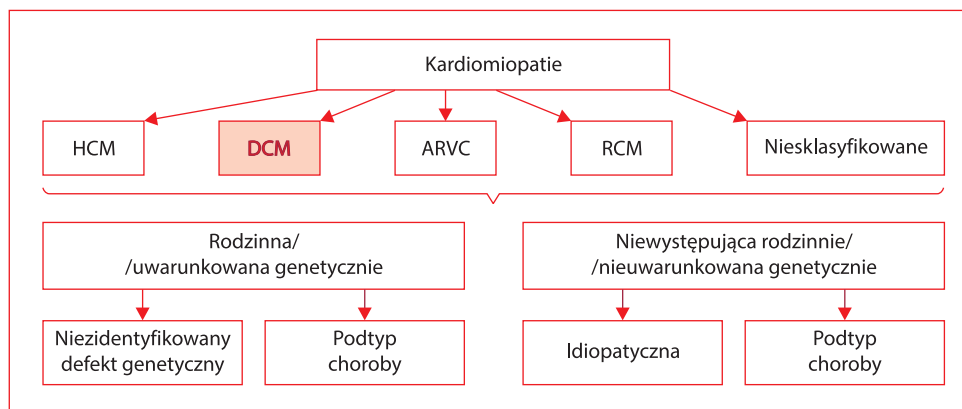
serca, nadciśnienie tętnicze, wady zastawkowe oraz wrodzone wady serca jako przyczyny uszkodzenia mięśnia sercowego. Wśród kryteriów rozpoznawania DCM należy wymienić: powiększenie jam serca oraz obniżenie globalnej funkcji skurczowej lewej komory. Sugerowane wartości odcięcia dla wielkości i funkcji lewej komory przedstawiono w tabeli (tab. 1).

Kardiomiopatia rozstrzeniowa może występować rodzinnie, kiedy podobny obraz uszkodzenia serca jest stwierdzany u przynajmniej dwóch osób w jednej rodzinie. Szacuje się, że rodzinna postać DCM odpowiada za około jedną czwartą wszystkich przypadków. Tło dziedziczne należy podejrzewać zwłaszcza wtedy, kiedy w wywiadach rodzinnych występowały nagłe zgony, u pacjenta stwierdzone są zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego oraz wywiad miopatii obwodowej. W około 75% wszystkich przypadków rozpoznaje się idiopatyczną postać DCM.

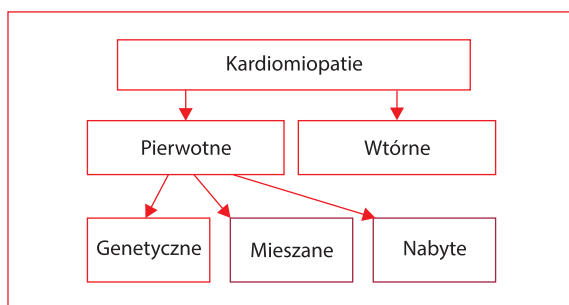
Patogeneza

Do tej pory zidentyfikowano ponad 50 różnych genów i kilkadziesiąt mutacji odpowiedzialnych za fenotyp DCM [4, 5]. Obecnie znane mutacje odpowiadają za około połowę przypadków rodzinnej DCM. Dziedziczenie ma najczęściej charakter autosomalny dominujący, przy czym występuje również dziedziczenie autosomalnie recesywne lub sprzężone z płcią. Częstość mutacji w poszczególnych genach jest bardzo różna. Również białka kodowane przez zmutowane geny są niezwykle różnorodne: sarkomerowe, cytoszkieletu,

*Uwaga! Wydawnictwo Via Medica przygotowało dwutomową monografię z wszystkimi publikowanymi odpowiedziami na pytania. Oba tomy tej monografii są dostępne w księgarni internetowej: www.ikamed.pl



Rycina 1. Miejsce kardiomiopatii rozstrzeniowej (DCM, *dilated cardiomyopathy*) w obowiązujących klasyfikacjach kardiomiopatii według *European Society of Cardiology*; HCM (*hypertrophic cardiomyopathy*) — kardiomiopatia przerostowa; ARVC (*arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*) — arytmogenna kardiomiopatia prawej komory; RCM (*restrictive cardiomyopathy*) — kardiomiopatia restrykcyjna



Rycina 2. Miejsce kardiomiopatii rozstrzeniowej w klasyfikacji kardiomiopatii według *American Heart Association*

Tabela 1. Sugerowane wartości odcięcia dla parametrów oceniających wielkość i funkcję lewej komory (zmodyfikowano wg [3])

Zwiększenie wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory	LVEDd \geq 60 mm
	LVEDd $>$ 32 mm/m ²
	LVEDv $>$ 97 ml/m ²
Zwiększenie wymiaru końcowoskurczowego lewej komory	LVESd $>$ 45 mm
	LVESd $>$ 25 mm/m ²
	LVESv $>$ 43 ml/m ²
Globalne obniżenie funkcji skurczowej lewej komory	LVEF $<$ 50%
	LVSF $<$ 25%

LVEDd (*left ventricular end-diastolic diameter*) — wymiar końcoworozkurczowy lewej komory; LVEDv (*left ventricular end-diastolic volume*) — objętość końcoworozkurczowa lewej komory; LVESd (*left ventricular end-systolic diameter*) — wymiar końcowoskurczowy lewej komory; LVESv (*left ventricular end-systolic volume*) — objętość końcowoskurczowa lewej komory; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory; LVSF (*left ventricular shortening fraction*) — frakcja skracania lewej komory

desmosomu, otoczki jądrowej, kanałów jonowych i innych ultrastruktur. Do najczęściej występujących mutacji należą te zlokalizowane w genach kodujących

titynę (*TTN*), laminę A/C (*LMNA*), łańcuch ciężki beta-1 i alfa-miozyny (*MYH7* oraz *MYH6*) oraz troponinę (*TNNT2*) [4]. Diagnostyka genetyczna wciąż nie jest postępowaniem rutynowym, choć w wybranych przypadkach dostarcza ważnych informacji klinicznych i prognostycznych. Klasycznym przykładem może być w tym miejscu bardzo wysokie ryzyko nagłego zgonu u pacjentów z DCM w przebiegu laminopatii. W tabeli 2 przedstawiono najważniejsze z częścię identyfikowanych zmutowanych białek.

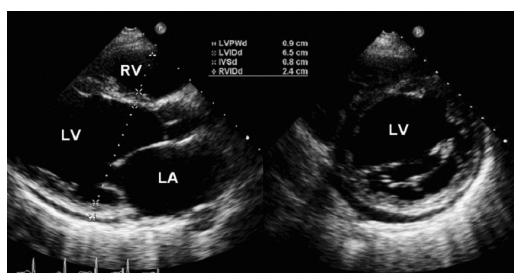
Ponadto, w świetle dokumentu ESC, DCM rozpoznaje się także w przypadku etiologii pozapalnej (konieczne jest wtedy poza spełnieniem kryteriów dla DCM udokumentowanie obecności komórek przewlekłego zapalenia w badaniu histologicznym lub immunocytochemicznym). Również kardiomiopatia połogowa rozwijająca się w ostatnim miesiącu ciąży lub częściej w pierwszych 5 miesiącach po porodzie jest klasyfikowana w grupie DCM.

Obraz kliniczny

Wiele przypadków DCM przebiega przed długi okres bezobjawowo. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów, u których postępujące uszkodzenie serca rozłożone jest w czasie, co pozwala na uruchomienie wielu mechanizmów kompensacyjnych. Obraz kliniczny DCM obejmuje objawy niewydolności serca, powikłania zakrzepowo-zatorowe, występowanie zaburzeń rytmu serca, w tym groźnych komorowych zaburzeń rytmu, różnego stopnia zagrożenie nagłym zgonem sercowym, który bywa że jest pierwszym objawem choroby.

Tabela 2. Podłoże genetyczne kardiomiopatii rozstrzeniowej. Wybrane geny i kodowane przez nie białka; mutacje najczęściej występujące pogrubiono

Struktura	Białko	Gen	Dziedziczenie
Sarkomer	Alfa tropomiozyna 1	<i>TPM1</i>	AD
	Białko C wiążące miozynę	<i>MYBPC3</i>	AD
	Łańcuch ciężki beta-miozyny	<i>MYH7</i>	AD
	Łańcuch ciężki alfa-miozyny	<i>MYH6</i>	AD
	Sercowa alfa-aktyna	<i>ACTC1</i>	AD
	Sercowa troponina I3	<i>TNNI3</i>	AD/AR
	Sercowa troponina T2	<i>TNNT2</i>	AD
	Tityna	<i>TTN</i>	AD/AR
Cytoskielet	Alfa aktyna 1	<i>ACTC1</i>	AD
	Desmina	<i>DES</i>	AD
	Dystrofina	<i>DMD</i>	XR
	Kompleks delta-sarkoglikanu	<i>SGCD</i>	AD
Otoczka jądrowa	Emeryna	<i>EMD</i>	XR
	Lamina A/C	<i>LMNA</i>	AD/AR
Desmosom	Desmoplakina	<i>DSP</i>	AR
	Plakofilina 2	<i>PKP2</i>	AD
Kanały jonowe	Kanał potasowy	<i>ABCC9</i>	AD
	Kanał sodowy	<i>SCN5A</i>	AD
Inne	Taffazyna	<i>TAZ</i>	XR



Rycina 3. Kardiomiopatia rozstrzeniowa. Badanie echokardiograficzne, projekcje przymostkowe: powiększona lewa komora (LV, *left ventricle*) (65 mm), niewielka ilość płynu w worku osierdziowym; RV (*right ventricle*) — prawa komora; LA (*left atrium*) — lewy przedsionek

Podstawowe znaczenie diagnostyczne mają badania obrazowe, w tym przede wszystkim badanie echokardiograficzne (ryc. 3). Ważnych klinicznie informacji dostarczają inne typowe badania dodatkowe wykorzystywane w diagnostyce niewydolności serca. Kluczowe znaczenie w postawieniu rozpoznania pierwotnej postaci DCM ma wykluczenie innych przyczyn, które mogą powodować uszkodzenie serca i wywoływać niemal identyczne objawy kliniczne. W tabeli 3 przedstawiono najczęstsze przyczyny wtórnej kardiomiopatii, wymagające wykluczenia w toku diagnozowania pierwotnej DCM.

Tabela 3. Najczęściej pojawiające się wtórne przyczyny uszkodzenia miokardium wymagające wykluczenia przed rozpoznaniem pierwotnej genetycznie uwarunkowanej kardiomiopatii rozstrzeniowej (DCM, *dilated cardiomyopathy*)

Inne niż DCM przyczyny powiększenia serca i zaburzenia funkcji skurczowej

- Nadciśnienie tętnicze
- Choroba niedokrwienna serca
- Wady zastawkowe
- Wrodzone wady serca

Najważniejsze przyczyny wtórnej DCM

- Zapalenie mięśnia sercowego
- Uszkodzenie poalkoholowe
- Uszkodzenie polekowe
- Kardiomiopatia pługowa
- Tachykardiomiopatia

Postępowanie

Postępowanie, w przypadku objawowych chorąg poza określeniem typowego fenotypu i dalszym skrupulatnym wykluczaniu kolejnych potencjalnych przyczyn zazwyczaj według częstości i prawdopodobieństwa ich wystąpienia u danego pacjenta obejmuje leczenie zgodne z wytycznymi postępowania

u pacjentów z niewydolnością serca [3]. W artykule (*por. artykuły dotyczące leczenia skurczowej niewydolności serca*) przedstawiono obecnie obowiązujący standard postępowania farmakologicznego w niewydolności serca. Niezależnie od wdrożonej farmakoterapii u każdego chorego z DCM należy rozważyć wskazania do zastosowania metod elektroterapii, w tym wszczepialnych kardiowerterów-defibrylatorów, stymulacji resynchronizującej, u wybranych pacjentów ablacji podłoża zaburzeń rytmu serca. W grupie chorych ze schyłkową oporną na leczenie niewydolnością serca metodą, która może uratować życie pacjenta, jest przeszczepienie serca.

Ponieważ DCM ma zazwyczaj charakter postępujący niezwykle ważne jest ustalenie rozpoznania na jaknajwcześniejszym etapie choroby. Jest to o tyle ważne, że dysponujemy metodami skutecznej prewencji, a w każdym razie spowolnienia rozwoju choroby przynajmniej w wybranych grupach pacjentów. We wczesnej diagnostyce DCM duże nadzieje pokła-

dane są w nowoczesnych technikach obrazowych, takich jak ocena odkształcenia miokardium w badaniu echokardiograficznym czy rezonansie magnetycznym.

Piśmiennictwo

1. Elliott P., Andersson B., Arbustini E. i wsp. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 270–276.
2. Maron B.J., Towbin A.J., Thiene G. i wsp.; on behalf of Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention of American Heart Association Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies. *Circulation* 2006; 113: 1807–1816.
3. McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D. i wsp. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 1787–1847.
4. Posafalvi A., Herkert J.C., Sinke R.J. i wsp. Clinical utility gene card for: dilated cardiomyopathy (CMD). *Eur. J. Hum. Genet.* 2013; 21 (10), doi: 10.1038/ejhg.2012.276.
5. Parvari R., Levitas A. The mutations associated with dilated cardiomyopathy. *Biochem. Res. Int.* 2012; 2012: 639250.

KOSZYK I. PYTANIE 84

Choroby kardiologiczne wymagające poradnictwa rodzinnego dla najbliższej rodziny pacjenta

dr n. med. Michał Marchel

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Przedrukowano za zgodą z: Filipiak K.J., Grabowski M. (red.). Repetytorium z kardiologii. Koszyki pytań do egzaminu specjalizacyjnego. Tom 1. Via Medica, Gdańsk 2013: 337–340

Wstęp

Istnieją choroby układu sercowo-naczyniowego, które występują rodzinnie. Mogą to być patologie o podłożu wieloczynnikowym, gdzie niezależnie od pewnej obserwowanej skłonności występującej w rodzinie pacjenta (związanej zazwyczaj z nakładającymi się mutacjami wielu genów), duży wpływ mają czynniki środowiskowe (przykładem może tu być nadciśnienie tętnicze czy choroba niedokrwienna serca). Mogą to być również patologie o podłożu genetycznym, gdzie za fenotyp choroby odpowiada zaburzona struktura chromosomu (np. wrodzone wady serca występujące u prawie 40% pacjentów

z trisomią 21. chromosomu, zespołem Downa) lub nawet konkretna, identyfikowalna, punktowa mutacja, w przypadku której czynniki środowiskowe nie odgrywają praktycznie żadnej roli w rozwoju pełnoobjawowej choroby (np. kardiomiopatia przerostowa czy zespół długiego QT). W przypadku chorób serca występujących rodzinnie, o ciężkim przebiegu czy przebiegających z wysokim ryzykiem nagłego zgonu, istotne znaczenie ma poradnictwo rodzinne [1].

Zakres poradnictwa rodzinnego

Należy podkreślić, że nie każda choroba występująca rodzinnie ma podłożo genetyczne. Środowisko