

„Sercowe *incidentaloma*”: niescalenie mięśnia sercowego lewej komory w rodzinie występującej chorobie wieńcowej

D. Bortolo Martini¹, Claudio Sperotto¹ i Li Zhang²

¹Department of Cardiology, Boldrini Hospital, Thiene, Włochy

²Department of Cardiology, LDS Hospital, Intermountain Healthcare,
University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, Utah, USA

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2007; 14: 407–410

Streszczenie

Genetyka odgrywa często ważną rolę w rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. W niniejszym artykule przedstawiono informacje na temat nowo zidentyfikowanej rodziny z genetycznie uwarunkowaną chorobą wieńcową (CAD) i niescaleniem mięśnia sercowego lewej komory (LVNC). U 52-letniego mężczyzny z ostrym zespołem wieńcowym, którego przyjęto do szpitala w celu rewaskularyzacji, „przypadkowo” wykryto LVNC. W dwuwymiarowym badaniu echokardiograficznym warstwa nasierdziowa wydawała się cienka i zbita, natomiast warstwa wsierdziejowa koniuszka lewej komory była skrajnie pogrubiała, z wyraźnym bełczkowaniem i głębokim zachyłkami międzybełczkowymi w obrębie struktury przypominającej kanał. Wywiady rodzinne ujawniły, że u 47-letniego brata pacjenta także występowało LVNC, ale o mniejszym nasileniu. U matki chorego stwierdzono dwie struny rzekome w koniuszku lewej komory, a u obojga rodziców — zaawansowaną CAD.

Niescalenie mięśnia sercowego lewej komory zostało „przypadkowo” wykryte w rodzinie z genetycznie uwarunkowaną CAD. Ekspresja choroby u dotkniętych nią osób jest różna. Kwestia, czy to jednoczesne występowanie obu chorób jest przypadkowe, czy wynika ze związku genetycznego, wymaga przeprowadzenia dalszych badań. (Folia Cardiologica Excerpta 2007; 2: 498–502).

Słowa kluczowe: choroba wieńcowa, niescalenie mięśnia sercowego

Wstęp

Choroba wieńcowa (CAD, *coronary artery disease*) jest najczęstszym schorzeniem serca i główną przyczyną zgonów w Stanach Zjednoczonych i in-

nych krajach rozwiniętych. Wywiady rodzinne w kierunku CAD należą do najważniejszych czynników ryzyka jej występowania. Natomiast niescalenie mięśnia sercowego jest rzadką wrodzoną kardiomiopatią charakteryzującą się unikatową, gąbczastą budową mięśnia sercowego oraz złym rokowaniem, wynikającym z występowania u tych osób niewydolności serca, zaburzeń rytmu oraz powikłań zatorowych [1–3]. Choroba ta stanowi 9% przypadków pierwotnej kardiomiopatii u dzieci [4]. Stwierdza się ją w 0,014% nieprawidłowych echokardiogramów u osób dorosłych [3], ale dane szacunkowe dotyczące częstości jej występowania są

Adres do korespondencji: Li Zhang, MD, Adjunct Ass. Prof.
University of Utah School of Medicine
Department of Cardiology, LDS Hospital
Intermountain Healthcare
324 10th Avenue, Suite 130, Salt Lake City, UT 84103, USA
Tel./faks 801 408 5015/801 408 2361
e-mail: ldlzhang@gmail.com

wciąż zaniżone. Ponieważ w piśmiennictwie opisywane są w większości bardzo ciężkie przypadki, być może stanowią one jedynie „wierzchołek góry lodowej”. Wraz z rozwojem zaawansowanych metod obrazowania prawdopodobna staje się identyfikacja większej liczby osób, u których nie występują objawy [5, 6]. Badacze zajmujący się tym zagadnieniem zachęcają do zgłaszania przypadków choroby, ponieważ większość kardiologów wciąż nie zdaje sobie sprawy z istnienia tego typu kardiomiopatii. Ponadto takie doniesienia ułatwiają prowadzenie dużych, wielośrodkowych badań, przyczyniając się do poznania charakteru choroby i ułatwiając poszukiwania wywołujących ją mutacji genowych.

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek rodziny, w której niescalenie mięśnia sercowego lewej komory (LVNC, *left ventricular non-compaction*) wykryto „przypadkowo” w trakcie diagnostyki prowadzonej u probanta z powodu ostrego zespołu wieńcowego.

Opis przypadku

W styczniu 2007 roku 52-letniego mężczyznę (wzrost 175 cm, masa ciała 78 kg) przyjęto do szpitala z powodu nagłego bólu w klatce piersiowej. Stężenie cholesterolu frakcji HDL wynosiło 34 mg/dl, stężenie cholesterolu frakcji LDL 126 mg/dl, a stężenie cholesterolu całkowitego 188 mg/dl. Pacjent miał prawidłowe ciśnienie tętnicze, nie palił tytoniu i nie stwierdzono u niego cukrzycy. W porównaniu z prawidłowym elektrokardiogramem (EKG), który zarejestrowano 9 lat wcześniej, w EKG wykonanym po przyjęciu do szpitala zaobserwowano cechy przerostu lewej komory ze słabą progresją załamków R oraz zmianami ST-T w lewokomorowych odprowadzeniach przedsercowych i odprowadzeniach znad ściany dolnej (ryc. 1A). W koronarografii ujawniono dwa ogniskowe zwężenia powyżej 90% w gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej (ryc. 1B). Dolegliwości dławicowe ustąpiły po rewaskularyzacji polegającej na przeszkońnej śródnaczyniowej angioplastyce wieńcowej ze stentowaniem. Samo zwężenie gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej nie mogło jednak tłumaczyć nadmiernego beleczkowania struktury o wyglądzie plastra miodu i głębokich, perfundowanych zachyłków międzybeleczkowych oraz wyraźnej hipokinezy ściany przedniej i koniuszka, którą stwierdzono w wentykulografii lewej komory (ryc. 1C). W dwuwymiarowym badaniu echokardiograficznym wykazano nieciagle pogrubienie warstwy wsierdziej lewej komory. Warstwa nasierdziowa była cienka i zbita, natomiast warstwa wsierdziowa koniusz-

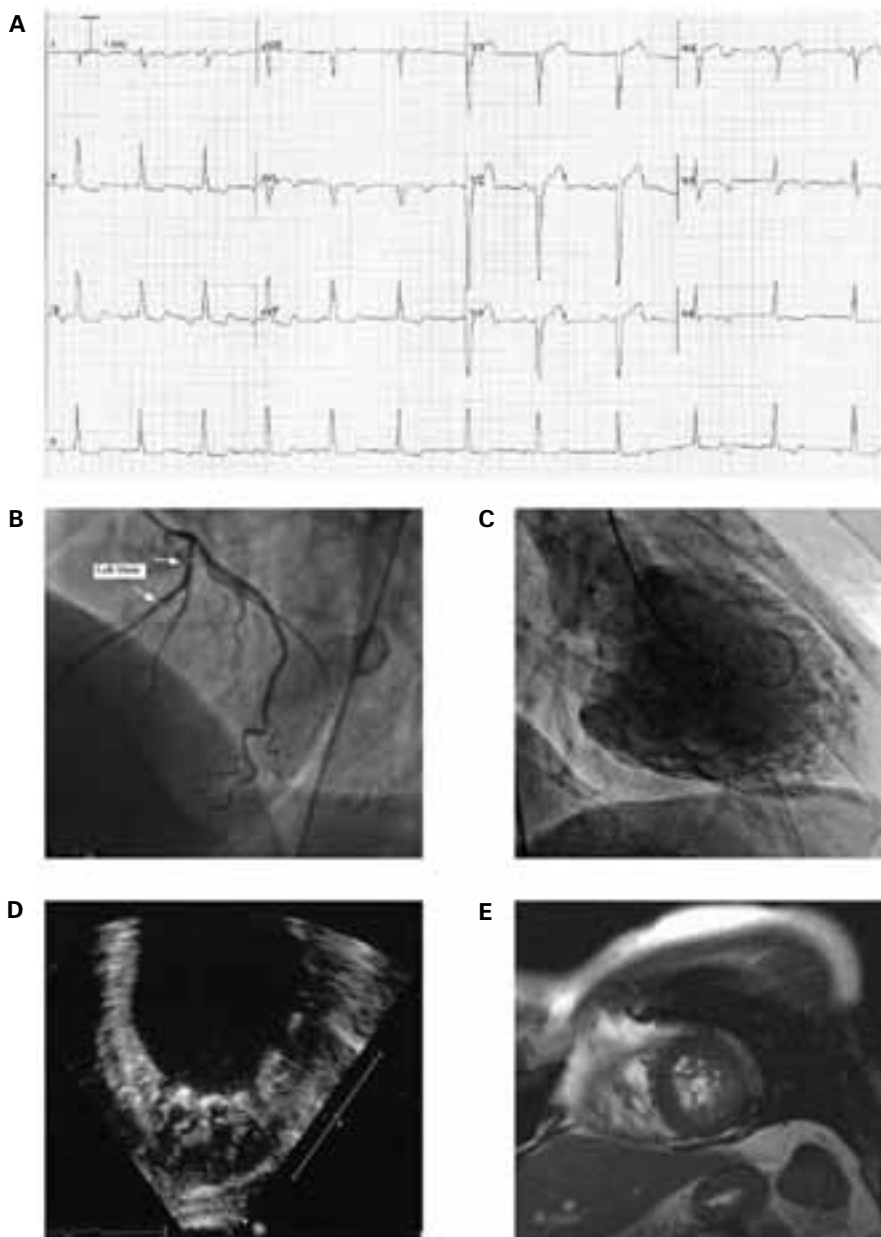
ka lewej komory bardzo pogrubiała, z wyraźnym beleczkowaniem i głębokimi zachyłkami międzybeleczkowymi w obrębie struktury przypominającej kanał (ryc. 1D). Lewa komora była nieco powiększona, a jej frakcja wyrzutowa wynosiła 45%. Wyniki rezonansu magnetycznego serca (ryc. 1E) były zgodne z danymi echokardiograficznymi, wentykulograficznymi i elektrokardiograficznymi. Potwierdzono w nim, oprócz zwężeń gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej, występowanie LVNC.

Na podstawie późniejszej przesiewowej oceny członków rodziny wykazano, że u 47-letniego brata pacjenta również występowało LVNC, ale o mniejszym nasileniu. Stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło u niego 250 mg/dl, stężenie cholesterolu frakcji LDL 153 mg/dl, a stężenie triglicerydów 313 mg/dl. Obraz EKG był prawidłowy. U tego mężczyzny nie występowały objawy i nie zgodził się on na dalszą diagnostykę. U matki pacjenta stwierdzono obecność dwóch strun rzekomych w koniuszku lewej komory. Występowało u niej również umiarkowane nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemia (237 mg/dl). U ojca zanotowano niewielkie nadciśnienie i obecność cukrzycy typu 2, natomiast nie stwierdzono LVNC. U obojga rodziców wykonano pomostowanie tętnic wieńcowych z powodu zaawansowanej CAD. Nie wykazano nieprawidłowości u 16-letniego syna probanta. U żadnego z krewnych pierwszego stopnia nie stwierdzono cech dysmorfii ani innych wrodzonych wad serca.

Dyskusja

Terminu „*incidentaloma*” używa się zwykle w odniesieniu do guzów nadnerczy wykrytych przypadkowo podczas diagnostyki prowadzonej z innych przyczyn. Można jednak również określać w ten sposób inne przypadkowo wykryte stany, podobnie jak w tym przypadku — LVNC zidentyfikowane podczas diagnostyki CAD [7]. Przesiewowe badania rodziny ujawniły, że u młodszego brata probanta także występowało LVNC. U obojga rodziców stwierdzono ciężką CAD, a matka mogła być również bezobjawowym nosicielem genu LVNC. Z doświadczenia autorów niniejszej pracy wynika, że można podawać w wątpliwość dotychczasowe dane szacunkowe dotyczące rzeczywistej częstości występowania LVNC. U tych dwóch braci LVNC było bezobjawowe i mogłoby pozostać nierozpoznane, gdyby u probanta nie wystąpił ostry zespół wieńcowy [7]. Można więc uznać LVNC za „sercowe *incidentaloma*”.

Zagadnienie niescalenia mięśnia sercowego budzi ostatnio duże zainteresowanie naukowców i klinicystów, ponieważ stan ten wiąże się z wczesnymi



Rycina 1. A. W badaniu EKG wykonanym u 52-letniego mężczyzny stwierdzono: 1) głęboki załamek S (27 mm) w odprowadzeniu V2 (S w V2 + R w V6 > 35 mm) oraz zmiany ST-T odpowiadające przeciążeniu w odprowadzeniach nad ścianą dolnej, spełniające zmodyfikowane kryteria przerostu lewej komory według Sokołowa-Lyona; 2) niedokrwiennie odwrócenie załameków T w odprowadzeniach I, aVL i V4–V5; 3) odchylenie osi elektrycznej serca w prawo ze słabą progresją załamka R w odprowadzeniach V3–V5. **B.** W obrazie lewej tętnicy wieńcowej w projekcji lewej przedniej skośnej widać dwie ogniskowe zmiany odpowiadające ciasnym zwężeniom gałęzi przedniej zstępującej. Górna z tych zmian jest ekscentryczna, a dolna koncentryczna. Pozostałe gałęzie tętnic wieńcowych, w tym gałąź okalająca i gałąź pośrednia, mają gładkie zarysy. Obraz kineangiograficzny (nieprzedstawiony) był zgodny z tym rozpoznaniem. **C.** W wentrykulografii lewej komory widać nadmierne beleczkowanie w obrębie struktury o wyglądzie plastra miodu. W kineangiografii (nieprzedstawionej) ukazano głębokie, perfundowane zachyłki międzybeleczkowe oraz znaczną hipokinezę ściany przedniej i koniuszka. **D.** Dwuwymiarowe badanie echokardiograficzne koniuszka lewej komory wykonane u probanta ujawniło skrajne pogrubienie warstwy wsierdziejowej, z wyraźnym beleczkowaniem i głębokimi zachyłkami międzybeleczkowymi w obrębie struktury przypominającej kanał, a także cienką, zbitą warstwę nasierdziejową. W miejscu maksymalnej grubości ściany stosunek niescalonej warstwy wsierdziejowej do scalonej warstwy nasierdziejowej przekraczał 2,3:1. Lewa komora była nieco powiększona, a frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła 45%. **E.** Obrazowanie serca metodą rezonansu magnetycznego w projekcji w osi krótkiej na wysokości koniuszka lewej komory ukazuje rozlaną tkankę o gąbczastej budowie.

etapami rozwoju układu sercowo-naczyniowego. W stadium zarodkowym gąbczasta budowa mięśnia sercowego umożliwia dyfuzję tlenu i innych składników odżywczych do kardiomiocytów. W niedawno przeprowadzonych badaniach ujawniono, że mutacje genów kodujących [8–11] mogą prowadzić do zatrzymania morfogenezy mięśnia sercowego, powodując utrzymywanie się gąbczastej budowy mięśnia sercowego również po urodzeniu i rozwój kardiomiopatii typu niescalenia mięśnia sercowego przynajmniej w części, jeżeli nie u wszystkich osób. Ze względu na brak połączenia z układem niasierdziejowych tętnic wieńcowych obszar niescalonego mięśnia sercowego jest perfundowany bezpośrednio od strony jamy lewej komory. Zmniejszenie rezerwy przepływu wieńcowego powoduje, że często pojawiają się odcinkowe zaburzenia czynności skurczowej [12].

Rozwój serca jest złożonym, sekwencyjnym procesem regulowanym przez kardiogenne czynniki transkrypcyjne oraz czynniki wzrostu lub różnicowania. Powstawanie beleczek w komorach i scalanie się mięśnia sercowego są ważnymi procesami morfogenetycznymi, ściśle związanymi z regulacją rozwoju serca w połowie ciąży. W pewnym stadium rozwoju serca płodu miocyty tworzące beleczki w rozwijającym się mięśniu sercowym ulegają scaleniu i stopniowo stają się częścią mających ściśle upakowaną budowę ścian, mięśni brodawkowatych, przegrody międzykomorowej oraz układu bodźcoprzewodzącego. Z tym wieloetapowym procesem rozwoju serca są powiązane białka morfogenetyczne kości (BMP, *bone morphogenetic proteins*), które należą do rodziny transformującego czynnika wzrostu typu beta (TGF β , *transforming growth factor* β). Na przykład BMP10 ulega przemijającej ekspresji w rozwijającym się mięśniu sercowym o budowie beleczkowatej. Zwiększenie ekspresji BMP10 może być przyczyną nadmiernego powstawania beleczek w komorach oraz niescalenia mięśnia sercowego w modelu myszy z niedoborem FKBP12 [10]. Białko BMP10 ściśle wiąże się z czynnikami transkrypcyjnymi NKX2.5 i MEF2C, równoważąc wpływ ujemnego czynnika regulującego cykle komórkowe p57^{kip2} w rozwijającym się sercu w połowie ciąży. Białko BMP10 przyczynia się również do przekształcania mezenchymy w nabłonek, dzięki czemu w obrębie podniasierdziowej mezenchymy powstaje sieć naczyń wieńcowych [13]. Jeden z czynników transkrypcyjnych z grupy MEF2, które kontrolują rozwój mięśni (*myocyte enhancer factor*), MEF2A, ulega znacznej ekspresji w śród-błonku tętnic wieńcowych. Mutacje genu MEF2A powodują, że nieprawidłowe tętnice wieńcowe są

bardziej podatne na zapalenie i zakrzepicę, zwłaszcza pod wpływem środowiskowych czynników ryzyka, co ostatecznie prowadzi do rozwoju CAD [1, 14, 15].

W tej rodzinie zaburzenia lipidowe występowały u 4/5 krewnych pierwszego stopnia, w tym u 2 braci z LVNC. Prawdopodobne jest więc współistnienie LVNC oraz CAD spowodowanej rodzinnymi zaburzeniami lipidowymi. Można jednak również przypuszczać, że mutacja lub mutacje genów kontrolujących rozwój serca mogłyby być odpowiedzialne zarówno za niescalenie mięśnia sercowego, jak i rozwój nieprawidłowego śród-błonka naczyń wieńcowych. Ten ostatni stan charakteryzuje się podatnością na rozwój miażdżycy i zwężeń tętnic wieńcowych, zwłaszcza przy współwystępowaniu hipercholesterolemii. Przyszłe badania członków rodziny, w tym ich dalsza obserwacja oraz badania nad mutacjami genów, mogą przyczynić się do wyjaśnienia mechanizmu choroby.

Podziękowania

Autorzy dziękują Prof. Rolfowi Jenniemu za fachową recenzję manuskryptu.

Piśmiennictwo

1. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G. i wsp. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the 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. *Circulation* 2006; 113: 1807–1816.
2. Angelini A., Melacini P., Barbero F., Thiene G. Evolutionary persistence of spongy myocardium in humans. *Circulation* 1999; 99: 2475.
3. Oechslin E.N., Attenhofer Jost C.H., Rojas J.R., Kaufmann P.A., Jenni R. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 493–500.
4. Nugent A.W., Daubeney P.E., Chondros P. i wsp. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1639–1646.
5. Ivan D., Flamm S.D., Abrams J., Kindo M., Heck K., Frazier O.H. Isolated ventricular non-compaction in adults with idiopathic cardiomyopathy: cardiac magnetic resonance and pathologic characterization of the anomaly. *J. Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 781–786.
6. Salemi V.M., Araujo A.Q., Arteaga E., Mady C. Images in cardiology. Pitfalls in the echocardiographic

- diagnosis of isolated non-compaction of the ventricular myocardium. *Heart* 2005; 91: 1382.
7. Gabrielli F.A., Lombardo A., Natale L. i wsp. Myocardial infarction in isolated ventricular non-compaction: contrast echo and MRI. *Int. J. Cardiol.* 2006; 111: 315–317.
 8. Vatta M., Mohapatra B., Jimenez S. i wsp. Mutations in *Cypher/ZASP* in patients with dilated cardiomyopathy and left ventricular non-compaction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 2014–2027.
 9. Ichida F., Tsubata S., Bowles K.R. i wsp. Novel gene mutations in patients with left ventricular noncompaction or Barth syndrome. *Circulation* 2001; 103: 1256–1263.
 10. Chen H., Shi S., Acosta L. i wsp. BMP10 is essential for maintaining cardiac growth during murine cardiogenesis. *Development* 2004; 131: 2219–2231.
 11. Pauli R.M., Scheib-Wixted S., Cripe L., Izumo S., Sekhon G.S. Ventricular noncompaction and distal chromosome 5q deletion. *Am. J. Med. Genet.* 1999; 85: 419–423.
 12. Jenni R., Wyss C.A., Oechslin E.N., Kaufmann P.A. Isolated ventricular noncompaction is associated with coronary microcirculatory dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 450–454.
 13. Eralp I., Lie-Venema H., DeRuiter M.C. i wsp. Coronary artery and orifice development is associated with proper timing of epicardial outgrowth and correlated Fas-ligand-associated apoptosis patterns. *Circ. Res.* 2005; 96: 526–534.
 14. Bhagavatula M.R., Fan C., Shen G.Q. i wsp. Transcription factor MEF2A mutations in patients with coronary artery disease. *Hum. Mol. Genet.* 2004; 13: 3181–3188.
 15. Wang L., Fan C., Topol S.E., Topol E.J., Wang Q. Mutation of MEF2A in an inherited disorder with features of coronary artery disease. *Science* 2003; 302: 1578–1581.