

# Klasyfikacja kardiomiopatii

## Stanowisko Grupy Roboczej Chorób Mięśnia Sercowego i Osierdza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Perry Elliott, Bert Andersson, Eloisa Arbustini, Zofia Bilinska, Franco Cecchi, Philippe Charron, Olivier Dubourg, Uwe Kühl, Bernhard Maisch, William J. McKenna, Lorenzo Monserrat, Sabine Pankuweit, Claudio Rapezzi, Petar Seferovic, Luigi Tavazzi, Andre Keren\*

Hadassah University Hospital Ein Kerem, Kirjat Hadassah, Jerusalem 91120, Israel

W naukach biologicznych stosuje się systemy klasyfikacji, które poprzez określenie logicznych grup i hierarchicznych relacji mają sprzyjać lepszemu zrozumieniu zagadnienia i usystematyzowanej dyskusji badaczy. W medycynie klinicznej podobne systemy mają służyć standaryzacji nomenklatury chorób. Od ponad 30 lat choroby mięśnia sercowego dzieli się na pierwotne, inaczej idiopatyczne (kardiomiopatie), oraz wtórne, o podobnych cechach morfologicznych i identyfikowalnych przyczynach, takich jak choroba wieńcowa czy nacieczenie mięśnia sercowego (swoiste choroby mięśnia sercowego). Niniejszy dokument prezentuje uaktualnioną wersję schematu klasyfikacji kardiomiopatii proponowaną przez Grupę Roboczą Chorób Mięśnia Sercowego i Osierdza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases*). Ma on pomóc lekarzom praktykom sięgnąć głębiej niż tylko do ogólnego rozpoznania określonego typu kardiomiopatii w poszukiwaniu bardziej swoistych patologii.

**Słowa kluczowe:** kardiomiopatia, klasyfikacja, stanowisko

Kardiologia 2008; 66: 533-540

---

Wymienienie w *European Heart Journal* nazw firmowych produktów, organizacji produktów komercyjnych oraz zamieszczenie w czasopiśmie reklam nie oznacza poparcia ze strony redaktorów, rady redakcyjnej, *Oxford University Press* ani organizacji, do których autorzy opracowania należą. Redakcja i wydawca dołożyli wszelkich starań, by zweryfikować nazwy i dawki leków, wyniki badań doświadczalnych oraz wyniki prób klinicznych prezentowanych w niniejszym czasopiśmie. Tym niemniej ostateczna odpowiedzialność za stosowanie leków wspomnianych w *European Heart Journal* i wybór ich dawek, a także interpretacja prezentowanych tu treści spoczywa na lekarzu klinicyście. Redakcja ani wydawca nie ponoszą winy za szkody powstałe w wyniku ewentualnych błędów lub niedomówień zawartych w publikacjach. Prosimy informować redakcję o wszelkich zauważonych błędach.

Opinie przedstawiane na łamach czasopisma *European Heart Journal* wyrażają poglądy autorów i ich współpracowników, nie muszą być zgodne ze stanowiskiem *European Society of Cardiology*, redakcji, komitetu redakcyjnego, *Oxford University Press* czy organizacji, których członkami są autorzy.

OPL oraz *European Society of Cardiology* nie odpowiadają za wierność tłumaczenia, ewentualne błędy, pominięcia i przeinaczenia ani nie ponoszą odpowiedzialności za jakiegokolwiek wynikające z tego konsekwencje. Całkowita odpowiedzialność w tym względzie spoczywa na *Kardiologii Polskiej*.

Copyright © the European Society of Cardiology 2008

Wszystkie prawa zastrzeżone; reprodukcja, umieszczanie w bazach danych umożliwiających publiczny dostęp oraz transmitowanie w jakiegokolwiek formie oraz za pomocą wszelkich środków technicznych – elektronicznych, mechanicznych, fotokopiiowania, nagrywania itp., całości lub fragmentów niniejszej publikacji bez zgody wydawcy zabronione.

---

### Adres do korespondencji:

Andre Keren, Hadassah University Hospital Ein Kerem, Kirjat Hadassah, Jerusalem 91120, Israel, tel.: +972 2 6777 111, e-mail: andrek@cc.huji.ac.il  
Niniejszy artykuł jest tłumaczeniem dokonany za zgodą ESC tekstu opublikowanego w *European Heart Journal* (*Eur Heart J* 2008; 29: 270-6).

## Wprowadzenie

W naukach biologicznych stosuje się systemy klasyfikacji, które przez uszeregowanie organizmów żywych w grupy logiczne według określonej hierarchii mają sprzyjać lepszemu zrozumieniu zagadnienia i usystematyzowanej dyskusji badaczy. W medycynie klinicznej podobne zasady wykorzystuje się do standaryzacji nomenklatury chorób, które grupuje się na podstawie wspólnych cech morfologicznych lub zaburzeń biochemicznych bądź genetycznych. Od ponad 30 lat mianem kardiomiopatii określa się choroby serca o określonych cechach morfologicznych i fizjologicznych [1–4]. Celem publikacji tego dokumentu jest zaprezentowanie uaktualnionej klasyfikacji kardiomiopatii, tak aby ta klasyfikacja wciąż była przydatna w codziennej praktyce klinicznej.

## Dlaczego nowa klasyfikacja?

Gdy tworzono system klasyfikacji kardiomiopatii, zdawano sobie sprawę z braków wiedzy o podstawowych przyczynach i patofizjologii różnych jej typów. Istniało jednak wówczas przekonanie, graniczące z pewnością, że są one odrębnymi jednostkami chorobowymi. Kardiomiopatie zdefiniowano jako pierwotne choroby mięśnia sercowego o nieznanym przyczynie, natomiast choroby mięśnia sercowego o znanej etiologii lub występujące w skojarzeniu z chorobami układowymi zaliczono do kategorii wtórnych lub swoistych chorób mięśnia sercowego. W miarę upływu czasu granica między pierwotnymi i wtórnymi schorzeniami mięśnia sercowego zaciera się coraz bardziej, gdyż poznajemy etiologię chorób uznawanych wcześniej za idiopatyczne. Niedawno nowy schemat klasyfikacji zaproponowała komisja ekspertów *American Heart Association*. Określenie „pierwotne” stosuje się w niej w odniesieniu do chorób, które zajmują tylko lub przede wszystkim serce, natomiast „wtórne” – do schorzeń, w których dysfunkcja mięśnia sercowego jest jednym z elementów choroby układowej [5]. Rozróżnienie pierwotnych i wtórnych patologii według takiego kryterium bywa jednak trudne, bowiem wiele schorzeń uznawanych za kardiomiopatie pierwotne może przebiegać z silnie wyrażonymi zmianami pozasercowymi,

a w licznych chorobach sklasyfikowanych jako kardiomiopatie wtórne zajęte jest głównie (lub wyłącznie) serce.

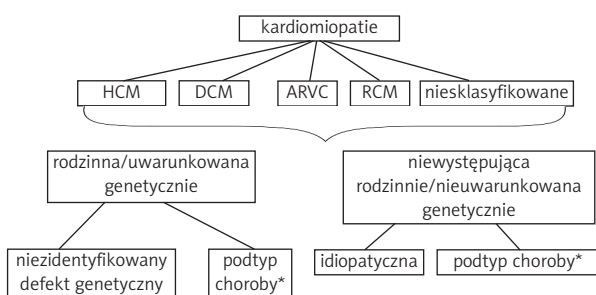
Ponieważ wiele kardiomiopatii spowodowanych jest mutacjami genów kodujących różne białka sercowe, alternatywnym rozwiązaniem może być przeprowadzenie ponownej klasyfikacji według wywołujących je defektów genetycznych [6]. Jednak w praktyce klinicznej proces prowadzący od rozpoznania do leczenia rzadko rozpoczyna się od identyfikacji sprawczej mutacji genetycznej. Częściej patologię wykrywa się w wyniku diagnostyki prowadzonej z powodu objawów, z którymi zgłaszają się chorzy, lub nieprawidłowości stwierdzonych w badaniach przesiewowych. Nawet jeżeli znany jest defekt genetyczny występujący w określonej rodzinie, rozpoznanie istotnej klinicznie choroby u nosiciela takiego defektu wciąż wymaga potwierdzenia morfologicznego fenotypu patologii. Dlatego uważamy, że najbardziej przydatną metodą rozpoznawania i leczenia osób oraz rodzin dotkniętych chorobami mięśnia sercowego pozostaje system klasyfikacji zorientowany klinicznie, w którym schorzenia te są pogrupowane według morfologii i funkcji komórek.

## Proponowana nowa klasyfikacja

Według przyjętej przez nas definicji kardiomiopatia to choroba mięśnia sercowego, w której jest on morfologicznie i czynnościowo nieprawidłowy, o ile nie występuje jednocześnie choroba wieńcowa, nadciśnienie, wada zastawkowa lub wrodzona wada serca na tyle istotna, by doprowadzić do obserwowanej patologii miokardium.

Kardiomiopatie pogrupowano według fenotypu morfologicznego i czynnościowego, w ramach każdej kategorii fenotypowej wyróżniono formę rodzinną i niewystępującą rodzinnie (Rycina). W tym kontekście charakter rodzinny odnosi się do występowania u więcej niż jednego członka rodziny albo tej samej choroby, albo zmian fenotypowych wywoływanych (choćby potencjalnie) przez tę samą mutację genetyczną, nie zaś nabytych chorób serca lub chorób układowych, w których na fenotyp kliniczny wpływa polimorfizm genetyczny. Większość kardiomiopatii rodzinnych ma charakter monogenowy (tzn. wystarczy defekt jednego genu, by wywołać chorobę). Kardiomiopatia monogenowa może wystąpić jako choroba sporadyczna, gdy wywołująca ją mutacja powstała *de novo*, tzn. po raz pierwszy u członka danej rodziny (lub na poziomie germinalnym u jednego z rodziców). W tej klasyfikacji kardiomiopatie u chorych z rozpoznanymi mutacjami *de novo* zalicza się do kategorii rodzinnej, ponieważ chorobę może odziedziczyć ich potomstwo.

Kardiomiopatie niewystępujące rodzinnie definiuje się klinicznie, stwierdzając obecność choroby tylko u danego chorego, gdy pozostali członkowie rodziny są zdrowi (na podstawie analizy pokrewieństwa i oceny klinicznej). Następnie dzieli się je na kardiomiopatie idiopatyczne (brak identyfikowalnych przyczyn) oraz nabyte, w których dysfunkcja komory stanowi raczej powikłanie choroby zasad-



**Rycina.** Proponowany system klasyfikacji w skrócie  
ARVC – arytmogenna kardiomiopatia prawej komory, DCM – kardiomiopatia rozstrzeniowa, HCM – kardiomiopatia przerostowa, RCM – kardiomiopatia restrykcyjna (\* – patrz Tabela)

niczej niż pierwotną istotę schorzenia. Inaczej niż w klasyfikacji WHO/ISFC z 1995 r., wyłączamy z tej kategorii dysfunkcję lewej komory (LV) wtórną do zmian w tętnicach wieńcowych, nadciśnienia tętniczego, wady zastawkowej i wrodzonych wad serca, gdyż diagnostyka i leczenie tych schorzeń odbiega zasadniczo od postępowania w większości kardiomiopatii.

Grupa ekspertów *American Heart Association* zasugerowała, by kanałopatie jonowe i choroby przewodzenia także uznać za kardiomiopatie, ponieważ wspomniane zaburzenia genetyczne „są odpowiedzialne za zmiany właściwości biofizycznych i struktury białek, a co za tym idzie – powstawanie kanałów jonowych o zaburzonej architekturze i funkcji” [5]. Tym niemniej ostatnie badania sugerujące rolę genów kodujących kanały jonowe w patogenie części przypadków kardiomiopatii rozstrzeniowej (ang. *dilated cardiomyopathy*, DCM), zaburzeń przewodnictwa i arytmii [7] nie są obecnie wystarczającą podstawą do uznania kanałopatii za kardiomiopatie.

### Implikacje dla praktyki klinicznej

Naczelną zasadą proponowanego systemu klasyfikacji jest jego przydatność w codziennej praktyce klinicznej. Podział kardiomiopatii na rodzinne i niewystępujące rodzinnie ma za założenia zwiększyć świadomość znaczenia zmian genetycznych jako przyczyn dysfunkcji mięśnia sercowego, zapewnia też logiczne podstawy, na których będą się opierać dalsze poszukiwania badawcze. Co ważne, system klasyfikacji nie dostarcza żadnych wskazówek dotyczących algorytmu diagnostycznego, który należy zastosować w razie rozpoznania kardiomiopatii. Mamy jednak zamiar zaproponować takie wskazówki w kolejnych dokumentach naszej Grupy Roboczej.

### Podtypy kardiomiopatii

W przeszłości większość kardiomiopatii definiowano na podstawie wykluczania obecności określonych cech lub towarzyszących chorób. Coraz częściej okazuje się jednak, że osoby z chorobami mięśnia sercowego o nieznanym etiologii w istocie cierpią na rzadkie, ale dobrze poznane schorzenia, które mogą uszkadzać miokardium. W nowym systemie klasyfikacji proponujemy odejście od koncepcji stawiania rozpoznania przez wykluczenie i skupienie się tylko na morfologii i funkcji serca. Ta prosta, choć radykalna zmiana dotychczasowej konwencji oznacza zarzucenie różnicowania między kardiomiopatiami i swoistymi chorobami mięśnia sercowego (z wyjątkiem nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej, wad zastawkowych i wrodzonych wad serca). Kryje się za tym wola promowania szerszego poszukiwania w codziennej praktyce klinicznej licznych chorób, które mogą wywoływać kardiomiopatie.

### Kardiomiopatia przerostowa (HCM)

Zgodnie z tradycją kardiomiopatię przerostową (ang. *hypertrophic cardiomyopathy*, HCM) rozpoznaje się na pod-

stawie przerostu mięśnia sercowego pod nieobecność obciążeń hemodynamicznych mogących tłumaczyć stopień tego przerostu, a także chorób układowych, takich jak amyloidoza i glikogenozy [1–4, 8, 9]. Celem takiego rozróżnienia było oddzielenie stanów, w których występuje przerost kardiomiocytów, od stanów, w których zwiększona masa LV i grubość jej ścian jest wynikiem nacieczenia śródmiąższowego lub wewnątrzkomórkowego gromadzenia się substratów metabolicznych. Jednak w codziennej praktyce klinicznej często niemożliwe jest rozróżnienie tych dwóch sytuacji za pomocą nieinwazyjnych technik diagnostycznych, takich jak echokardiografia czy rezonans magnetyczny. Jednym z możliwych rozwiązań w takiej sytuacji byłoby włączenie do definicji HCM konieczności histologicznego wykazania przerostu miocytów (w biopsji mięśnia sercowego), ale ze względu na rozsiąny i złożony charakter zmian w większości patologii mięśnia sercowego, pewne rozróżnienie byłoby możliwe jedynie na podstawie badania pośmiertnego. Chcąc wyznaczyć wspólny punkt wyjściowy poszukiwań klinicznych w prezentowanym systemie klasyfikacji, nie uznano obecności cech spichrzania w mięśniu sercowym za kryterium wykluczające rozpoznanie HCM. Zamiast tego kardiomiopatie przerostowe zdefiniowano jako stany zwiększonej grubości ścian komór lub ich masy pod nieobecność na tyle zwiększonego obciążenia hemodynamicznego (nadciśnienie, wada zastawkowa), by mogło ono spowodować obserwowane nieprawidłowości.

Takie podejście do zagadnienia z pewnością wzbudzi kontrowersje, odzwierciedla ono jednak terminologię stosowaną już od pewnego czasu przez pediatrów i pozwala uniknąć ciągłych dyskusji i sprzeciwów, jakie rodzą próby ograniczenia rozpoznania HCM do jednego, wąskiego fenotypu i etiologii (tzn. choroby białek sarkomerowych). Potencjalny brak precyzji (w znaczeniu patologicznym) określenia „przerostowa” w pewnych sytuacjach klinicznych z nawiązką równoważy naszym zdaniem przeniesienie punktu ciężkości na zagadnienia kliniczne związane z opracowaniem odpowiednich strategii diagnostycznych opierających się na informacjach uzyskanych z wywiadu, badania przedmiotowego i nieinwazyjnych badań dodatkowych.

Członkowie Grupy Roboczej poświęcili sporo czasu zagadnieniu amyloidozy serca, tradycyjnie uznawanej za model kardiomiopatii restrykcyjnej (ang. *restrictive cardiomyopathy*, RCM), mimo że z czysto morfologicznego punktu widzenia często nie spełnia ona większości kryteriów wymienianych we wcześniejszych definicjach. Jako argumenty za niezmienną tej konwencji wymienia się to, że odkładanie się białka amyloidu w śródmiąższu (a nie wewnątrzkomórkowo) wyklucza prawidłowe zastosowanie określenia „przerost” oraz że – w przeciwieństwie do innych przyczyn pogrubienia mięśnia sercowego – obecność amyloidu wiąże się z występowaniem charakterystycznych zmian w EKG i w badaniach obrazowych, co sugeruje właściwe rozpoznanie. Przeciwno dotychczasowej konwencji

przemawia natomiast to, że zgodnie z logiką klasyfikacji morfologicznej pogrubienie ścian komór spowodowane odkładaniem się amyloidu należałoby uznać za HCM. Ostatecznie ustalono, że amyloidozę należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej zarówno HCM, jak i RCM, dając przez to do zrozumienia, że wątpliwości co do nozologii tej choroby nie zostały do końca rozwiane.

Przerost LV pod nieobecność nadciśnienia i wady zastawkowej występuje u ok. 1:500 osób w populacji ogólnej [8, 9]. Wiele z nich cierpi na chorobę występującą rodzinnie, dziedziczącą się autosomalnie dominująco, u której podłoża leżą mutacje genów kodujących różne białka sercowych sarkomerów. U większości chorych z mutacjami genów białek sarkomerowych przerost przyjmuje formę asymetryczną z zajęciem głównie przegrody międzykomorowej i zaburzeniem przestrzennej organizacji kardiomiocytów. Jama LV jest zwykle zmniejszona, zaś skracanie odcinkowe typowo powyżej normy. Do rozstrzeni LV w przebiegu choroby i wystąpienia niewydolności skurczowej dochodzi u niewielkiego odsetka chorych (do 10% w niektórych badaniach). W chorobach białek sarkomerowych mogą występować wszystkie formy przerostu, tym niemniej u osób ze schorzeniami metabolicznymi, takimi jak choroba Andersona-Fabry'ego, cytopatie mitochondrialne i glikogenoza, częstszy jest przerost koncentryczny. Do dodatkowych wskázówek diagnostycznych u takich chorych zalicza się typ dziedziczenia (sprzężone z chromosomem X, autosomalne recesywne) oraz występowanie objawów choroby wieloukładowej. Z fizjologicznymi zmianami morfologii LV, które można pomylić z fenotypem patologicznym, wiąże się wyczynowe uprawianie sportu na poziomie krajowym oraz międzynarodowym. Tak znaczne pogrubienie mięśnia sercowego jak u chorych z HCM obserwuje się jednak rzadko (u <2% sportowców płci męskiej) [8]. U osób młodych HCM często występuje razem z zespołami wad wrodzonych, dziedzicznymi zaburzeniami metabolicznymi i chorobami nerwowo-mięśniowymi. W wypadku występowania rodzinnego obserwuje się różne typy dziedziczenia; do chorób autosomalnych u osób młodych należą zespół Noonan i LEOPARD (dominujące) oraz ataksja Friedreicha (recesywna) [9].

### Kardiomiopatia rozstrzeniowa (DCM)

Według definicji DCM rozpoznaje się na podstawie rozstrzeni i dysfunkcji skurczowej LV pod nieobecność nieprawidłowych obciążeń (nadciśnienie, wady zastawkowe) i choroby wieńcowej mogących spowodować globalne upośledzenie kurczliwości. Może im towarzyszyć rozstrzeń i dysfunkcja prawej komory (RV), choć nie jest to warunkiem rozpoznania.

Częstość występowania DCM w populacji ogólnej jest nieznaną, wyraźne są jednak różnice wiekowe i geograficzne. U co najmniej 25% chorych w zachodnich społeczeństwach obserwuje się wykładniki rodzinnego jej występo-

wania, z dziedziczeniem najczęściej autosomalnym dominującym [10–12]. Chorobę rodzinną należy też podejrzewać w razie występowania w rodzinie przypadków przedwczesnych zgonów sercowych, chorób układu przewodzącego serca lub miopatii mięśni szkieletowych. Autosomalne dominujące formy choroby są skutkiem mutacji genów kodujących białka cytoszkieletu, sarkomerowe/prążka Z, błony jądrowej oraz wstawek. Do chorób sprzężonych z chromosomem X przebiegających z DCM należą dystrofia mięśniowa (np. Beckera i Duchenne'a) oraz DCM sprzężona z płcią. Kardiomiopatia rozstrzeniowa może się też rozwinąć u chorych z cytopatiami mitochondrialnymi oraz dziedzicznymi chorobami metabolicznymi (np. hemochromatozą). Do nabytych przyczyn DCM należą m.in. niedobory pokarmowe, zaburzenia hormonalne oraz stosowanie kardi toksycznych leków (Tabela).

Kardiomiopatia rozstrzeniowa może się rozwinąć jako późne powikłanie infekcji i zapalenia mięśnia sercowego. W przeciwieństwie do aktywnego lub nadostrego zapalenia mięśnia sercowego, a więc z definicji ostrej choroby zapalnej, w której często nie dochodzi do rozstrzeni LV, rozpoznanie zapalnej DCM warunkuje obecność przewlekłych nacieków zapalnych w połączeniu z poszerzeniem LV i obniżeniem frakcji wyrzutowej. Konieczna jest zatem ocena histologiczna i/lub immunocytochemiczna. U pewnego odsetka chorych z zapalną DCM stwierdza się obecność białek wirusowych w mięśniu sercowym, obserwuje się też przetrwałe zakażenie bez zmian zapalnych.

Określenie kardiomiopatia zastoinowa z niewielką rozstrzenią (ang. *mildly dilated congestive cardiomyopathy*, MDCM) odnosi się do chorych z zaawansowaną niewydolnością serca i ciężką skurczową dysfunkcją LV bez cech restrykcji i znaczącego poszerzenia LV (mniej niż 10–15% powyżej górnej granicy normy). Ponad 50% takich chorych ma w rodzinie przypadki DCM. Mimo pewnych różnic patologicznych, obraz kliniczny i rokowanie w MDCM są bardzo podobne jak w typowych przypadkach DCM [13].

Kardiomiopatia okotoporodowa (ang. *peripartum cardiomyopathy*, PPCM) jest formą DCM, w której objawy niewydolności serca pojawiają się w ostatnim miesiącu ciąży lub w ciągu pierwszych 5 mies. po porodzie [14]. Jako czynniki etiologiczne PPCM proponuje się zapalenie mięśnia sercowego, reakcje autoimmunologiczne spowodowane chimeryzmem hematopoetycznych linii komórkowych przedostających się od płodu do matki oraz obciążenie hemodynamiczne podczas ciąży. Kardiomiopatia tego typu może się rozwinąć w każdym wieku, jest jednak częstsza u kobiet po 30. roku życia. Dotyka kobiet ze wszystkich grup etnicznych, równie często w pierwszej, drugiej i kolejnych ciążach. Jej występowanie wyraźnie się wiąże z nadciśnieniem podczas ciąży, ciążą mnogą i leczeniem tokolitycznym.

### Kardiomiopatia restrykcyjna (RCM)

Restrykcyjna fizjologia LV polega na takiej charakterystyce jej napełniania, że zwiększona sztywność mięśnia



Tabela. Przykłady chorób wywołujących kardiomiopatie

	HCM	DCM	ARVC	RCM	Niesklasyfikowane
Rodzinna	rodzinna, gen nieznanymutacje genów białek sarkomerowych ciężki łańcuch beta-miozyny białko C wiążące sercową miozynę sercowa troponina I troponina T tropomiozyna alfa podstawowy łańcuch lekkiego miozyny regulatorowy łańcuch lekkiego miozyny aktyna sercowa łańcuch ciężki miozyny alfa titina troponina C mięśniowe białko LIM glikogenozy (np. choroba Pompego, PRKAG2, Forbesa, Danona) lizosomalne choroby spichrzeniowe (np. Andersona-Fabry'ego, Hurlera) zaburzenia metabolizmu kwasów tłuszczowych niedobór karnityny niedobór kinazy fosforylazy B cytopatie mitochondrialne HCM jako element zespołu zespół Noonan zespół LEOPARD ataksja Friedreicha zespół Beckwitha-Wiedermanna zespół Swyera inne promoter fosfolambanu amyloid rodzinny	rodzinna, gen nieznanymutacje genów białek sarkomerowych (patrz HCM) prążek Z mięśniowe białko LIM TCAP geny cytoskieletu dystrofina desmina metawinkulina kompleks sarkoglikanu CRYAB epikardyna błona jądrowa lamina A/C emeryna CM z niewielką rozstrzenią mutacje białka wstawek (patrz ARVC) cytopatie mitochondrialne	rodzina, gen nieznanymutacje genów białek wstawek plakoglobina desmoplakina plakofilina 2 desmogleina 2 sercowy receptor rianodynowy (RyR2) transformujący czynnik wzrostu beta3 (TGF-β3)	rodzina, gen nieznanymutacje genów białek sarkomerowych troponina (RCM +/- HCM) I właściwy łańcuch lekkiego miozyny amyloidoza rodzinna transtyretyna (RCM + neuropatia) apolipoproteina (RCM + nefropatia) desminopatia <i>Pseuxanthoma elasticum</i> hemochromatoza choroba Andersona-Fabry'ego glikogenozy	lewokomorowe niescalenie zespół Bartha lamina A/C ZASP dystrobrewina alfa
Niewystępujące rodzinnie	otyłość niemowlęta matek z cukrzycą trening sportowy amyloid (AL/prealbumina)	zapalenie mięśnia sercowego (infekcyjne/toksyczne/immunologiczne) choroba Kawasaki eozynoflowe (zespół Churga-Strauss) przetrwiała infekcja wirusowa leki ciąża hormonalne żywieniowe: tiamina, karnityna, selen, hipofosfatemia, hipokalcemia alkohol kardiomiopatia tachyarytmiczna	zapalenie?	amyloid (AL/prealbumina) twardzina włóknienie endomiokardialne zespół hipereozynoflowy idiopatyczne uwarunkowane chromosomalnie leki (serotonina, metysergid, ergotamina, środki rtęciowe, busulfan) rakowiak przerzuty nowotworowe promieniowanie jonizujące leki (antracykliny)	kardiomiopatia tako-tsubo

ARVC – arytmogenna kardiomiopatia prawej komory, DCM – kardiomiopatia rozstrzeniowa, HCM – kardiomiopatia przerostowa, RCM – kardiomiopatia restrykcyjna

sercowego już przy niewielkim wzroście objętości wywołuje nagły wzrost ciśnienia. Precyzyjne zdefiniowanie RCM zawsze stwarzało problemy, ponieważ restrykcyjna fizjologia napętniania komór występuje w wielu różnych patologiach [15]. W obecnym systemie klasyfikacji definicja kardiomiopatii restrykcyjnej opiera się na stwierdzeniu restrykcyjnej fizjologii komór przy zachowaniu prawidłowej lub zmniejszeniu objętości rozkurczowej (jednej lub obu komór), objętości skurczowej oraz prawidłowej grubości ścian komór. Tradycyjnie przyjęto się sądzić, że w RCM funkcja skurczowa jest nieupośledzona, faktycznie jednak kurczliwość tylko w rzadkich przypadkach jest rzeczywiście prawidłowa. Fizjologia restrykcyjna może się pojawić u chorych ze schyłkową HCM lub DCM, nie sądzimy jednak, by konieczne było tworzenie dla tych sytuacji odrębnej podkategorii.

Dokładna częstość występowania RCM jest nieznaną, prawdopodobnie jest to najrzadszy typ kardiomiopatii. Może występować jako postać idiopatyczna, rodzinna lub być skutkiem różnych chorób układowych, szczególnie amyloidozy, sarkoidozy, rakowiaka, twardziny, a także toksycznego działania antracyklin. Rodzinną RCM często cechuje dziedziczenie autosomalne dominujące, co w niektórych rodzinach jest skutkiem mutacji genu kodującego troponinę I, w innych rozwój kardiomiopatii wiąże się z zaburzeniami przewodnictwa wywołanymi przez mutacje genu desminy (zwykle występuje wówczas także miopatia mięśni szkieletowych). Rzadko choroba rodzinna dziedziczy się autosomalnie recesywnie (jak w hemochromatozie wywołanej przez mutacje genu *HFE* czy glikogenozie) lub w sprzężeniu z chromosomem X (np. w chorobie Andersona-Fabry'ego).

Restrykcyjną fizjologię komór mogą też wywoływać patologie wsierdza (włóknienie, fibroelastoza i zakrzepica), które upośledzają funkcję rozkurczową. Można je podzielić według występowania eozynofili na choroby wsierdzo-ndomiokardialne przebiegające z hipereozynofilią [obecnie zespoły hipereozynofilowe (HES)] i bez hipereozynofili [np. włóknienie endomiokardialne (EMF)]. W nabytych postaciach EMF postuluje się udział zakażeń pasożytniczych, leków, jak metyserid, oraz czynników zapalnych i żywieniowych. Włóknienie wsierdza wyścielającego drogę napływu RV i/lub LV prowadzi do niedomykalności zastawek przedsionkowo-komorowych. Izolowane zajęcie LV skutkuje zastojem w krążeniu płucnym, zaś zmiany obejmujące głównie RV prowadzą do niewydolności prawokomorowej.

Włóknienie endomiokardialne należy odróżnić od fibroelastozy wsierdza, występującej we wczesnym dzieciństwie, choroba ta charakteryzuje się pogrubieniem wsierdza głównie w obrębie LV, do którego dochodzi w wyniku proliferacji tkanki włóknistej i elastycznej. Często łączy się ona z wadami wrodzonymi, a według pewnych danych w jej etiologii ważną rolę odgrywa zakażenie wirusowe, zwłaszcza wirusem świnki.

## Arytmogenna kardiomiopatia prawej komory (ARVC)

W przeciwieństwie do HCM, DCM i RCM, arytmogenną kardiomiopatię RV (ang. *arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*, ARVC) definiuje się histologicznie na podstawie obecności postępującego wypierania mięśnia sercowego RV przez tkankę tłuszczową i włóknistą, często ograniczonego do „dysplastycznego trójkąta”, na który składają się droga napływu i odpływu RV oraz koniuszek. Wspomniane zmiany patomorfologiczne mogą prowadzić do czynnościowych i morfologicznych zaburzeń RV, a także – gdy występują w obrębie LV – do zaburzeń fenotypowych charakterystycznych dla DCM. Mogą też nie prowadzić do klinicznie wykrywalnych zmian w żadnej z komór. Na użytek niniejszej klasyfikacji definicja ARVC wymaga wykazania obecności dysfunkcji RV (globalnej lub odcinkowej) z lub bez zmian w LV oraz dodatkowo histologicznego udokumentowania typowych dla tej choroby zmian i/lub nieprawidłowości elektrokardiograficznych według opublikowanych kryteriów [16].

Choć ARVC występuje rzadko (z szacunkową częstością 1:5000), jest ona częstą przyczyną nagłego zgonu u młodych mieszkańców pewnych rejonów Europy. Wprawdzie spotyka się postaci ARVC o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym (np. zespoły Naxos i Carvajala wywoływane przez mutacje genów kodujących odpowiednio plakoglobinę i desmoplakinę), ale większość przypadków jest wynikiem dziedziczonych autosomalnie dominująco mutacji genów dla plakofiliny 2 i innych białek desmosomalnych kardiomiocytów (Tabela). Zmiany fenotypowe odpowiadające ARVC mogą też wywoływać mutacje genów dla TGF- $\beta$  i receptorów rianodynowych.

## Kardiomiopatie niesklasyfikowane

### Niescalenie lewej komory (LVNC)

Niescalenie LV (ang. *left ventricular non-compaction*, LVNC) cechuje się nadmiernym beleczkowaniem LV i obecnością głębokich zachyłków międzybeleczkowych [17]. Mięsień sercowy często jest pogrubiały, z wyraźnym podziałem na cienką zbitą warstwę nasierdżową i grubą warstwę wsierdżową. U niektórych chorych LVNC współistnieje z poszerzeniem LV i dysfunkcją skurczową, która u noworodków może być przemijająca.

Nie ma pewności, czy LVNC to odrębna kardiomiopatia, czy jedynie wrodzona bądź nabyta wada, wspólna dla wielu fenotypowo różnych kardiomiopatii. Występuje ona zarówno jako izolowana patologia, jak i w skojarzeniu z wrodzonymi wadami serca, takimi jak anomalia Ebsteina, złożone wady siniczne, a także z pewnymi chorobami nerwowo-mięśniowymi. Populacyjna częstość występowania izolowanej LVNC jest nieznaną, rozpoznaje się ją natomiast w 0,014% wykonywanych badań echokardiograficznych. W dużej populacji pediatrycznej uznano ją za najczęstszą kardiomiopatię niesklasyfikowaną [18]. Niescalenie LV często występuje rodzinie, u co najmniej 25% bezobjawowych

krewnych chorych z tą chorobą obserwuje się różne nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym. Geny, w których zidentyfikowano wywołujące ją mutacje, to między innymi gen *G 4.5* kodujący taffazynę (sprzężony z chromosomem X), gen dla dystrobrewiny alfa, ZASP, aktyny, lamininy A/C oraz locus na chromosomie 1 p 15.

### Kardiomiopatia tako-tsubo

Zespół przemijającego balotowania koniuszka LV, inaczej kardiomiopatia tako-tsubo, cechuje się występowaniem przejściowej odcinkowej dysfunkcji skurczowej obszaru koniuszka i/lub środkowych segmentów LV pod nieobecność istotnej hemodynamicznie choroby wieńcowej w ocenie angiograficznej. Chorzy trafiają do lekarza z powodu nagle pojawiającego się bólu w klatce piersiowej o charakterze dławicy, stwierdza się u nich odwrócone załamki T w licznych odprowadzeniach, co czasem jest poprzedzone uniesieniem odcinka ST, oraz niewielki wzrost stężenia enzymów sercowych [19]. Choć po raz pierwszy zespół ten opisano w Japonii, stwierdza się go także u przedstawicieli rasy kaukaskiej w Europie i Ameryce Północnej. Większość doniesień dotyczy przypadków występujących u kobiet w wieku pomenopauzalnym. Pojawienie się objawów często poprzedza stres emocjonalny lub przemęczenie fizyczne. U większości chorych stwierdza się podwyższone stężenie norepinefryny, a u 16% – przemijający dynamiczny śródkomorowy gradient ciśnienia. Czynność LV zwykle wraca do normy po kilku dniach lub tygodniach, a nawroty zdarzają się rzadko. Taki sam rodzaj odwracalnej dysfunkcji mięśnia sercowego spotyka się czasem u chorych z krwawieniem śródczaszkowym lub innymi ostrymi incydentami mózgowymi (neurogenne ogłuszenie mięśnia sercowego).

### Ograniczenia

Z całą pewnością są sytuacje, w których powyższy system klasyfikacji nie oddaje w pełni złożoności pewnych fenotypów chorobowych. Do najczęstszych problemów klinicznych należy występowanie różnych kardiomiopatii wywołanych przez tę samą mutację genetyczną (u osób spokrewnionych i niespokrewnionych), takiej samej kardiomiopatii w wyniku wielu różnych mutacji oraz ewoluowanie w czasie jednego fenotypu choroby w inny. Kolejne ograniczenie proponowanego schematu polega na występowaniu „fenotypów mieszanych”, na przykład u chorych z rozstrzenią i jednocześnie przerostem komór. Zamiast prób tworzenia skomplikowanych podkategorii, trudnych do stosowania w praktyce klinicznej, przyjęliśmy rozwiązanie polegające na modyfikowaniu definicji poszczególnych kardiomiopatii w taki sposób, by zwiększyć świadomość istnienia wielu różnych nieprawidłowości u osób (i członków rodzin) z chorobami mięśnia sercowego. Mamy nadzieję, że kolejne rewizje tej klasyfikacji dokonywane na podstawie nowych danych rozwiążą wszelkie sporne kwestie.

### Wnioski

W niniejszym dokumencie zaproponowano nową klasyfikację kardiomiopatii, opracowaną tak, by mogła służyć jako przydatne narzędzie w codziennej praktyce klinicznej. Różni się ona istotnie od klasyfikacji WHO/ISFC z 1995 r. i systemu wypracowanego przez ekspertów *American Heart Association*. Proponowana klasyfikacja cechuje się w szczególności tym, że:

- opiera się na uszeregowaniu w grupy swoistych fenotypów morfologicznych i czynnościowych (nie zaś wg patomechanizmów powstawania, co jest bardziej przydatne dla celów naukowych niż codziennej praktyki);
- uwzględnia dalszy podział w ramach klas na postaci rodzinne i niewystępujące rodzinnie, co z założenia ma zwiększyć świadomość istnienia genetycznych determinantów kardiomiopatii i ukierunkować badania diagnostyczne (łącznie z poszukiwaniem swoistych mutacji w uzasadnionych przypadkach);
- odrzuca podział na kardiomiopatie pierwotne i wtórne;
- odchodzi od diagnostyki opartej w głównej mierze na wykłuczaniu rozpoznań, przenosząc ciężar na pozytywne, logiczne poszukiwanie wskaźników diagnostycznych.

Propozycje te mają pomóc lekarzom praktykom sięgnąć głębiej niż tylko do ogólnego rozpoznania określonego typu kardiomiopatii w poszukiwaniu bardziej swoistych patologii, co może być przydatne w zindywidualizowanym postępowaniu z chorymi i ich rodzinami.

Nie zadeklarowano konfliktu interesów.

### Piśmiennictwo

1. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841-2.
2. Goodwin JF. The frontiers of cardiomyopathy. *Br Heart J* 1982; 48: 1-18.
3. Abelmann WH. Classification and natural history of primary myocardial disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1984; 27: 73-94.
4. Report of the WHO/ISFC Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 1980; 44: 672-3.
5. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. 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: 1807-16.
6. Thiene G, Corrado D, Basso C. Cardiomyopathies: is it time for a molecular classification? *Eur Heart J* 2004; 25: 1772-5.
7. Adler E, Fuster V. SCN5A – a mechanistic link between inherited cardiomyopathies and a predisposition to arrhythmias? *JAMA* 2005; 293: 491-3.
8. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al; American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. American College of Cardiology/European Society of

- Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2003; 24: 1965-91.
9. Elliott P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2004; 363: 1881-91.
  10. Burkett EL, Hershberger RE. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 969-81.
  11. Dec GM, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1994; 331: 1564-75.
  12. Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ, et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999; 20: 93-102.
  13. Keren A, Gottlieb S, Tzivoni D, et al. Mildly dilated congestive cardiomyopathy. Use of prospective diagnostic criteria and description of the clinical course without heart transplantation. *Circulation* 1990; 81: 506-17.
  14. Elkayam U, Akhter MW, Singh H, et al. Pregnancy associated cardiomyopathy. Clinical characteristics and a comparison between early and late presentations. *Circulation* 2005; 111: 2050-5.
  15. Kushwaha SS, Fallon JT, Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997; 336: 267-76.
  16. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 71: 215-8.
  17. Jenni R, Oechslin EN, van der Loo B. Isolated ventricular noncompaction of the myocardium in adults. *Heart* 2007; 93: 11-5.
  18. Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, et al.; National Australian Childhood Cardiomyopathy Study. Clinical features and outcomes of childhood hypertrophic cardiomyopathy: results from a national population-based study. *Circulation* 2005; 112: 1332-8.
  19. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, et al. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 2006; 27: 1523-9.