

Dwa lata po amerykańskiej – dlaczego nowa, europejska klasyfikacja kardiomiopatii?

doc. dr hab. n. med. Zofia T. Bilińska

I Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, Warszawa



W 1980 r. opublikowano pierwszy system klasyfikacji chorób mięśnia sercowego, oparty na kryteriach zarówno morfologicznych (kardiomiopatia przerostowa i rozstrzeniowa), jak i czynnościowych (kardiomiopatia restrykcyjna) [1]. Kardiomiopatie zdefiniowano jako choroby mięśnia sercowego o nieznanym przyczynie. Choroby mięśnia sercowego podzielono na pierwotne, czyli idiopatyczne (kardiomiopatie), i wtórne, tj. choroby mięśnia sercowego o znanej etiologii lub związane z chorobami układowymi.

W 1995 r. uzupełniono podział kardiomiopatii o arytmogenną dysplazję prawej komory i kardiomiopatie niesklasyfikowane [2]. Termin „swoiste choroby mięśnia sercowego” zastosowano do chorób o cechach morfologicznych kardiomiopatii pierwotnych, spowodowanych znanymi przyczynami (również takimi jak choroba wieńcowa) lub należących do obrazu chorób układowych.

Grupa Ekspertów *American Heart Association* (AHA) w 2006 r. ponownie zastosowała podział kardiomiopatii na pierwotne i wtórne [3]. Niemniej, w miarę odkrywania etiologii chorób wcześniej uznawanych za idiopatyczne, rozgraniczenie pomiędzy pierwotną a wtórną chorobą mięśnia sercowego zaciera się coraz bardziej. Wiele chorób sklasyfikowanych jako kardiomiopatie pierwotne może się wiązać z poważnymi zmianami pozasercowymi. Przykładem może być tzw. zespół nakładania (ang. *overlapping syndrome*) w przebiegu laminopatii manifestujący się kardiomiopatią rozstrzeniową skojarzoną z lipodystrofią lub subklinicznym zajęciem mięśni szkieletowych i innymi nieprawidłowościami pozasercowymi. Z kolei choroby sklasyfikowane jako kardiomiopatie wtórne mogą zajmować głównie (lub wyłącznie) serce (np. niektóre amyloidozy uwarunkowane genetycznie). Dlatego też Europejska Grupa Robocza Chorób Mięśnia Sercowego i Osierdza porzuciła podział chorób mięśnia sercowego na kardiomiopatie pierwotne i wtórne [4].

Eksperti AHA zaliczyli do kardiomiopatii kanałopatie [3]. W uzasadnieniu napisali, że u podłoża arytmii muszą leżeć nieprawidłowości morfologiczne, nawet na poziomie ultrastrukturalnym, dlatego chorzy z kanałopatiami powinni mieć rozpoznawaną chorobę mięśnia sercowego. Pewnym wspólnym elementem są tutaj mutacje *SCN5A*, genu kodującego podjednostkę alfa sercowego

kanatu sodowego, które prowadzą zarówno do groźnych arytmii, jak i kardiomiopatii rozstrzeniowej. Niemniej obecnie odeszliśmy od włączania kanałopatii do kardiomiopatii, rezerwując to określenie jedynie dla chorych, którzy mają nieprawidłowości morfologiczne/czynnościowe mięśnia sercowego, po wykluczeniu choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego, wad wrodzonych i nabytych serca. Kolejnym argumentem przemawiającym przeciwko rozpoznawaniu kardiomiopatii u chorych z niewyjaśnionymi zaburzeniami rytmu jest chociażby to, że wielu ludzi ma idiopatyczne migotanie przedsionków przy prawidłowej kurczliwości mięśnia sercowego. U tych chorych, którzy z pewnością mają jakiś morfologiczny substrat arytmii, również należałoby rozpoznać kardiomiopatię arytmiczną.

Tematem gorącej dyskusji była amyloidoza. Część autorów tradycyjnie chciała ją uznać za kardiomiopatię restrykcyjną. Przyjęcie w naszej klasyfikacji grubości mięśnia, a nie przerostu za kryterium rozpoznania kardiomiopatii przerostowej nakazywało uznanie amyloidozy za kardiomiopatię przerostową. Ostatecznie amyloidoza została uwzględniona w diagnostyce różnicowej obu tych postaci kardiomiopatii.

Kolejną ważną informacją jest podział choroby endomiokardialnej na przebiegającą z hipereozynofilią i bez hipereozynofilii. W ten sposób podkreśla się znaczenie eozynofilii w początkowej fazie zwłóknienia endomiokardialnego, choroby występującej w tropiku, a dotyczącej głównie serca. W tropikalnym zwłóknieniu endomiokardialnym, gdy występują objawy niewydolności serca, eozynofilia jest już niewykrywalna [5]. Z kolei postać choroby występująca w klimacie umiarkowanym zwykle przebiega z hipereozynofilią; dotyczy różnych form białaczek eozynofilowych, zespołu hipereozynofilii. Jedną z przyczyn hipereozynofilii może być białaczka eozynofilowa spowodowana aberracją chromosomalną, prowadząca do powstania „genu fuzyjnego” *FIP1L1-PDGFR* w następstwie delecji fragmentu chromosomu 4 złożonego z części genu alfa płytkopochodnego czynnika wzrostu (*PDGFR*) i fragmentu genu *FIP1L1*. Gen ten koduje białko, które zwiększa aktywność kinazy tyrozynowej. Chorzy mogą być skutecznie leczeni imatynibem, inhibitorem kinazy tyrozynowej [6].

Jeśli chodzi o kardiomiopatię rozstrzeniową – w definicji kardiomiopatii zapalnej nie uwzględniono kryteriów ilościowych rozpoznawania przewlekłego zapalenia. Poprzed-

nio wyznaczono takie kryteria, jak: >7 CD3+ komórek/mm² tkanki miokardialnej czy też kryterium >14 CD3+ komórek/mm² tkanki miokardialnej, uznając jedynie metody diagnostyczne, takie jak histopatologiczna i immunohistochemiczna, za niezbędne do rozpoznania. Nadmieniono również, że u chorych, którzy nie mają zapalenia, mogą być obecne białka wirusa.

Wiele kontrowersji wzbudziła pozycja *mildly dilated congestive cardiomyopathy*. Terminu tego po raz pierwszy użyli Keren i wsp. w pracy opublikowanej w 1990 r. w *Circulation* w odniesieniu do takiej postaci kardiomiopatii rozstrzeniowej, w której istotnemu spadkowi kurczliwości lewej komory nie towarzyszy istotne jej poszerzenie [7]. Nie obserwowano również restrykcyjnej hemodynamiki. Brak przebudowy serca (poszerzenie jamy lewej komory) u chorych z postępującym spadkiem kurczliwości mięśnia sercowego powoduje szybko spadek rzutu minutowego. Taylor i wsp., opisując laminopatie, użyli terminu „*mildly*” DCM dla określenia tej postaci choroby, celowo biorąc w cudzysłów *mildly*, gdyż *mildly* DCM w odniesieniu do laminopatii oznacza kardiomiopatię z niewielką rozstrzelenią lewej komory, ale o złym rokowaniu [8]. Obecnie wiemy, że chorzy z mutacjami LMNA mają zwykle tę postać kardiomiopatii [9, 10].

Uzupełnieniem tej klasyfikacji mogą być informacje dotyczące przyczyn powstawania kardiomiopatii połogowej [11]. W 2007 r. zidentyfikowano przyczynę kardiomiopatii połogowej i zaproponowano skuteczne leczenie. Przyczyną kardiomiopatii połogowej jest niedobór STAT3 w kardiomiocytych, który hamuje aktywność układu antyoksydacyjnego kardiomiocyta, co prowadzi do zwiększonej aktywności katepsyny D. Katepsyna D odszczepia od prawidłowej 23kDa prolaktyny, wydzielanej w nadmiarze w okresie okołoporodowym, 16kDa fragment prolaktyny, który powoduje uszkodzenie kardiomiocytów poprzez nasilenie stresu oksydacyjnego oraz upośledzenie przepływu w mikrokroźeniu wieńcowym m.in. poprzez dysocjację kapilarów. Nie ma danych na temat wyników odległych, niemniej uważa się, że 8-tygodniowe leczenie bromokryptyną (hamującą wydzielanie prolaktyny) hamuje rozwój choroby. Leczenie powinno się stosować jedynie u chorych z podwyższonym poziomem prolaktyny. Poznanie mechanizmu powstawania tej choroby z pewnością zmieni jej historię naturalną.

Czas pokaże, która z klasyfikacji kardiomiopatii (amerykańska [3] czy europejska [4]) okaże się bardziej przy-

datna. Klasyfikacja amerykańska wychodzi od przyczyny choroby, którą nawet w najlepszych ośrodkach poznajemy zwykle dużo później, jeśli w ogóle udaje się ją wyjaśnić. Klasyfikacja europejska dzieli tradycyjnie kardiomiopatie na typy morfologiczno-czynnościowe, a później na postaci rodzinne i nierodzinne. Dzięki temu jest bliższa lekarzom praktykom.

Piśmiennictwo

1. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 1980; 44: 672-3.
2. 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.
3. 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.
4. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. 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: 270-6.
5. Andy JJ, Ogunowo PO, Akpan NA, Odigwe CO, Ekanem IA, Esin RA. Helminth associated hypereosinophilia and tropical endomyocardial fibrosis (EMF) in Nigeria. *Acta Trop* 1998; 69: 127-40.
6. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1201-14.
7. 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.
8. Taylor MR, Fain PR, Sinagra G, et al. Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 771-80.
9. Bilinska ZT, Sylwius N, Grzybowski J, et al. Dilated cardiomyopathy caused by LMNA mutations. Clinical and morphological studies. *Kardiologia Pol* 2006; 64: 812-9; discussion 820-1.
10. Sylwius N, Tesson F. Lamin A/C and cardiac diseases. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21: 159-65.
11. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 2007; 128: 589-600.