

Czy migotanie komór w ostrym zawale serca może mieć podłoże genetyczne?

Ventricular fibrillation in acute myocardial infarction – do genes play a role?

Piotr Kukla¹, Marek Jastrzębski²

¹ Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital Specjalistyczny im. H. Klimontowicza, Gorlice

² I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Szpital Uniwersytecki, Kraków

Abstract

We present two patients with ventricular fibrillation (VF) during acute myocardial infarction (AMI). First patient had torsade de pointes ventricular tachycardia episodes degenerating into VF 10 days after AMI treated with primary angioplasty. Second patient had multiple episodes of VF during the first day of AMI. He showed ST-segment elevation resembling Brugada pattern. We hypothesise that shape of ST-segment elevation during AMI might be important in assessing risk for VF. We propose that such 'arrhythmogenic' ST elevation might result more from systolic rather than diastolic current of injury during AMI. We discuss genetic predispositions (latent channelopathies) for VF during AMI.

Key words: ventricular fibrillation, myocardial infarction, long QT, Brugada syndrome, ST segment

Kardiologia Polska 2008; 66: 1113-1116

Wstęp

Najczęstszą przyczyną nagłej śmierci sercowej (SCD) jest choroba niedokrwienna serca (CAD). Intrygujące jest to, że chorzy, u których w ostrej fazie zawału (AMI) dochodzi do tzw. pierwotnego, czyli niepowiązanego z ostrą niewydolnością serca, migotania komór (VF), często nie różnią się pod względem wieku, klasycznych czynników ryzyka CAD, obrazu koronarograficznego, lokalizacji czy rozległości zawału serca od pozostałych chorych [1, 2]. Metaanaliza obejmująca 57 tys. chorych z AMI jako jedyne pewne czynniki ryzyka wystąpienia pierwotnego VF wykazała obecność uniesienia odcinka ST w EKG oraz krótki czas od początku objawów [1].

Publikacje z ostatnich lat zwróciły uwagę na genetyczne predyspozycje do VF w przebiegu AMI. Dekker i wsp. wykazali, że dodatni wywiad rodzinny w kierunku SCD zwiększa prawie 3-krotnie ryzyko wystąpienia VF [2]. Z badań Hu i wsp. wynika, że pewne mutacje w genie kodującym białko kanału sodowego SCN5A – G400A (powiązanym również z zespołem Brugadów i zespołem długiego QT typu 3) mogą odpowiadać za wystąpienie burzy elektrycznej w AMI [3].

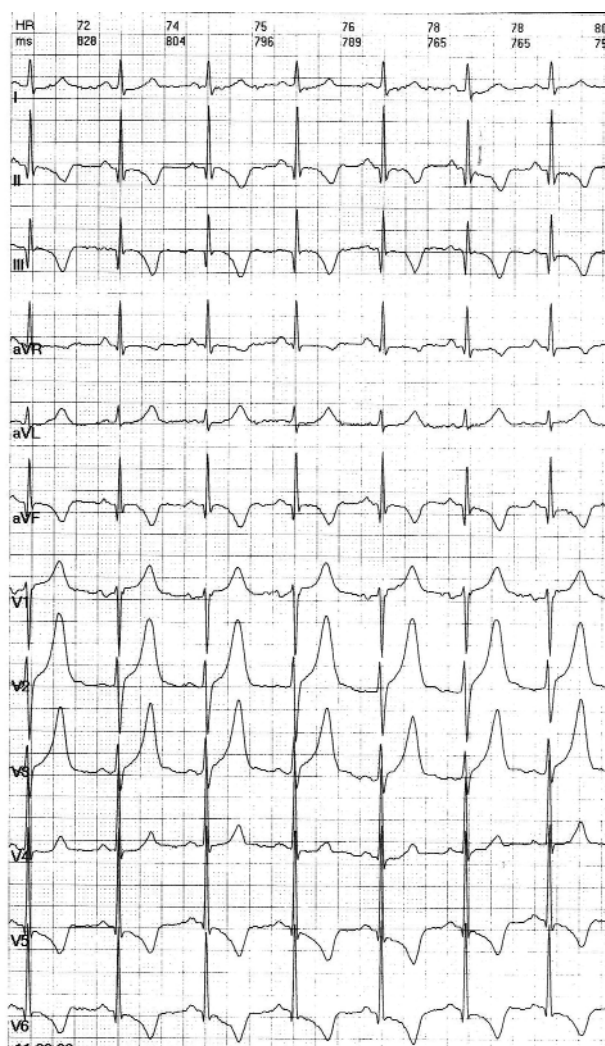
Przedstawiamy przypadki dwóch mężczyzn z VF w okresie okołozawałowym.

Przypadek 1

Mężczyzna 45-letni, palacz papierosów, z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku SCD (ojciec zmarł nagle w wieku 33 lat). Do nagłego zatrzymania krążenia doszło u niego w domu, w spoczynku, 10 dni po przebyciu zawału mięśnia sercowego w zakresie ściany dolnej, leczonego pierwotną PCI prawej tętnicy wieńcowej. Chory przyjęty do szpitala po kilku epizodach VF, zaintubowany i nieprzytomny. Wstępnie podejrzewano kolejny ostry zespół wieńcowy, wykonano kontrolną koronarografię, która wykazała dobry efekt poprzedniego zabiegu, bez nowych zmian w obrębie tętnic wieńcowych. Podczas monitorowania na sali reanimacyjnej nawracały epizody wielokształtnego częstoskurczu komorowego, okresowo przekształcającego się w VF. Dokładna analiza licznych elektrokardiogramów chorego ujawniła wydłużony odstęp QT–QTc – 470–520 ms (Rycina 1.). Ponadto kształt załamków T w odprowadzeniach V₂–V₄ – wysokich, o szerokiej podstawie, nasuwa podejrzenie LQTS typu 1. W okresie tym nie stwierdzano zaburzeń elektrolitowych ani nie podawano leków mogących wpływać na odstęp QT. W konsekwencji u chorego rozpoznano wrodzony zespół długiego QT, implantowano ICD i zwiększono dawkę beta-blokerów.

Adres do korespondencji:

lek. med. Piotr Kukla, Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital Specjalistyczny im. H. Klimontowicza, ul. Węgierska 21, 38-300 Gorlice, tel.: +48 18 355 34 22, e-mail: kukla_piotr@poczta.onet.pl



Rycina 1. Patologiczne załamki Q w odprowadzeniach II, III i aVF. Ujemne załamki T w odprowadzeniach II, III, aVF i płaski załamek T w odprowadzeniu V₅. Odstęp PQ – 120 ms, odstęp QTc – 470 ms

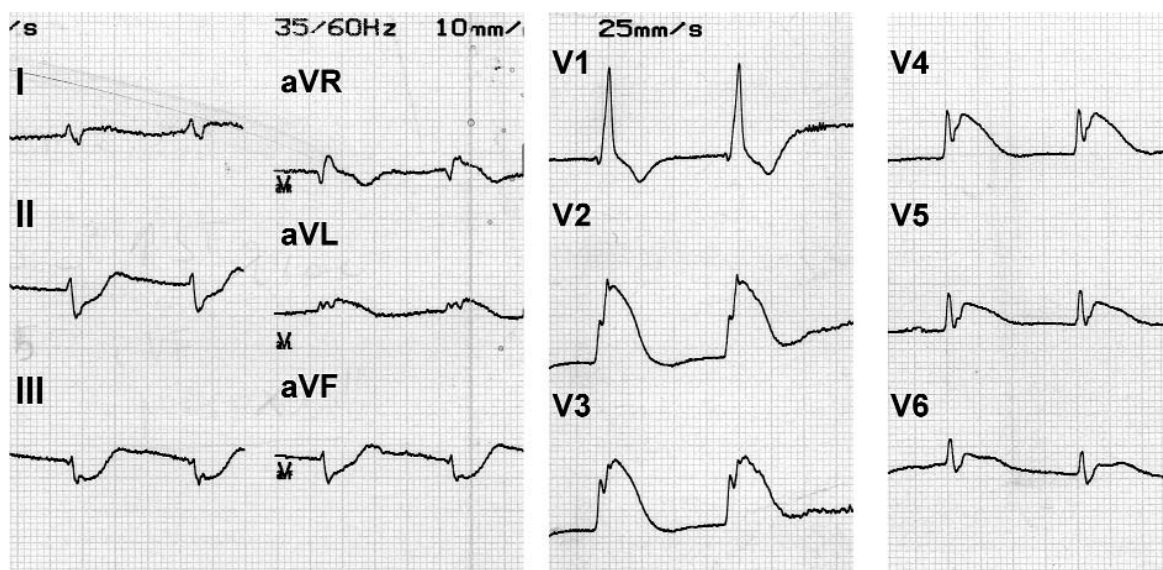
Przypadek 2

Mężczyzna w wieku 82 lat, przyjęty w czasie ostrego dyszuru hemodynamicznego z powodu AMI z przetrwałym uniesieniem odcinka ST w zakresie ściany przedniej, po nawracających epizodach VF oraz częstoskurczów komorowych (w szpitalu kierującym). Przy przyjęciu chory był nieprzytomny i zaintubowany. Wykonana koronarografia ujawniła subtotalne zwężenie gałęzi międzykomorowej przedniej po oddaniu pierwszej gałęzi diagonalnej; wykonano skuteczną angioplastykę z implantacją stentu, wdrożono leczenie kontrapulsacją wewnątrzaortalną oraz aminami presyjnymi. Po kilku godzinach chory został rozintubowany, a stan neurologiczny powrócił do normy. W kolejnych dobach nastąpiła poprawa stanu hemodynamicznego, z ustąpieniem hipotonii i zastoju w krążeniu płucnym. W obrazie EKG nie budzi

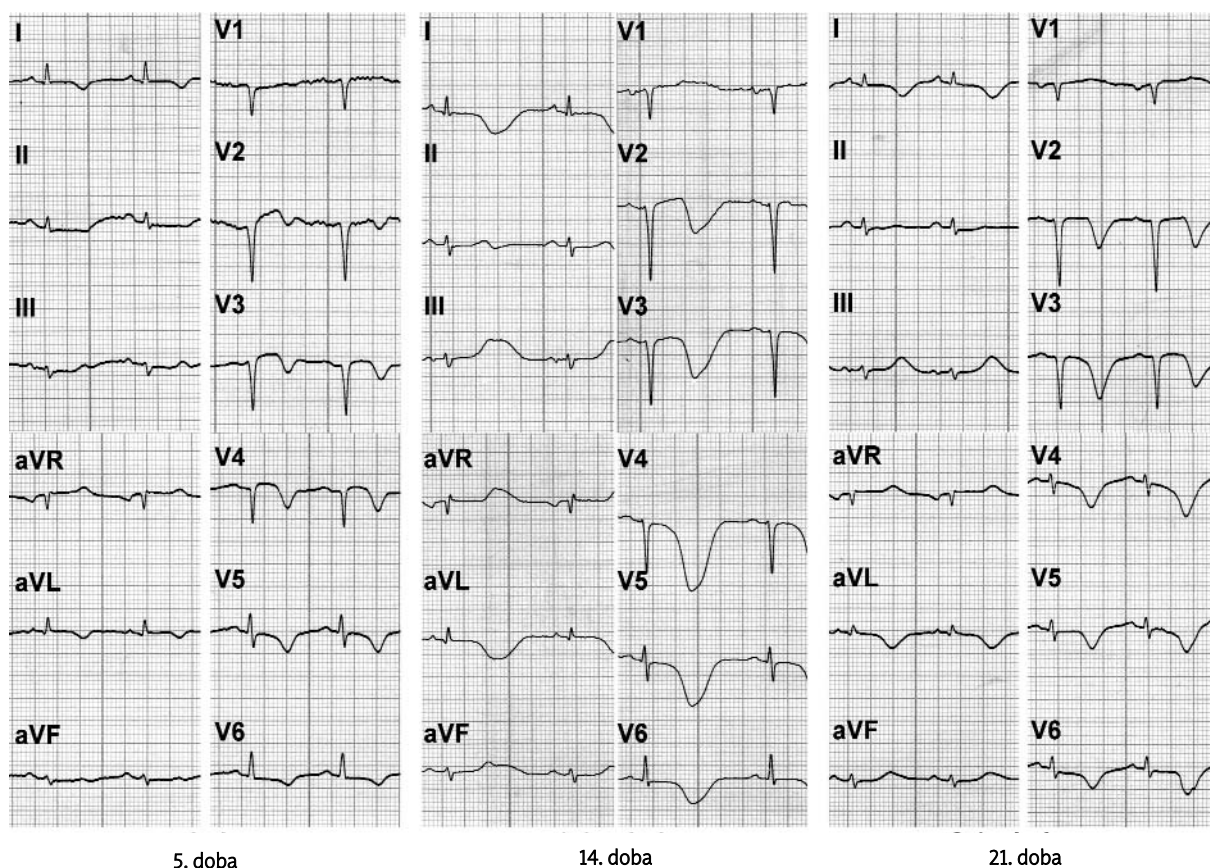
wątpliwości obecność zawałowego uniesienia odcinka ST i bloku prawej odnogi pęczka Hisa. Zwraca natomiast uwagę kształt tego uniesienia – można tu dostrzec wariant uniesienia odcinka ST opadający skośnie do dołu, podobny do obrazu EKG w zespole Brugadów (Rycina 2.).

Dyskusja

Odpowiedzialność za uniesienie odcinka ST w ostrym niedokrwieniu mięśnia sercowego przypisuje się dwóm podstawowym mechanizmom. Jeden z nich to tzw. rozkurczowy prąd uszkodzenia, powstający w wyniku spoczynkowego potencjału błonowego w obszarze niedokrwionym w kierunku wartości mniej ujemnych, co wytwarza gradient w okresie rozkurczu pomiędzy obszarem niedokrwionym (mniej ujemny potencjał błonowy) a zdrowym mięśniem [4, 5]. Drugi mechanizm uniesienia odcinka ST wynika z gradientu napięć w okresie skurczu (tzw. skurczowy prąd uszkodzenia), wywołanych zmianą kształtu potencjału czynnościowego wskutek wcześniejszej repolaryzacji obszaru niedokrwionego [6]. Na bazie tej drugiej teorii Yan i Anztelevitch zaproponowali wyjaśnienie uniesienia odcinka ST tak w AMI, jak i w zespole Brugadów (BrS) utratą charakterystycznego obrazu „iglicy i kopuły” w obrębie potencjału czynnościowego warstwy podnasierdziejowej – związanego przede wszystkim z prądem potasowym I_{to} [7, 8]. Niedokrwienie, nasilając odkomórkowy prąd potasowy i osłabiając dokomórkowy prąd sodowy, prowadzi do utraty „kopuły” potencjału czynnościowego, co odpowiada za powstanie śródszczennego gradientu napięcia pomiędzy warstwą podnasierdziejową i podwierzniową. W EKG przejawia się to załamkiem J i uniesieniem odcinka ST [7, 8]. Ponieważ w czasie ostrego niedokrwienia współwystępują oba mechanizmy uniesienia odcinka ST (być może w różnych proporcjach), więc uniesienie odcinków ST może przybierać różny kształt (płaski, kopulasty, ostro opadający w dół) zależnie od dominacji jednego lub drugiego mechanizmu w następstwie różnych predyspozycji genetycznych, warunkujących np. gęstość kanałów I_{to} . Czy można więc odważyć się na zaproponowanie teorii, że kształt uniesienia odcinka ST, jak w przedstawionym przypadku 2, wynika z dominacji drugiego mechanizmu, zbliżonego do mechanizmu znanego z BrS, potencjalnie bardziej arytmogennego? Migotanie komór w AMI, podobnie jak w BrS, najczęściej inicjowane jest ekstrasystolią, w przeciwieństwie do VF u chorych ze „starą” blizną pozawałową, u których do VF dochodzi częściej na skutek niekorzystnej ewolucji jednokształtnego częstoskurczu komorowego. Przyjmuje się, że tak w AMI, jak i w BrS mechanizmem ekstrasystolii komorowej i VF jest, opisany powyżej, gradient napięcia w drugiej fazie potencjału czynnościowego prowadzący do tzw. *reentry* drugiej fazy. Istnieją więc podobieństwa pomiędzy AMI a BrS pod względem mechanizmu uniesienia odcinka ST i inicjacji VF, choć dysfunkcja kanałów jonowych w BrS jest wrodzona, a w trakcie zawału spowodowana niedokrwieniem [8]. Pośrednim dowodem przemawiającym za znaczeniem uniesienia odcinka ST w powstawaniu VF u chorych z AMI są wyniki badań



Rycina 2. Blok prawej odnogi pęczka Hisa z uniesieniem punktu J i opadającym uniesieniem odcinka ST w odprowadzeniach V₂–V₅



Rycina 3. Elektrokardiogramy 66-letniego chorego z ostrym zawłem ściany przedniej leczonego pierwotną angioplastyką, bez arytmii i omdleń w wywiadach. W 14. dobie od zawłu doszło do wybitnego wydłużenia odstępu QT (QT 760 ms, QTc 660 ms), które utrzymywało się 3 dni. Chory w tym okresie nie przyjmował leków wpływających na QT, miał prawidłowe poziomy elektrolitów, wykluczono także przyczyny neurologiczne zmian QT. Przedstawione elektrokardiogramy wykonano kolejno w 5., 14. i 21. dobie zawłu serca

Dekker i wsp. Autorzy ci wykazali istnienie silnych powiązań pomiędzy stopniem uniesienia odcinka ST (ale nie rozmiarem zawału) a ryzykiem wystąpienia VF. Im większe było uniesienie odcinka ST, tym większe obserwowano ryzyko VF, iloraz szans wyniósł 1,58 na każde 10 mm sumy przemieszczeń odcinków ST [2].

Z kolei u chorych z AMI może również dochodzić do pojawienia się jednej z odmian nabytego zespołu długiego QT (pozawałowy zespół długiego QT). Halkin i wsp. w grupie 434 osób z AMI u 1,8% obserwowali epizody *torsade de pointes* (TdP) [9]. W tej grupie chorych genetyczne badania przesiewowe ujawniły występowanie predyspozycji do „nabywania” zespołu długiego QT. Mianowicie, aż 75% chorych z pozawałowym TdP prezentowało polimorfizm w genie *KCNH2* kodującym podjednostkę alfa w kanałach dla prądu potasowego I_{Kr} , odpowiadających za zespół długiego QT typu 2 [10]. Niedawno opisano kilku chorych, u których wystąpił TdP, podobnie jak u pierwszego przedstawionego przez nas chorego, po zabiegu angioplastyki, kilka dni po ostrym epizodzie wieńcowym [11]. Pozawałowe wydłużenie QT obserwuje się zazwyczaj w 2.–3. dobie po zawale, a u przedstawionego przez nas chorego do TdP doszło dopiero w 10. dobie. Badanie Halkina i wsp. pokazało jednak, że epizody TdP po zawale obserwuje się aż do 11. doby. Również nasze obserwacje wskazują, że u niektórych chorych dopiero w 10.–14. dobie AMI dochodzi do wybitnego wydłużenia odcinka QT (Rycina 3.).

Podsumowując, niewykluczone, że mechanizm VF w okresie okołozawałowym bywa zbliżony do obserwowanego we wrodzonych kanałopatiach. U pewnego zaś odsetka chorych zawał serca może stanowić czynnik ujawniający łagodną, wcześniej niemą klinicznie postać wrodzonego defektu kanałów jonowych. Wracając więc do tytułowego pytania: czy VF w okresie okołozawałowym należy zawsze ignorować jako nierzucające na dalsze rokowanie i postępowanie, czy też należy u niektórych chorych rozważyć obecność genetycznych predyspozycji do groźnych arytmii komorowych?

Piśmiennictwo

1. Gheeraert PJ, De Buyzere ML, Taeymans YM, et al. Risk factors for primary ventricular fibrillation during acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2006; 27: 2499-510.
2. Dekker LR, Bezzina CR, Henriques JP, et al. Familial sudden death is an important risk factor for primary ventricular fibrillation: a case-control study in acute myocardial infarction patients. *Circulation* 2006; 114: 1140-5.
3. Hu D, Viskin S, Oliva A, et al. Novel mutation in the SCN5A gene associated with arrhythmic storm development during acute myocardial infarction. *Heart Rhythm* 2007; 4: 1072-80.
4. Kwoczyński J. Prąd uszkodzenia i prąd zagrożenia. *Pol Arch Med Wewn* 1967; 39: 1-5.
5. Vincent GM, Abildskov JA, Burgess MJ. Mechanisms of ischemic ST-segment displacement. Evaluation by direct current recordings. *Circulation* 1977; 56: 559-66.
6. Samson WE, Scher AM. Mechanism of S-T segment alteration during acute myocardial injury. *Circ Res* 1960; 8: 780-7.
7. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation* 1999; 100: 1660-6.
8. Yan GX, Joshi A, Guo D, Hlaing T, et al. Phase 2 reentry as a trigger to initiate ventricular fibrillation during early acute myocardial ischemia. *Circulation* 2004; 110: 1036-41.
9. Halkin A, Roth A, Lurie I, et al. Pause-dependent torsade de pointes following acute myocardial infarction: a variant of the acquired long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1168-74.
10. Hu D, Viskin S, Oliva A, et al. Genetic predisposition and cellular basis for ischemia-induced ST-segment changes and arrhythmias. *J Electrocardiol* 2007; 40: S26-29.
11. Kawabata M, Hirao K, Takeshi S, et al. Torsades de pointes related to transient marked QT prolongation following successful emergent percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *J Electrocardiol* 2008; 41: 117-22.

Komentarz redakcyjny

prof. dr hab. n. med. Barbara Dąbrowska

Warszawa



Mnie też zauroczyła genetyka (czy wiecie Państwo, że ponad 50% rdzennych Maltańczyków pochodzi z prostej linii od jednego Fenicjanina żyjącego 4000 lat temu w górach Libanu – pomimo wielowiekowej zawieruchy bitewnej i wypierania kolejnych mieszkańców przez różnych najeźdźców?). To zauroczenie nie usprawiedliwia jed-

nak odnajdywania tła genetycznego we wszystkich chorobach i ich objawach, jakie nas z wiekiem dopadają.

Wydłużenie odstępu QT należy do częstych następstw zawału serca, a za jego przyczynę uchodzi zwolnienie przewodzenia, a więc opóźnienie depolaryzacji przewlekłe niedokrwionych, okołozawałowych włókien mięśniowych. Ten mechanizm stanowi też przyczynę innego, równie znanego objawu – patologicznej dyspersji przestrzennej QT po zawale, sprzyjającej arytmii komorowym typu *reentry* (na