

Odpowiedź autorów

Cieszymy się, że nasz artykuł „Should a cardioverter-defibrillator be implanted in an Andersen-Tawil syndrome patient with severe ventricular arrhythmias and syncope?” [1] wzbudził zainteresowanie Czytelników i otworzył dyskusję na łamach „Kardiologii Polskiej”. Zespół Andersen-Tawila (ATS) jest bardzo rzadkim schorzeniem genetycznym spowodowanym najczęściej mutacją w genie *KCNJ2* kodującym jedno z białek kanału potasowego Kir 2.1. [2]. Zmienne podłoże genetyczne (do tej pory zidentyfikowano ponad 40 mutacji i 3 nieduże delecje genu *KCNJ2*), a także bardzo rzadki charakter choroby (występowanie ok. 1 przypadku na 1 mln populacji) sprawiają, że w dobie badań obejmujących tysiące chorych stopniowo powiększająca się wiedza na temat ATS opiera się jedynie na obserwacjach niedużych grup pacjentów lub wręcz opisach pojedynczych przypadków [2, 3].

Obraz kliniczny ATS jest wyrażony zmiennie i może się manifestować m.in. charakterystycznymi cechami dysmorficznymi, okresowym porażeniem mięśni szkieletowych i złożonymi komorowymi zaburzeniami rytmu serca [2, 3]. Niewątpliwie, ze względu na szerokie spektrum objawów dotyczących różnych układów, chorzy ci powinni pozostawać pod opieką grupy specjalistów. Często pacjenci z ATS początkowo są kierowani do neurologa z powodu nawrotowych omdleń czy okresowych porażań mięśni, które mogą powodować zarówno powtarzające się upadki, jak i nawet czasowe unieruchomienie chorego. Podkreśla to szczególnie duże znaczenie dobrej współpracy między kardiologiem a neurologiem znającym specyfikę kanałopatii, co ma również oczywiste znaczenie w prawidłowym ustaleniu przyczyn nawracających omdleń czy zasłabnięć. U pacjentów z ATS istotną rolę mogą odgrywać omdlenia w mechanizmie wazowagalnym, które powszechnie uznaje się za omdlenia łagodne. Wykazano, że aktywacja układu autonomicznego w środowisku licznej przedwczesnej ektopii komorowej może pełnić rolę czynnika inicjującego wystąpienie migotania komór, a w konsekwencji zatrzymanie krążenia [4].

Przedstawiona przez nas chora jest jednym z 15 genetycznie potwierdzonych pacjentów z ATS obserwowanych w naszych ośrodkach. W tej grupie oprócz dotychczas opisanych mutacji zidentyfikowaliśmy 3 nowe mutacje genu *KCNJ2* [3]. Autorzy listu podkreślają możliwość współwystępowania dwóch mutacji powodujących zaburzenia rytmu/przewodzenia u tego samego pacjenta. Współistnienie dwóch bardzo rzadkich chorób genetycznych jest bardzo interesującym zagadnieniem i jest oczywiście możliwe. Jednak prawdopodobieństwo takiej koincydencji jest bardzo niewielkie i nie badaliśmy dodatkowych mutacji u naszej pacjentki. Warto tu przytoczyć wyniki dużej publikowanej serii, w której

u 1250 niespokrewnionych probantów sekwencjonowano geny odpowiadające za zespoły długiego QT (u 540 z nich panel genów odpowiadających za LQT 1-8, zaś u 710 kolejne geny, aż do uzyskania informatywnego wyniku) — ATS rozpoznano u 9 pacjentów, stwierdzając u nich wyłącznie mutację w genie *KCNJ2*. Jeden spośród tych 9 chorych (11%) przeżył epizod nagłego zatrzymania krążenia w czasie terapii citalopramem i lewomepromazyną, autorzy nie podali natomiast częstości omdleń w analizowanej grupie pacjentów [5].

Częstość nagłych zgonów sercowych (SCD) w ATS jest trudna do jednoznacznego ustalenia. ATS klasyfikowany również jako zespół długiego QT typu 7 był uważany początkowo za chorobę, w której arytmia ma łagodny przebieg, niezwiązany z ryzykiem SCD. Kolejne publikacje zweryfikowały ten pogląd, chociaż wyniki badań obserwacyjnych podawane przez różne zespoły badaczy często różnią się od siebie dość istotnie. W ostatnio opublikowanej pracy poglądowej autorzy holenderscy nawet nie podają przybliżonej częstości SCD w ATS, a jedynie stwierdzają, że częstość ta „wydaje się relatywnie niska” [2]. Co prawda, w największej dotychczas opublikowanej liczniej grupie chorych z ATS częstość występowania zagrażających życiu epizodów *torsades de pointes*/zatrzymania krążenia wyniosła ok. 3%, to jednak w tej samej publikacji w 4 z 33 rodzin (12%) stwierdzono dodatni wywiad w kierunku SCD [6]. Mimo omówionych powyżej ograniczeń, w naszej pracy dane dotyczące częstości SCD w ATS podaliśmy za Sansone i Tawilem [7], którzy stwierdzili, że dotyczy ona ok. 10% chorych. W będącej pod naszą opieką grupie 15 chorych z ATS u 2 (13%) osób doszło do nagłego zatrzymania krążenia, co skutkowało koniecznością wszczepienia tym osobom kardiowertera-defibrylatora (ICD). Ponadto ICD implantowano 4 innym pacjentom z nawracającymi omdleniami w ramach prewencji pierwotnej (u 1 z tych osób stwierdzono później adekwatne wyładowanie) [3]. Warto pamiętać, że niektóre mutacje *KCNJ2* wydają się wiązać ze szczególnie wysokim ryzykiem groźnych arytmii [8].

Leczenie zaburzeń rytmu serca u chorych z ATS może być prawdziwym wyzwaniem. W terapii arytmii komorowej stosowano wiele różnych leków lub ich kombinacji. Zastosowanie flekainidu (zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej z beta-adrenolitykiem) u chorych z ATS i z nasiloną arytmia komorową jest od kilku lat raportowane w opisach pojedynczych przypadków lub obserwacjach nielicznych grup chorych [2, 9]. Dotychczasowe wyniki leczenia wskazują na skuteczność tej terapii, szczególnie u pacjentów z upośledzeniem funkcji lewej komory. Brakuje jednak udokumentowanych danych dotyczących skuteczności flekainidu w prewencji SCD. Dodatkowym problemem jest dostępność flekainidu w Polsce — lek ten

może być sprowadzany w ramach importu docelowego, co utrudnia jego stosowanie. Warto również wiedzieć, że istnieją przesłanki wskazujące, że skuteczność flekainidu może zależeć od rodzaju mutacji wywołującej ATS [2]. Chociaż przedstawiona pacjentka nie była leczona flekainidem, to w naszej 15-osobowej grupie chorych złożone komorowe zaburzenia rytmu stwierdzono u 8 osób, a flekainid był stosowany u części pacjentów z osobniczo zmienną poprawą [3].

W takim kontekście, przy braku jednoznacznych wytycznych dotyczących wyboru optymalnego sposobu leczenia złożonych zaburzeń rytmu serca u chorych z ATS, decyzja o wszczęciu ICD w ATS jest rzeczywiście trudna i w naszym przekonaniu powinna być podejmowana indywidualnie, przy uwzględnieniu wielu czynników, z akceptacją proponowanego leczenia przez samego pacjenta. Za sugerowane, poprzez analogię do innych chorób elektrycznych serca, czynniki ryzyka SCD uważa się występowanie omdleń, szybkich i objawowych częstoskurczów komorowych oraz płęć żeńską. Potencjalne zagrożenie SCD, zakaz stosowania leków wydłużających odstęp QT, argumenty za i przeciw zastosowaniu elektroterapii zostały szczegółowo przedstawione opisanej chorej, która pozostaje pod naszą opieką bez wszczepionego ICD.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Bienias P, Kostera-Pruszczyk A, Bieganowska K et al. Should a cardioverter-defibrillator be implanted in an Andersen-Tawil syndrome patient with severe ventricular arrhythmias and syncope? *Kardiologia Polska*, 2014; 72: 755.
2. Nguyen HL, Pieper GH, Wilders R. Andersen-Tawil syndrome: clinical and molecular aspects. *Int J Cardiol*, 2013; 170: 1–16.
3. Kostera-Pruszczyk A, Potulska-Chromik A, Pruszczyk P et al. Andersen-Tawil syndrome: Report of three novel mutations and high risk of symptomatic cardiac involvement. *Muscle Nerve*, 2011; doi:10.1002/mus.24293.
4. Airey K, Ethridge S, Tawil R et al. Resuscitated sudden cardiac death in Andersen Tawil Syndrome. *Heart Rhythm*, 2009; 6: 1814–1817.
5. Limberg MM, Zumhagen S, Netter MF et al. Non dominant-negative KCNJ2 gene mutations leading to Andersen-Tawil syndrome with an isolated cardiac phenotype. *Basic Res Cardiol*, 2013; 108: 353.
6. Zhang L, Benson DW, Tristani-Firouzi M et al. Electrocardiographic features in Andersen-Tawil syndrome patients with KCNJ2 mutations: characteristic T-U-wave patterns predict the KCNJ2 genotype. *Circulation*, 2005; 111: 2720–2726.
7. Sansone V, Tawil R. Management and treatment of Andersen-Tawil syndrome (ATS). *Neurotherapeutics*, 2007; 4: 233–237.
8. Fernlund E, Lundin C, Hertervig E et al. Novel mutation in the KCNJ2 gene is associated with a malignant arrhythmic phenotype of Andersen-Tawil syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2013; 18: 471–478.
9. Delannoy E1, Sacher F, Maury P et al. Cardiac characteristics and long-term outcome in Andersen-Tawil syndrome patients related to KCNJ2 mutation. *Europace*, 2013; 15: 1805–1811.

Piotr Bienias¹, Anna Kostera-Pruszczyk², Katarzyna Bieganowska³, Maria Miszczak-Knecht³, Piotr Pruszczyk¹

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Warszawie

²Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Warszawie

³Klinika Kardiologii, Instytut „Pomnik — Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

V KONFERENCJA NAUKOWA — EKG W CZERWIEC, DZIŚ I JUTRO

„V Konferencja Naukowa — EKG w czerwcu, dziś i jutro” odbędzie się

29 listopada 2014 roku w godzinach 9.00–15.00

w Auli 1000 Centrum Dydaktycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

(ul. Pomorska 251).

Organizatorem jest Katedra Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Do udziału zapraszamy lekarzy kardiologów, pielęgniarki, techników i ratowników medycznych, a także studentów zainteresowanych problematyką elektrokardiologii.

Obowiązuje rejestracja za pomocą formularza elektronicznego dostępnego na stronie:

www.ekg.umed.pl