

Zaawansowana choroba wieńcowa u premenopauzalnej kobiety z hipercholesterolemią rodzinną

Severe coronary artery disease in premenopausal woman with familial hypercholesterolaemia

Nikolina Roszczyk, Karina Wierzbowska-Drabik, Radosław Kręcki, Jarosław Damian Kasprzak

Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Abstract

We present a case of a 51 year-old, premenopausal, non-smoker for many years woman with severe, two-coronary artery disease in the form of acute coronary syndrome (ACS), and severe hypercholesterolaemia as the predominant risk factor. The first clinical diagnosis of familial hypercholesterolaemia has been established at the time of diagnosis of ACS. Satisfactory effect of pharmacological treatment is achieved by a complex lipid-lowering therapy.

Key words: premenopause, coronary artery disease, familial hypercholesterolaemia

Kardiol Pol 2013; 71, 5: 505–508

WSTĘP

Zdarzenia sercowo-naczyniowe u kobiet w wieku przedmenopauzalnym należą do rzadkości, częstość ich wzrasta między 45. a 54. rż. Ważnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej (CHD) jest rodzinna predyspozycja do miażdżycy, nierzadko związana z hipercholesterolemią uwarunkowaną genetycznie [1]. Zmniejszone stężenie cholesterolu HDL i wzrost frakcji LDL w surowicy krwi istotnie przyczyniają się do zwiększenia zapadalności na CHD. U kobiet w okresie okołomenopauzalnym dochodzi do przyrostu masy ciała i wzrostu skurczowego ciśnienia tętniczego, co również stanowi istotny czynnik prognostyczny incydentów sercowo-naczyniowych.

OPIS PRZYPADKU

Kobieta w wieku 51 lat, otyła (BMI 34,9 kg/m²), niepaląca od 15 lat, niestosująca doustnej antykoncepcji, miesiączkująca regularnie, z nadciśnieniem tętniczym (II klasa wg WHO) i leczoną nieregularnie hipercholesterolemią, z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku schorzeń układu sercowo-naczyniowego (zawał u ojca pacjentki przed 55. rż.), tocznieniem rumieniowatym układowym leczonym od 10 lat (obecnie steroidoterapia) i niedoczynnością tarczycy (suplementacja

tyroksyną 50 µg/d.), została przyjęta do Kliniki Kardiologii w trybie nagłym w sierpniu 2011 r. z powodu nawracających od około doby spoczynkowych, silnych bólów w klatce piersiowej o charakterze dławicowym, poprzedzonych 10-dniową progresją do III klasy wg klasyfikacji Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego. W przeddzień przyjęcia do Kliniki chora była diagnozowana na szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR) z powodu bólów w klatce piersiowej. W EKG stwierdzono płasko-ujemne załamki T w odprowadzeniach przedsercowych V₁–V₄ i nieznamiennie podwyższoną wartość troponiny I. Na podstawie stanu klinicznego i badań dodatkowych rozpoznano dyskopatię odcinka szyjnego kręgosłupa z cechami neuralgii, zalecono niesteroidowe leki przeciwzapalne i skierowano pacjentkę na terapię ambulatoryjną. Dwie godziny przed przyjęciem do Kliniki chorą ponownie diagnozowano na SOR z powodu nasilenia dolegliwości dławicowych, do spoczynkowych włącznie. W badaniu EKG stwierdzono uniesienie odcinka ST w odprowadzeniach V₁–V₅, maksymalnie do 3,0 mm o typie fali Pardeego. W badaniach biochemicznych wykazano nieznamiennie podwyższone stężenie troponiny T (poniżej wartości referencyjnej) i 2,5-krotnie zwiększoną wartość CK-MB *mass*. Rozpoznano ostry zespół wieńcowy

Adres do korespondencji:

lek. Nikolina Roszczyk, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Kniaźewicza 1/5, 91–347 Łódź, tel: +48 42 653 99 69, e-mail: nikolina_2001@o2.pl

Praca wpłynęła: 01.12.2011 r. Zaakceptowana do druku: 04.01.2012 r.

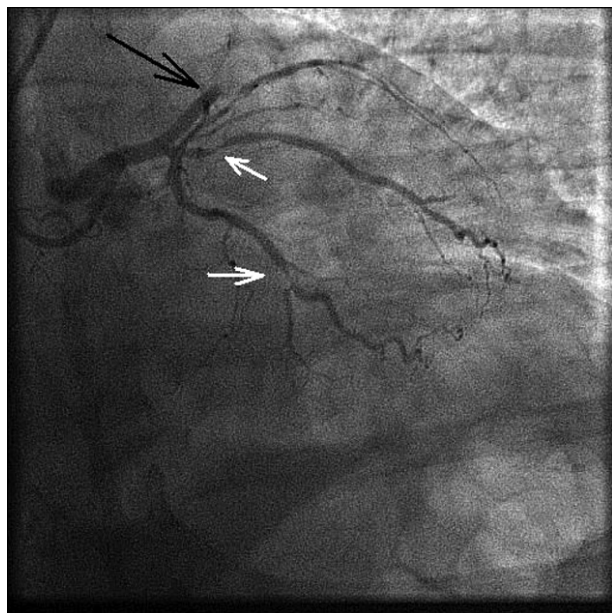
Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne



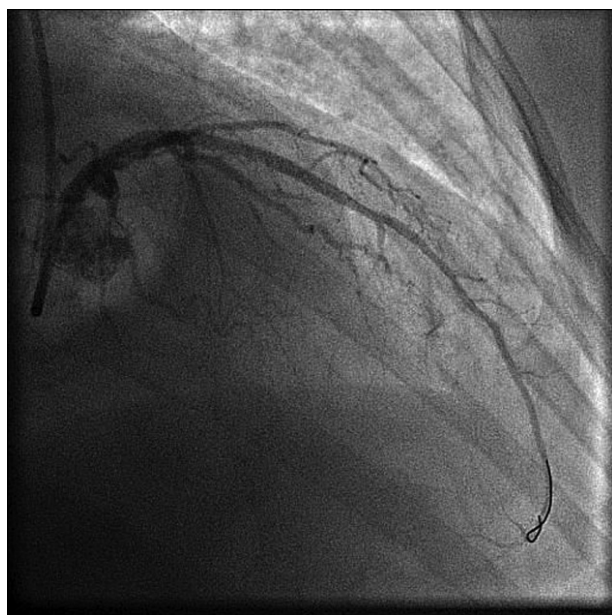
Rycina 1. Badanie EKG w dniu przyjęcia. Uniesienie odcinka ST o typie fali Pardeego w odprowadzeniach V_1 – V_6 ; cechy zawału ściany przedniej

(OZW) z uniesieniem odcinka ST. Chora otrzymała nasycającą dawkę kłopidogrelu (600 mg), kwas acetylosalicylowy (ASA 300 mg) i heparynę niefrakcjonowaną, zgodnie z masą ciała. Pacjentkę w trybie pilnym skierowano do Kliniki w celu leczenia inwazyjnego. W Klinice przy przyjęciu stwierdzono silny, spoczynkowy ból w klatce piersiowej, nieustępujący po doraźnym podaniu nitrogliceryny. W badaniu przedmiotowym zanotowano: masę ciała 95 kg, wzrost 165 cm, ciśnienie tętnicze 170/100 mm Hg na obu kończynach górnych, rytm serca miarowy 100/min, cichy szmer skurczowy w polu osłuchiwania zastawki mitralnej, bez szmerów nad tętnicami szyjnymi i nerkowymi. W EKG zarejestrowano cechy zawału ściany przedniej, bez zaburzeń rytmu i przewodzenia (ryc. 1). Stężenia troponiny T i CK-MB mass oznaczone przy przyjęciu i po 12 h były powyżej wartości decyzyjnej rozpoznania martwicy kardiomiocytów; wyniki pozostałych badań laboratoryjnych mieściły się w zakresie wartości referencyjnych, wykazano podwyższony poziom glikemii na czczo, poniżej wartości decyzyjnej dla rozpoznania cukrzycy. W oznaczonym lipidogramie (w pierwszej dobie OZW) stężenie cholesterolu całkowitego (TC) wynosiło 309 mg/dl, frakcji LDL 240 mg/dl, frakcji HDL 53 mg/dl, triglicerydów (TG) 79 mg/dl. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono odcinkowe zaburzenia kurczliwości (akinezę segmentu koniuszkowego przegrody międzykomorowej i ściany przedniej) oraz zaburzenia relak-

sacji; frakcja wyrzutowa lewej komory (LV) wynosiła 49%. Wykonano koronarografię, która uwidoczniła amputację gałęzi przedniej zstępującej (GPZ) tuż za odejściem gałęzi I diagonalnej (I Dg), ostialne zwężenie 90% gałęzi I Dg, dystalne zwężenie 95% gałęzi okalającej (GO) i ostialne zwężenie 90% gałęzi I marginalnej (I Mg), prawą tętnicę wieńcową (PTW) bez przewężeń (ryc. 2). Jednocześnie wykonano skuteczną koronaroplastykę GPZ z implantacją stentu metalowego Volo $3,5 \times 27$ mm, uzyskując pełne otwarcie naczynia, napływ TIMI 3, bez zwężenia rezydualnego (ryc. 3). Łącznie podano 100 ml niejonowego niskoosmolalnego środka kontrastowego; zabieg i hospitalizacja przebiegły bez powikłań. Ewentualną rewaskularyzację gałęzi I Mg lub GO uzależniono od odroczonej oceny klinicznej. Do farmakoterapii [kłopidogrel, ASA, beta-adrenolityk, inhibitor pompy protonowej, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), statyna] dołączono heparynę drobnocząsteczkową (LMWH). Chorą wypisano do domu w 5. dobie z zaleceniem stosowania kłopidogrelu optymalnie przez 12 miesięcy, ASA i statyny bezterminowo, efektywnego leczenia hipotensyjnego (inhibitor ACE i beta-adrenolityk). Ze względu na wysokie wartości cholesterolu LDL i TC zastosowano leczenie rosuwastatyną (20 mg) i ezetimibem (10 mg), uzyskując zadowalający efekt leczenia hipolipemizującego; po miesiącu stężenie TG wynosiło 69 mg/dl, TC 161 mg/dl, cholesterolu LDL 90 mg/dl, a HDL 56 mg/dl.



Rycina 2. Angiogram lewej tętnicy wieńcowej (CAU 30°); widoczna amputacja gałęzi przedniej zstępującej (czarna strzałka, typ A) na granicy segmentów 6. i 7. oraz istotne zwężenie w dystalnym odcinku gałęzi okalającej (biała strzałka; typ B) i I gałęzi marginalnej (biała strzałka; typ A)



Rycina 3. Obraz gałęzi przedniej zstępującej po zabiegu angioplastyki zakończony implantacją stentu metalowego i przywróceniem prawidłowego napływu TIMI 3 na obwód tętnicy (CRA 30°, RAO 20°)

OMÓWIENIE

Przedstawiono przypadek ostrego OZW i dwunaczyniowej choroby wieńcowej u premenopauzalnej, niepalącej od pacjentki, z czynnikami ryzyka schorzeń układu sercowo-

-naczyniowego w postaci ciężkiej hipercholesterolemii, obok otyłości i niezbyt ciężkiego nadciśnienia tętniczego (*risk score* 3%) oraz z zaburzeniami hemostazy naczyniowej w przebiegu toczenia rumieniowatego układuowego i nadkrzepliwości w przebiegu steroidoterapii. Rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej, heterozygotycznej (FH, *familial hypercholesterolaemia*) wydaje się bardzo prawdopodobne (6 pkt. zgodnie z kryteriami skali *Dutch Lipid Clinic Network*; przedwczesna CHD u kobiety w wieku < 65 lat — 2 pkt., krewni I stopnia z przedwczesną CHD — 1 pkt., stężenie cholesterolu LDL 240 mg/dl — 3 pkt.). Do najczęstszych przyczyn OZW z uniesieniem odcinka ST u kobiet w okresie okołomenopauzalnym należy miażdżycę tętnic wieńcowych. U premenopauzalnych pacjentek do OZW rzadziej prowadzą tradycyjne czynniki ryzyka, takie jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca czy hipercholesterolemia [2], a wzrasta znaczenie palenia tytoniu i otyłości. Najczęściej otyłość staje się czynnikiem niezależnym. Liczne doniesienia potwierdzają, że niska wartość skali ryzyka *Framingham* (0–9,9%) nie odzwierciedla całkowitego zagrożenia zgonem z przyczyn sercowo-naczyniowych, a istotny, niezależny czynnik stanowi otyłość — szczególnie centralna, u kobiet z ilorazem obwodu talii i bioder (WHR) > 0,85. Ryzyko OZW związane z otyłością jest większe u kobiet niż u mężczyzn (BMI > 35 kg/m² zwiększa ryzyko o 42% u mężczyzn i aż o 93% u kobiet) [3]. Również palenie tytoniu jest jednym z głównych czynników 7-krotnie zwiększających ryzyko CHD u kobiet poniżej 55. rż., działając synergistycznie z innymi czynnikami. W przypadku kobiet stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne palenie tytoniu jest jedną z głównych przyczyn OZW. Istnieje wiele ogólnoustrojowych stanów chorobowych zwiększających ryzyko ostrego incydentu wieńcowego, m.in. choroby tkanki łącznej, w tym toczeń rumieniowaty układowy. Niedokrwienie pojawia się najczęściej ok. 7 lat po rozpoznaniu klinicznym toczenia, a przyczyną jest postępujące zwężenie tętnicy wieńcowej, często z towarzyszącą skrzepliną. Choroba dość często dotyczy jednego naczynia, głównie GPZ, prowadząc do zawału ściany przedniej. Wśród populacji pochodzenia europejskiego najbardziej znaną przyczyną przedwczesnej choroby niedokrwiennej serca jest FH, jedna z lepiej poznanych chorób uwarunkowanych genetycznie. Występuje u ok. 0,2% osób w populacji ogólnej. Na świecie żyje ok. 10 mln ludzi z FH. Szacuje się, że w Polsce problem ten dotyczy od 80 tys. do 160 tys. pacjentów [4]. Choroba ma charakter poligenowy i nadal pozostaje wiele nieznanych genów przyczyniających się do fenotypu. Wyróżnia się 2 postaci kliniczne choroby: homo- i heterozygotyczną. Postać homozygotyczna występuje u 1 osoby na milion i wiąże się z występowaniem miażdżycy przed 25. rż., a stężenie TC zwykle wynosi powyżej 700 mg/dl. W tym typie miażdżycę ma postać ciężkiej i rozsianej, obejmuje tętnice wieńcowe, szyjne, biodrowe, udowe i początkowy odcinek aorty. Heterozygotyczna FH występuje u 1 osoby na 500, dziedziczy się autosomalnie dominująco

i jest następstwem mutacji genu dla receptora LDL. Wysokie stężenie cholesterolu LDL zwiększa ryzyko przedwczesnej miażdżycy. Najczęściej stężenie TC wynosi 300–500 mg/dl, co zwiększa ryzyko CHD, która u mężczyzn występuje zwykle w 4. lub 5. dekadzie życia, a u kobiet 10 lat później. Wśród objawów klinicznych typowe są żółtaki w ścięgnach, zwłaszcza w ścięgnie Achillesa, prostowników ręki, łokcia i rzepli oraz pierścienie rogówkowe. Zdecydowana większość osób z FH dziedziczy pojedynczą mutację genu od jednego z rodziców dla receptora LDL (LDL-R), apolipoproteiny B (apoB) lub protein enzymu konwertazy białkowej subtylizyna/kexin typ 9 (PCSK9). Niedobór LDL-R jest najczęstszą przyczyną FH (chorzy receptoronegatywni). W tej grupie u 60% pacjentów choroba niedokrwienna serca rozwija się przed 10. rż., a 26% osób umiera z powodu zawału serca przed 25. rż. U pacjentów z postacią receptorodefektywną przebieg choroby jest łagodniejszy. Zawał serca w tej grupie występuje u ok. 4% pacjentów przed 25. rż. Diagnostyka molekularna pozwala objąć poradnictwem genetycznym całe rodziny obciążone FH (tzw. *cascade screening*) [5]. Dotychczas opisano ponad 1000 różnych mutacji genu LDL-R, które prowadzą do FH, w tym 200 mutacji w genie tego receptora na chromosomie 19. W zależności od typu mutacji aktywność LDL-R jest zmienna, więc różne jest nasilenie objawów choroby. Wszystkie mutacje skutkują zwiększonym stężeniem TC, a wartości TG zazwyczaj pozostają w normie. Objawy choroby niedokrwiennej serca u osób z FH pojawiają się u ponad 50% pacjentów przed 55. rż., a śmiertelność między 20. a 39. rż. jest 100-krotnie wyższa niż w populacji ogólnej. Około 45% mężczyzn i 20% kobiet z FH doznaje ostrego incydentu wieńcowego przed 50. rż., a ryzyko zawału serca u heterozygot wynosi ok. 50%. Najczęściej kliniczną diagnozę FH stawia się w momencie wystąpienia OZW lub udaru niedokrwinnego mózgu. Jednym z przydatnych sposobów ustalenia rozpoznania są kryteria opracowane przez *Dutch Lipid Clinic Network* [6], do których zalicza się: wywiad podmiotowy i rodzinny, badanie przedmiotowe, wartość cholesterolu LDL oraz analizę DNA. Pewne rozpoznanie FH przyjmuje się powyżej 8 pkt., wysoce prawdopodobne 6–8 pkt. oraz prawdopodobne przy 3–5 pkt. Farmakoterapię u chorych z FH należy rozpocząć u wszystkich mężczyzn powyżej 18. rż. i kobiet powyżej 30. rż. [7]. Główną grupą leków wykorzystywaną w leczeniu hipercholesterolemii są statyny, które zmniejszają stężenie cholesterolu LDL o 25–60%. Terapia statynami u chorych z homozygotyczną FH przynosi jednak mniejsze efekty, co wiąże się ze zbyt małą liczbą sprawnych receptorów LDL. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami ezetimib powinien zostać włączony do terapii u pacjentów z homozygotyczną FH i hipercholesterolemią pierwotną oporną na leczenie, mimo optymalnej terapii statynami [8]. Dodanie 10 mg/d. tego leku do statyny powoduje obniżenie stężenia cholesterolu LDL o kolejne 15–25%. Ezetimib jest lekiem hamującym wchłanianie cholesterolu ze światła jelita cienkiego na poziomie błony komórkowej

enterocytów i białek wiążących sterole. Należy go ostrożnie stosować w zaburzeniach funkcji wątroby i zespołach złego wchłaniania. Pełne działanie hipolipemizujące występuje po ok. 2 tygodniach stosowania. Wykazano, że u ok. 30% kobiet z FH występują objawy CHD przed 60. rż., jeśli wcześniej nie były poddane leczeniu hipolipemizującemu [9]. Wyniki dotychczasowych badań wskazują na różnice w odpowiedzi na skojarzone leczenie hipolipemizujące zależnie od płci (mężczyźni szybciej osiągają wartości docelowe), niezależnie od rodzaju i dawki statyny [10]. W przypadku stwierdzonej choroby naczyń wieńcowych lub cukrzycy wartości docelowe stężenia cholesterolu LDL powinny wynosić ≤ 70 mg/dl [11]. Zgodnie z zaleceniami ESC cele terapii hipolipemizującej trzeba ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta, zależnie od jego wyjściowego ryzyka zgonu z powodu schorzeń układu sercowo-naczyniowego.

WNIOSKI

Hipercholesterolemia rodzinna przyczynia się do przedwczesnego wystąpienia CHD. Częstość ostrych incydentów wieńcowych u kobiet w okresie przedmenopauzalnym istotnie wzrasta przy współistniejących czynnikach ryzyka, takich jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze i otyłość. Pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową i FH wymagają, oprócz zmiany stylu życia, złożonej i zintensyfikowanej terapii hipolipemizującej.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Polewczyk A, Sielski J, Janion-Sadowska A et al. Zawał serca bez uniesienia odcinka ST — wielonaczyniowa choroba wieńcowa u 37-letniej kobiety w okresie połogu. *Kardiologia Polska*, 2009; 67: 1381–1384.
2. Tian R, Zhang SY, Tian Z et al. Clinical manifestations of premenopausal women with coronary arterial disease. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2009; 37: 334–338.
3. Kupczyńska K, Wierzbowska-Drabik K. Otyłość a ryzyko sercowo-naczyniowe - przegląd aktualnych doniesień. *Pol Przegl Kardiol*, 2010; 12: 149–150.
4. Defesche J. World Health Organisation report on familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2001; 154: 242.
5. PLoS Curr. Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia (FH). Ned RM, Sijbrands EJ, 2011; 3: RRN1238.
6. van Aalst-Cohen ES, Jansen AC, Tanck MW et al. Diagnosing familial hypercholesterolaemia: the relevance of genetic testing. *Eur Heart J*, 2006; 27: 2240–2246.
7. Civeira F. International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2004; 173: 55–68.
8. Kołtowski Ł, Michałak M, Jaworski R, Filipiak KJ. Czy wiemy, jak skutecznie stosować ezetimib w opiece ambulatoryjnej? Wyniki badania ankietowego lekarzy kardiologów. *Pol Przegl Kardiol*, 2010; 12: 269–274.
9. Frich JC, Malterud K, Fugelli P. Women at risk of coronary heart disease experience barriers to diagnosis and treatment: a qualitative interview study. *Scand J Prim Health Care*, 2006; 24: 38–43.
10. Abramson BL, Benlian P, Hanson ME et al. Response by sex to statin plus ezetimibe or statin monotherapy: a pooled analysis from 22,231 hyperlipidemic patients. *Lipids Health Dis*, 2011; 10: 146.
11. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. *Eur Heart J*, 2011; 32: 1769–818.