

Elektrokardiogram w chorobie Fabry'ego

Electrocardiogram in Fabry's disease

Marek Jastrzębski¹, Paweł Petkow-Dimitrow²

¹ I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Szpital Uniwersytecki, Kraków

² II Klinika Kardiologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Kardiologia Pol 2008; 66: 688-692

U chorych z przerostem mięśnia lewej komory (LV) współtowarzyszenie zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego (p-k) o charakterze bloku lub skrócenia odstępu PQ może wskazywać na obecność choroby spichrzeniowej. Do chorób tych zalicza się m.in. chorobę Danona, chorobę Pompego i chorobę Fabry'ego, a także chorobę spichrzeniową wywołaną mutacją genu kinazy białkowej aktywowanej monofosforanem adenyliny (PRKAG2). Przedstawiamy EKG czterech chorych z chorobą Fabry'ego.

Chory w wieku 43 lat, z nawracającymi omdleniami i kołataniem serca, w badaniu holterowskim widoczne cechy choroby węzła zatokowego, przerostu LV oraz skrócenie odstępu PQ sugerujące obecność preekscytacji (Rycina 1.). W 12-odprowadzeniowym EKG odstęp PQ wynosi 80 ms, jednak zespoły QRS nie są poszerzone, a ich amplituda ($R_{V6} + S_{V1} = 50$ mm) i wybitne obniżenie odcinków ST z ujemnymi, głębokimi załamkami T wskazują na obecność masywnego przerostu mięśnia LV (Rycina 2.). W badaniu echokardiograficznym rozkurczowa grubość tylnej ściany LV wynosiła 26 mm, a przegrody – 17 mm.

Chora w wieku 44 lat (siostra wyżej opisanego mężczyzny) z kilkoma niewyjaśnionymi omdleniami w wywiadzie. W EKG i badaniu holterowskim cechy łagodnej dysfunkcji węzła zatokowego w postaci bradykardii zatokowej oraz cechy przerostu LV z podobnym jak u poprzedniego chorego ukształtowaniem ST-T, odstęp PQ prawidłowy (Rycina 3.). W badaniu elektrofizjologicznym czas powrotu rytmu zatokowego i przewodzenie p-k prawidłowe. W badaniu echokardiograficznym jedyną nieprawidłowością była pogrubiała przegroda międzykomorowa – wymiar w rozkurczu 14,5 mm.

Chory w wieku 22 lat (syn wyżej opisanego mężczyzny), po trzech całkowitych, niewyjaśnionych utratach przytomności. W EKG odstęp PQ na górnej granicy normy oraz ce-

chy przerostu LV (Rycina 4.), bez cech choroby węzła zatokowego – także w badaniu holterowskim. W badaniu elektrofizjologicznym maksymalny skorygowany czas powrotu rytmu zatokowego (CSNRT) na górnej granicy normy (568 ms), przewodzenie p-k prawidłowe. Efekt podania adenyliny pokazano na Rycinie 5. W badaniu echokardiograficznym grubość przegrody międzykomorowej nieznacznie powyżej górnej granicy normy – wymiar w rozkurczu 11,5 mm.

Chory w wieku 48 lat (niespokrewniony z opisanymi powyżej) z licznymi objawami i powikłaniami choroby Fabry'ego (obrzęki limfatyczne, zmniejszona potliwość, parastezje, wirusowe zwyrodnienie rogówki, rozkurczowa niewydolność serca, terminalna niewydolność nerek). W EKG obecny blok p-k II° 2:1, okresowo 3:2 z periodyką Wenckebacha, a także cechy przerostu LV z bardzo podobnymi jak u poprzednich chorych zaburzeniami okresu repolaryzacji (Rycina 6.). W badaniu echokardiograficznym rozkurczowa grubość tylnej ściany LV 19 mm, a przegrody – 14 mm.

Omówienie

Przyczyną choroby Fabry'ego jest niedobór enzymu lizosomalnego – alfa-galaktozydazy A. Mała aktywność tego enzymu prowadzi do gromadzenia się obojętnych glikosfingolipidów w różnych tkankach i narządach, także w układzie bodźcoprzewodzącym i węźle zatokowym. Prowadzi to do przerostu mięśnia serca oraz do uszkodzenia obu węzłów – zatokowego i p-k, a także układu Hisa-Purkiniego [1].

Najczęstszym, ale niespecyficznym przejawem elektrokardiograficznym choroby Fabry'ego są cechy przerostu LV z głębokimi ujemnymi załamkami T [2]. Kryteria Sokolowa i Lyonsa są w tej chorobie znacznie częściej spełnione niż w przerostu LV wywołanym chorobą nadciśnieniową czy pierwotną kardiomiopatią przerostową [3]. Istnieje też dość

Adres do korespondencji:

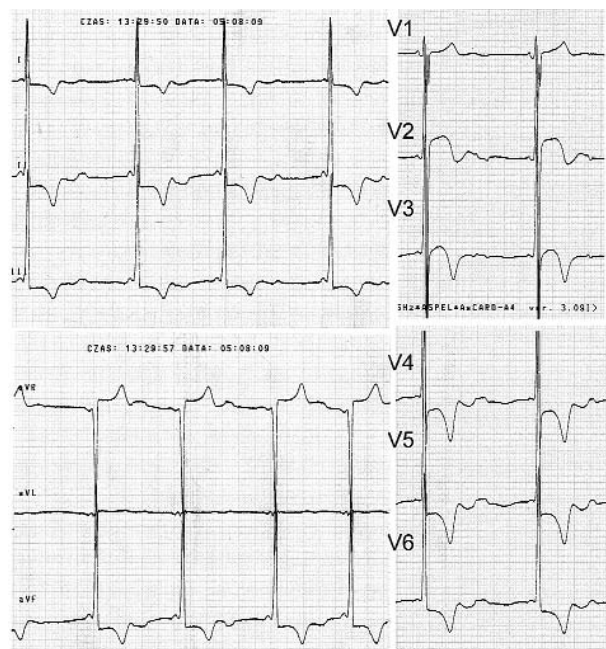
dr n. med. Marek Jastrzębski, I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Szpital Uniwersytecki, ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków, tel.: +48 12 424 73 14, faks: +48 12 434 73 20, e-mail: mcjastrz@cyf-kr.edu.pl



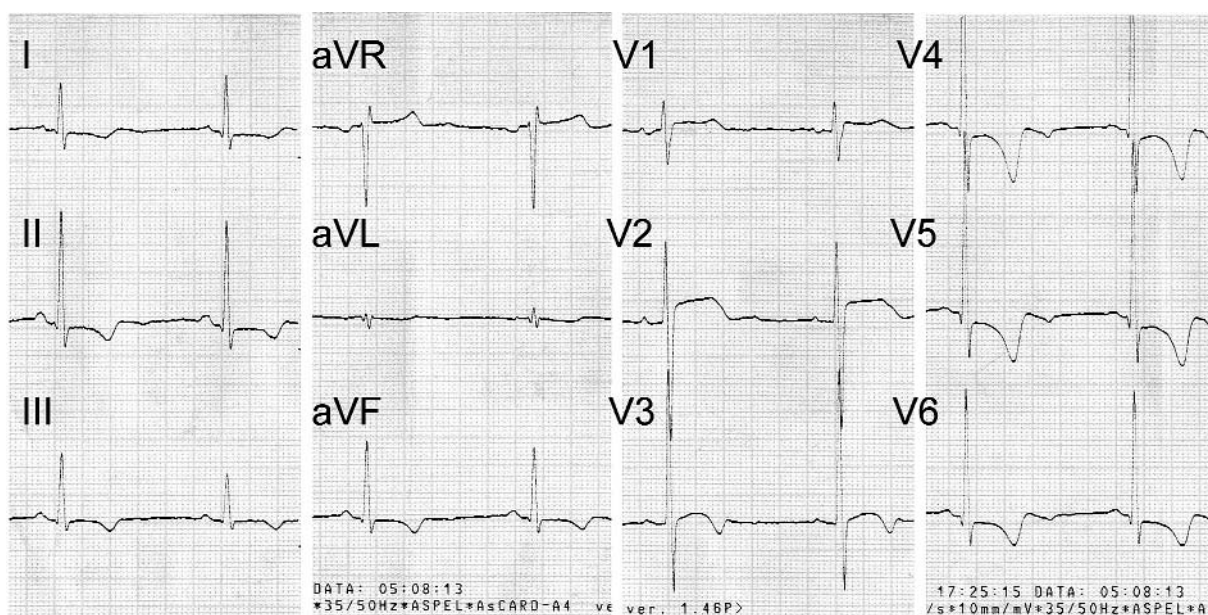
Rycina 1. EKG 43-letniego chorego z licznymi omdleniami z powodu choroby węzła zatokowego

dobra korelacja między wskaźnikiem masy LV a nasileniem cech przerostu LV w EKG, co pozwala monitorować do pewnego stopnia postęp choroby Fabry'ego oraz wyniki leczenia [4, 5]. Zależność tę można zaobserwować u przedstawionych chorych.

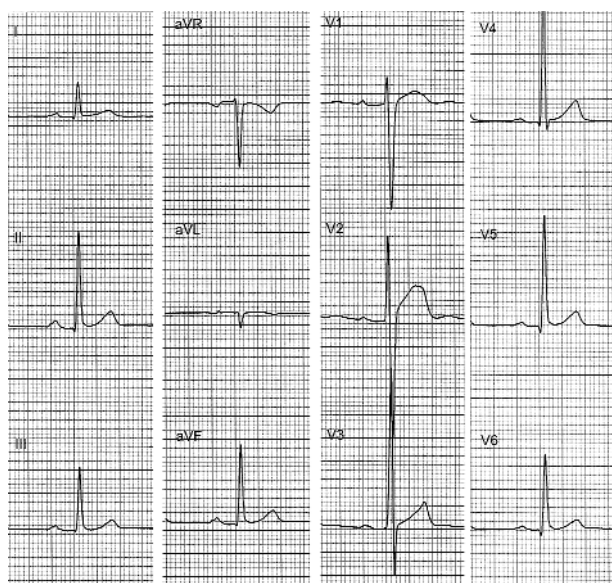
Drugim najczęstszym przejawem elektrokardiograficznym choroby Fabry'ego jest nieprawidłowy odstęp PQ [2]. Zmiana ta również nie jest specyficzna, jednak współistnienie krótkiego PQ z przerostem LV jest rzadko obserwowaną konfiguracją. Skrócenie odstępu PQ w połączeniu z poszerzonymi wskutek zaburzenia przewodzenia śródkomorowego zespołami QRS może imitować obraz EKG spotykany w zespole preeksycytacji i często bywa tak interpretowane. Jednak w badaniu elektrofizjologicznym stwierdzono, że za skrócenie odstępu PQ odpowiada szybkie przewodzenie przez węzeł p-k, a nie obecność szlaku dodatkowego [6]. Jest to zgodne z obserwacjami przeprowadzonymi u innych osób z chorobą Fabry'go, a także z bardzo zbliżonymi klinicznie i patofizjologicznie schorzeniami – chorobą Danona i chorobą Pompego [7–9] – i przeczy często spotykanym stwierdzeniom o występowaniu w tych chorobach szlaków dodatkowych [10]. Częste występowanie szlaków dodatkowych udokumentowano jedynie w kardiomiopatii spichrzeniowej wywołanej mutacją PRKAG2. Skrócenie odstępu PQ w choro-



Rycina 2. EKG 43-letniego chorego. Obecne typowe cechy obserwowane w chorobie Fabry'ego – przerost lewej komory i krótki odstęp PQ. Zwraca uwagę zmienna morfologia fali U



Rycina 3. EKG 44-letniej chorej z niewyjaśnionymi omdleniami, bradykardią zatokową i przerostem lewej komory



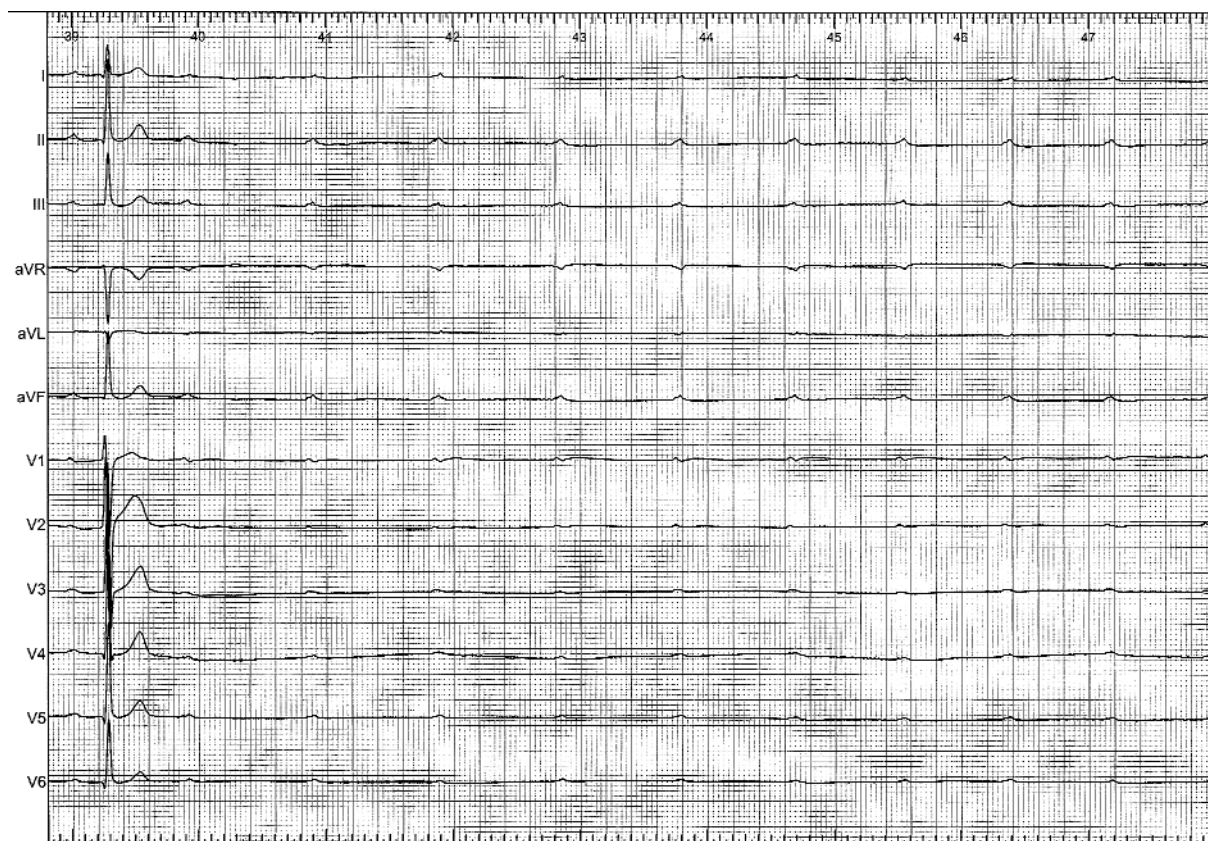
Rycina 4. EKG 22-letniego chorego z niewyjaśnionymi omdleniami. Odstęp PQ na górnej granicy normy. Wskaźnik Sokolowa i Lyona wynosi 4,7 mV

bie Fabry'ego zazwyczaj obserwuje się na mniej zaawansowanym etapie choroby [11, 12], najpewniej z powodu specyficznej modyfikacji właściwości węzła p-k przez gromadzące się w nim metabolity glikogenu. Przemawia za tym normalizacja krótkiego odstępu PQ po zastosowaniu terapii substytucyjnej alfa-galaktozydazą [5, 13]. W późniejszym okresie choroby dochodzi do wydłużenia odstępu PQ na skutek progresji uszkodzenia układu bódźoprzewodzącego [11, 12]. Z czasem prowadzi to

do bloku p-k na różnych poziomach – u przedstawionego chorego najpewniej na poziomie węzła p-k (periodyka Wenckebacha), ale opisywane były przypadki bloków dystalnych [1].

Nie ma danych co do częstości występowania dysfunkcji węzła zatokowego w chorobie Fabry'ego, jednak sądząc po nielicznych tylko opisach takich przypadków [1, 14], jest to rzadszy przejaw tej choroby. Wśród przedstawionych przez nas osób, cechy chorego węzła zatokowego były wybitnie nasilone u pierwszej (spontaniczne zahamowania zatokowe do 8 s). Uszkodzenie węzła zatokowego prawdopodobnie odpowiadało również za omdlenia u siostry tego chorego. Nie da się jednak wykluczyć innego mechanizmu omdleń. Podczas badania elektrofizjologicznego stwierdziliśmy u dwóch chorych zwiększoną wrażliwość węzła p-k na działanie adenozyiny. U przedstawionej chorej wywołano 17-sekundową asystolię w następstwie bloku p-k III^o, a u jej syna 11-sekundową asystolię (Rycina 6.) i 22-sekundowy okres zaawansowanego bloku p-k II^o po podaniu adenozyiny *i.v.* Według Brignole i wsp. już trwający 6 s okres asystolii i 10 s okres bloku p-k II^o po adenozyinie upoważnia do podejrzewania nadwrażliwości i omdleń spowodowanych napadowym blokiem p-k [15]. I choć trafność diagnostyczna tego testu bywa podważana, wydaje się, że obserwowana przez nas reakcja wynika z zaburzenia fizjologii łącza p-k u tych chorych.

Znajomość obrazów EKG występujących w chorobie Fabry'ego może być pomocna w jej rozpoznawaniu. Zwłaszcza że spichrzanie glikosfingolipidów może zachodzić wybiórczo w sercu, co utrudnia rozpoznanie. Ocenia się, że kilka do kilkunastu procent chorych z kardiomiopatią przerostową (zwłaszcza rozpoznaną dopiero po 40. roku życia) to właśnie chorzy z wariantem sercowym zespo-

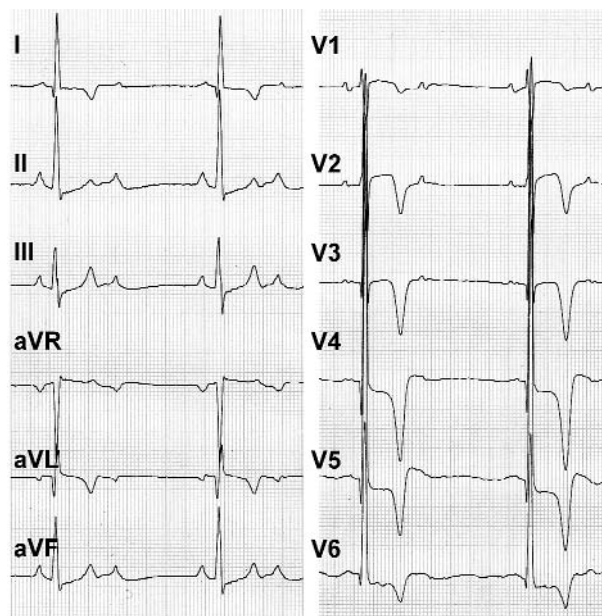


Rycina 5. EKG 22-letniego chorego – po podaniu adenozyiny *i.v.* wystąpiła 11-sekundowa asystolia i 22-sekundowy okres zaawansowanego bloku przedsionkowo-komorowego II°

tu Fabry'ego. Uważamy, że obecność jakichkolwiek zaburzeń przewodzenia p-k i cech przerostu serca powinna skłaniać do szerszej diagnostyki w tym kierunku. A taki obraz EKG, jak u pierwszego przedstawionego chorego, tj. jednocześnie wybitne cechy przerostu LV, bardzo krótki odstęp PQ i dysfunkcja węzła zatokowego, wydaje się patognomoniczny dla kardiomiopatii spichrzeniowych wywołanych zaburzoną metabolizmem pochodnych glikogenu. Czy można się zgodzić z takim stwierdzeniem?

Piśmiennictwo

1. Suzuki M, Goto T, Kato R, et al. Combined atrioventricular block and sinus node dysfunction in Fabry's disease. *Am Heart J* 1990; 120: 438-40.
2. Sheth KJ, Thomas JP Jr. Electrocardiograms in Fabry's disease. *J Electrocardiol* 1982; 15: 153-6.
3. Hoigné P, Attenhofer Jost CH, Duru F, et al. Simple criteria for differentiation of Fabry disease from amyloid heart disease and other causes of left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol* 2006; 111: 413-22.
4. Kampmann C, Wiethoff CM, Martin C, et al. Electrocardiographic signs of hypertrophy in Fabry disease-associated hypertrophic cardiomyopathy. *Acta Paediatr Suppl* 2002; 91: 21-7.
5. Bazan-Socha S, Miszański-Jamka T, Petkow-Dimitrow P, et al. Clinical stability of Fabry disease in 54 months' enzyme



Rycina 6. EKG 48-letniego chorego z licznymi powikłaniami choroby Fabry'ego. Obecny blok przedsionkowo-komorowy II° oraz cechy masywnego przerostu lewej komory

- replacement therapy – follow-up of the first Polish study. *Pol Arch Med Wewn* 2007; 117: 260-5.
6. Jastrzebski M, Baciór B, Dimitrow PP, et al. Electrophysiological study in a patient with Fabry disease and a short PQ interval. *Europace* 2006; 8: 1045-7.
 7. Pochis WT, Litzow JT, King BG, et al. Electrophysiologic findings in Fabry's disease with a short PR interval. *Am J Cardiol* 1994; 74: 203-4.
 8. Gillette PC, Nihill MR, Singer DB. Electrophysiological mechanism of the short PR interval in Pompe disease. *Am J Dis Child* 1974; 128: 622-6.
 9. Marras E, Sciarra L, Bocchino M, et al. Pacemaker malfunctions in Danon's disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008; 31: 125-8.
 10. Jastrzebski M. An excellent review about inherited conduction system abnormalities. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: E5.
 11. Linhart A, Lubanda JC, Palecek T, et al. Cardiac manifestations in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24: 75-83.
 12. Mehta J, Tuna N, Moller JH, et al. Electrocardiographic and vectorcardiographic abnormalities in Fabry's disease. *Am Heart J* 1977; 93: 699-705.
 13. Waldek S. PR interval and the response to enzyme-replacement therapy for Fabry's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1186-7.
 14. Kouris NT, Kontogianni DD, Pavlou MT, et al. Atrioventricular conduction disturbances in a young patient with Fabry's disease without other signs of cardiac involvement. *Int J Cardiol* 2005; 99: 327-8.
 15. Brignole M, Gaggioli G, Menozzi C, et al. Adenosine-induced atrioventricular block in patients with unexplained syncope: the diagnostic value of ATP testing. *Circulation* 1997; 96: 3921-7.

Komentarz redakcyjny

prof. dr hab. n. med. Barbara Dąbrowska

Warszawa



Z ciekawością zapoznałam się z tymi niezwykłymi elektrokardiogramami i z ich omówieniem, a ponieważ nawet we wzorcowym, choć wiekowym podręczniku interny [1] w ogóle nie wspomniano o sercu wśród wymienionych różnorodnych objawów rozsianego rogowca tułowia (bo tak brzmi rzeczowa nazwa choroby Fabry'ego), wpisałam do wyszukiwarki internetowej dwa hasła: *Fabry disease* i *ventricular hypertrophy*. Ku memu zdumieniu, potoczyła się cała lawina tytułów łączących te dwa tematy, z sugestią wyrażaną przez niektórych autorów, że co najmniej kilka procent chorych z kardiomiopatią przerostową cierpi w istocie na nierozpoznaną chorobę Fabry'ego.

Zanim odpowiem na zadane mi przez Autorów pytanie, muszę sprostować zawarty w nim (i wyżej, w tekście omówienia) nietrafny opis przyczyny choroby, która polega na spichrzaniu nie „pochodnych glikogenu”, ale glikosfingolipidów, nie jest więc odmianą glikogenozy, ale lipidozą. Czy można powiedzieć, że patognomonicznym objawem EKG w chorobie Fabry'ego jest współistnienie cech przerostu lewej komory (LV), krótkiego odstępu PQ

i dysfunkcji węzła zatokowego? Trudno to potwierdzić, ponieważ krótki odstęp PQ i cechy przeciążenia LV należą także do objawów glikogenozy typu II (czyli choroby Pompego), wywoływanej niedoborem alfa-1,4-glikozydazy, a wysokie załamki R (choć głównie nad prawą komorą), czasem skojarzone z krótkim PQ, cechują dystrofię mięśniową Duchenne'a, związaną z niedoborem dystrofiny. Przy okazji warto podkreślić, że są autorzy, w tym cytowani powyżej przez krakowskich kardiologów, którzy w ogóle nie wymieniają cech przerostu LV wśród zmian EKG w chorobie Fabry'ego [2-4], a przekraczający normę wskaźnik masy ciała w badaniu echokardiograficznym stwierdza się u ok. 50% chorych [5]. Tym niemniej obserwacje przedstawione przez Autorów omawianego zestawienia (poza przypadkiem 3., gdyż u młodych białych mężczyzn górna granica prawidłowego wskaźnika Sokolowa i Lyonsa sięga 5,4 mV [6]) przekonują, że taki obraz EKG wymaga różnicowania z chorobą Fabry'ego. I być może o słuszności tego rozpoznania przesądza współistnienie dysfunkcji węzła zatokowego. Czy jednak zapisy z Rycin 2., 3. i 6. rzeczywiście obrazują przerost (a nawet więcej – przeciążenie) LV, czy raczej rzekomy jej przerost? Ten dylemat, jak się wydaje, nie jest ostatecznie rozwiązany. W znakomitym podręczniku kardiologii znajdujemy opinię, że zgru-