

# Zajęcie serca w przebiegu neuronalnej lipofuscynozy ceroidowej

Cardiac involvement in neuronal ceroid lipofuscinosis

Małgorzata Szwoch<sup>1</sup>, Dagmara Wojtowicz<sup>1</sup>, Karolina Dorniak<sup>2</sup>, Ewa Walczak<sup>3</sup>, Grzegorz Raczak<sup>1</sup>, Anna Fidziańska<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

<sup>2</sup>Zakład Diagnostyki Chorób Serca, Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

<sup>3</sup>Zakład Anatomii Patologicznej, Instytut Reumatologii, Warszawa

<sup>4</sup>Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego, Polska Akademia Nauk, Warszawa

## Abstract

We present a case of a 58-year-old female with neuropsychiatric symptoms, followed by recurrent episodes of atrial flutter and symptoms of heart failure. Based on intraoperative myocardial biopsy, neuronal ceroid lipofuscinosis was diagnosed.

**Key words:** neuronal ceroid lipofuscinosis, cardiac storage disease, heart failure

Kardiol Pol 2013; 71, 8: 855–857

## WSTĘP

Neuronalne lipofuscynozy ceroidowe (NCL, *neuronal ceroid lipofuscinoses*) stanowią grupę rzadkich (zapadalność 1,5–7,0/100 000 żywych urodzeń), słabo poznanych spichrzeniowych chorób neurodegeneracyjnych, charakteryzujących się postępującym gromadzeniem lipopigmentów w neuronach, rzadziej w innych komórkach organizmu [1, 2]. Dotychczas zidentyfikowano prawie 200 mutacji w genach kodujących przede wszystkim enzymy i przeźbłonowe białka lizosomalne [3]. W zależności od wieku, w którym pojawiają się pierwsze objawy, oraz od obrazu klinicznego choroby wyróżnia się kilka typów NCL, spośród których 4 są najczęstsze [4]. W postaci wczesnodziecięcej, późnodziecięcej i młodzieńczej dominują objawy neurologiczne, postępująca utrata ostrości wzroku aż do ślepoty i zaburzenia umysłowe. Postać u osób dorosłych, zwana też chorobą Kufsa, manifestuje się dysfunkcją motoryczną, napadami padaczkowymi, demencją, zaburzeniami zachowania. Zgon następuje zazwyczaj po 10 latach od wystąpienia pierwszych objawów. We wszystkich postaciach NCL dominują objawy neurologiczne i psychiatryczne, jednak opisuje się też współwystępowanie objawów kardiologicznych — niewydolności serca, zaburzeń rytmu i przewodzenia. Poniżej przedstawiono przypadek 58-letniej pacjentki, hospitalizowanej

z powodu niewydolności serca i zaburzeń rytmu, u której — na podstawie śródoperacyjnej biopsji serca — rozpoznano NCL.

## OPIS PRZYPADKU

Chorą w wieku 58 lat przyjęto do Kliniki z powodu nawracającego częstoskurczu z szerokimi zespołami QRS. Od roku u pacjentki występowały kołatania serca, duszność i obrzęki kończyn dolnych. Wcześniej chora nie była poddana terapii kardiologicznej, natomiast od 28. rż. była leczona z powodu schizofrenii. Zwraçały także uwagę problemy z chodzeniem, otępienie, pogorszenie funkcji kognitywnych. U członków rodziny nie występowały podobne objawy. W celu wykluczenia niedokrwienego podłoża arytmii wykonano koronarografię, nie stwierdzając przewężeń w tętnicach wieńcowych. W badaniu elektrofizjologicznym wykazano trzepotanie przedsionków, okresowo przewodzone do komór z aberracją, co dawało obraz częstoskurczu z szerokimi zespołami QRS, jak przy przyjęciu. Podjęto dwukrotną próbę ablacji cieśni trójdzielnej, jednak mimo zabiegu obserwowano nawroty arytmii. W echokardiografii wykazano znaczne upośledzenie funkcji rozkurczowej (IV stopień), podczas gdy funkcja skurczowa lewej komory była umiarkowanie upośledzona (LVEF 45%).

## Adres do korespondencji:

lek. Małgorzata Szwoch, Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a, 80–210 Gdańsk, e-mail: mszwoch@mp.pl

Praca wpłynęła: 26.02.2012 r.

Zaakceptowana do druku: 14.03.2012 r.

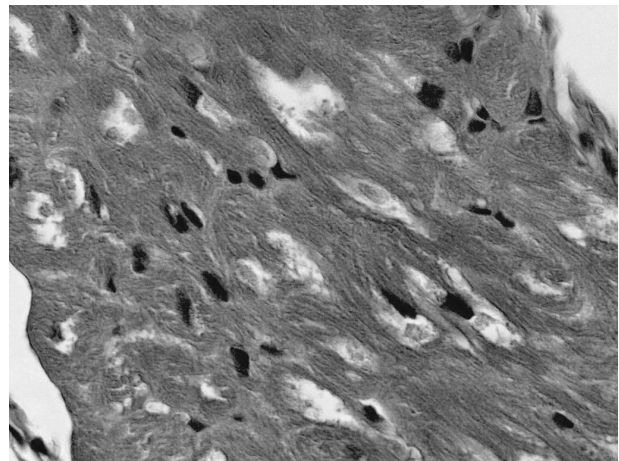
Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

Lewa komora była niepowiększona, z nieznacznym przerośnięciem ścian, natomiast zwracało uwagę istotne powiększenie przedsionków i prawej komory, z poszerzeniem pierścienia trójdzielnego i obecnością masywnej niedomykalności zastawki trójdzielnej. Ponadto stwierdzono obecność dość dużej niedomykalności zastawki mitralnej. Ze względu na rozwój ciężkiej, odpornej na leczenie zachowawcze niewydolności serca (głównie prawokomorowej) i progresję niedomykalności zastawki mitralnej w ciągu następnych kilku miesięcy, pacjentkę zakwalifikowano do zabiegu kardiochirurgicznego. W czasie operacji potwierdzono obecność istotnej rozstrzeni obu przedsionków i prawej komory. Ponadto zaobserwowano znaczną restrykcję płatków zastawki mitralnej i trójdzielnej, skrócenie strun ścięgniętych oraz zwłóknienie mięśni brodawkowatych. Wszczepiono mechaniczną protezę zastawki mitralnej i przeprowadzono plastykę zastawki trójdzielnej. Jednocześnie wykonano biopsję serca. Wyniki badania histopatologicznego wykazały przerost kardiomiocytów i obecność lipofuscyny w ich cytoplazmie, głównie bezpośrednio przy jądrze komórkowym, ale również bez łączności z nim (ryc. 1). W badaniu ultrastrukturalnym we fragmentach serca objętych procesem chorobowym stwierdzono obecność materiału spichzeniowego w każdym kardiomiocycie. Zgromadzony materiał przybierał owalny lub okrągły kształt i wykazywał tendencję do akumulacji wokół jądra komórkowego (ryc. 2). Ziarniste złogi występowały także w komórkach mięśni gładkich naczyń włosowatych i fibroblastach. Całość obrazu pozwoliła rozpoznać neuronalną lipofuscynozę ceroidową. Po zabiegu kardiochirurgicznym stan chorej znacznie się poprawił — pacjentka była w II klasie czynnościowej wg NYHA i została wypisana do domu. Jednak kilka miesięcy później chora z wysoką gorączką została przyjęta na oddział internistyczny, gdzie po kilku godzinach doszło do zatrzymania krążenia. Pomimo reanimacji pacjentka zmarła.

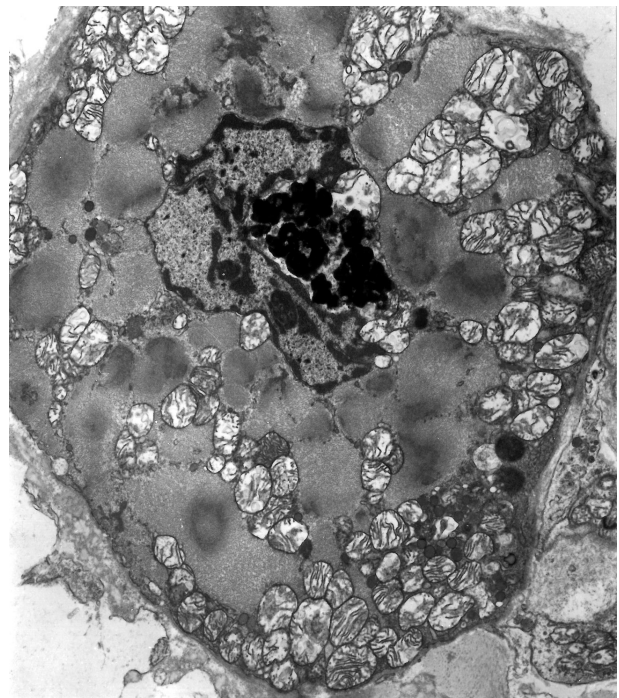
### OMÓWIENIE

U pacjentki leczonej od wielu lat na schizofrenię, z otępieniem i problemami z poruszaniem się, a także z niewydolnością serca i trzepotaniem przedsionków, za pomocą śródoperacyjnej biopsji serca rozpoznano rzadki przypadek NCL z zajęciem serca. Jest to drugi, po przypadku Fealeya i wsp. [5], przypadek rozpoznanej przyżyciowo NCL obejmującej serce.

Objawy kardiologiczne związane z zajęciem serca w przebiegu NCL zostały dotychczas opisane jedynie w kilkunastu przypadkach. Fealey i wsp. [5] z Mayo Clinic opublikowali opis przypadku 31-letniej pacjentki z objawami obukomorowej niewydolności serca. U pacjentki tej w badaniu echokardiograficznym, z nieprawidłowości, stwierdzono powiększenie obu przedsionków serca. Podejrzewając zaciskające zapalenie osierdzia, przeprowadzono perikardiektomię, nie stwierdzono jednak ani zwapnienia, ani pogrubienia osierdzia. Natomiast w jednocześnie wykonanej biopsji serca wykazano zmiany pozwalające rozpoznać NCL. Oprócz objawów niewydolno-



**Rycina 1.** Ziarniste złogi lipofuscyny zlokalizowane w obszarze okołojądrowym i między miofibrilami kardiomiocytów; mikroskop świetlny; barwienie H-E; powiększenie 400 ×



**Rycina 2.** Kardiomiocyt ze złogami zlokalizowanymi w pobliżu jądra; powiększenie × 12 000

ści serca i cech restrykcyjnego typu napełniania u pacjentki zaobserwowano blok prawej odnogi pęczka Hisa (RBBB) i niespecyficzne zmiany odcinka ST. Natomiast nie występowały, opisywane przez innych autorów, zaburzenia rytmu serca. Z kolei Sakajiri i wsp. [1] przedstawili 2 potwierdzone autopsyjnie przypadki NCL z zajęciem serca. U pierwszego pacjenta w wieku 36 lat pojawiły się problemy z chodzeniem, demencja, dyzartria, sztywność i drżenie całego ciała, a w 45. rż. wystąpiło migotanie przedsionków z blokiem

przedsionkowo-komorowym III stopnia, niską amplitudą zespołów QRS o morfologii RBBB i ujemnymi załamkami T w  $V_2$ – $V_5$ . Trzy lata później stwierdzono epizod nieutralonego częstoskurczu komorowego, a w badaniu echokardiograficznym znaczne upośledzenie kurczliwości globalnej lewej komory, przy jej prawidłowych wymiarach. Pacjent z objawami niewydolności serca zmarł z powodu utrwalonego częstoskurczu komorowego w wieku 48 lat. U drugiego chorego również występowało migotanie przedsionków, zaburzenia repolaryzacji i cechy niewielkiego przerostu lewej komory. W wieku 49 lat doszło do nagłego zatrzymania krążenia. Inni autorzy, oprócz opisanych zmian, zaobserwowali także bradykardię z zahamowaniami zatokowymi [2, 6, 7]. U pacjentki opisanej w niniejszej pracy występowały podobne zmiany — objawy niewydolności serca i trzepotanie przedsionków z szerokimi zespołami QRS. Tak jak w przypadkach opisanych przez innych autorów, również i tu objawy kardiologiczne dołączyły się do objawów neuropsychiatrycznych po kilku-kilkunastu latach. Obraz echokardiograficzny był zbliżony do przedstawionego przez Fealeya i wsp. [5] obrazu kardiomiopatii o cechach restrykcyjnych. Z kolei należy zaznaczyć, że nie istnieją specyficzne objawy kardiologiczne w przebiegu zajęcia serca w NCL. U większości pacjentów stwierdzano powiększenie co najmniej jednej jamy serca. Najbardziej typowe wydają się zaburzenia rytmu, których występowanie próbuje się tłumaczyć zarówno włóknieniem mięśnia sercowego, jego zastępowaniem przez tkankę tłuszczową, jak i gromadzeniem lipopigmentu w kardiomiocytach [2].

#### PODSUMOWANIE

U pacjentów z objawami neuropsychiatrycznymi, u których występują też objawy kardiologiczne, należy uwzględnić

obecność NCL z zajęciem serca. Diagnozę tej rzadkiej choroby można postawić, wykonując biopsję serca, a także pobierając wycinek z mięśni lub skóry [8]. Ze względu na złe rokowanie choroby ci wymagają wnikliwej obserwacji i szczególnej opieki. Jak dotychczas możliwe jest jedynie leczenie objawowe.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

#### Piśmiennictwo

1. Sakajiri K, Matsubara N, Nakajima T et al. A family with adult type ceroid lipofuscinosis (Kufs' disease) and heart muscle disease: report of two autopsy cases. *Intern Med*, 1995; 12: 1158–1163.
2. Hofman IL, Ven der Wal AC, Dingemans KP et al. Cardiac pathology in neuronal ceroid lipofuscinosis a clinicopathological correlation in three patients. *Eur J Pediatr Neurol*, 2001; 32: 2259–2264.
3. Mole SE, Williams RE, Goebel HH. Correlation between genotype, ultrastructural morphology and clinical phenotype in the neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neurogenetics*, 2005; 6: 107–126.
4. Mole SE, Williams RE. Neuronal ceroid-lipofuscinoses. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR et al. eds. *GeneReviews*, University of Washington, Seattle, 1993.
5. Fealey ME, Edwards WD, Grogan M, Orszulak TA. Neuronal ceroid lipofuscinosis in a 31-years old woman presenting a biventricular heart failure with restrictive features. *Cardiovasc Pathol*, 2009; 18: 44–48.
6. Michielsen P, Martin JJ, Vanagt E et al. Cardiac involvement in juvenile amaurotic idiocy: a specific heart muscle disorder. *Histological findings in 13 autopsied patients*. *Acta Pathol Microbiol Scand A*, 1981; 89: 357–365.
7. Reske-Nielsen E, Baandrup U, Bjerregaard P, Bruun I. Cardiac involvement in juvenile amaurotic idiocy: a specific heart muscle disorder. *Histological findings in 13 autopsied patients*. *Acta Pathol Microbiol Scand A*, 1981; 89: 357–365.
8. Lewandowska E, Lipczyńska-Łojkowska W, Modzelewska J et al. Kufs' disease: diagnostic difficulties in the examination of extracerebral biopsies. *Folia Neuropathol*, 2009; 47: 259–267.