

**Marek Kochmański<sup>1, 2</sup>, Przemysław Chmielewski<sup>1</sup>**<sup>1</sup> Zakład Fizjologii i Patofizjologii

Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa

Wydział Nauk o Zdrowiu Akademii Świętokrzyskiej w Kielcach

Kierownik Zakładu: dr hab. n. med. Marek Kochmański

<sup>2</sup> Klinika Kardiologii Zachowawczej

Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marek Kochmański

**CHOROBY SERCA Z ZABURZENIAMI FUNKCJI KANAŁÓW  
JONOWYCH – NOWA GRUPA KARDIOMIOPATII****STRESZCZENIE**

W nowej klasyfikacji kardiomiopatii, opartej w znacznej mierze na osiągnięciach w poznawaniu ich genetycznego i molekularnego podłoża, po raz pierwszy wyodrębniono grupę chorób serca uwarunkowanych zaburzeniami funkcji kanałów jonowych. Najczęstszą i najlepiej poznaną spośród nich jest zespół wydłużonego odstępu QT. Rzadszą i budzącą wiele kontrowersji jednostką jest zespół Brugadów, wiązany z bardzo wysokim ryzykiem nagłego zgonu. Pozostałe należące tu choroby, choć jeszcze rzadsze, mogą również wiązać się z poważnym rokowaniem. Rozpowszechnianie wiedzy na ich temat może pozwolić na ich wcześniejsze wykrywanie i wdrażanie postępowania zapobiegającego nagłym zgonom sercowym.

**Słowa kluczowe:** kardiomiopatie, „kanałopatie”, zespół wydłużonego odstępu QT, zespół Brugadów, nagły zgon sercowy.

**ABSTRACT**

In the new classification of cardiomyopathies, based to a significant extent on the progress in understanding of the underlying molecular and genetic mechanisms, a group of heart disorders caused by ion channel dysfunction has been constituted. The most frequent and best known of them is the long QT syndrome. Less common and more controversial is Brugada syndrome, associated with a high risk of sudden cardiac death. The other entities, though even rarer, may also be connected with a poor prognosis. The more common the knowledge on them is, the bigger is the chance to recognize them early and to prevent sudden cardiac deaths.

**Key words:** cardiomyopathies, „channelopathies”, LQTS, Brugada syndrome, SCD.

**WPROWADZENIE**

W wydaniu „Circulation” z kwietnia 2006 r. ukazały się nowe wytyczne American Heart Association dotyczące klasyfikacji kardiomiopatii. Konieczność ich opracowa-

nia wynikała z postępu wiedzy na temat tej grupy schorzeń, a zwłaszcza znaczenia molekularnych i genetycznych mechanizmów je warunkujących [1-3].

Nowa definicja mówi, że kardiomiopatie to różnorodna grupa chorób mięśnia sercowego, przebiegających z zaburzeniami mechanicznymi lub elektrycznymi, które zwykle manifestują się przerostem lub powiększeniem komór, spowodowane są różnymi przyczynami i często mają podłoże genetyczne. Nowa klasyfikacja wyodrębniła m.in. kardiomiopatie pierwotne, uwarunkowane genetycznie, a wśród nich kategorię chorób z zaburzeniami funkcji kanałów jonowych, nazywanych potocznie kanałopatiami. Jest to największa innowacja wprowadzona do klasyfikacji przez grono ekspertów, jako że w chorobach należących do tej kategorii nie stwierdza się cech strukturalnej patologii mięśnia sercowego. U ich podłoża leżą mutacje w genach kodujących kanały jonowe, co prowadzi do zagrożenia złośliwymi arytmiami komorowymi i nagłą śmiercią sercową. Należy tu kilka jednostek chorobowych; wspólnym ich mianownikiem jest związek z dużym ryzykiem nagłego zgonu u młodych i zdrowych osób.

#### ZESPÓŁ WYDŁUŻONEGO ODSZTĘPU QT

Najczęstszą i najlepiej poznaną kanałopatią jest zespół wydłużonego odstępu QT (long QT syndrome – LQTS).

Zidentyfikowane dotychczas liczne mutacje (ponad 250) w 8 białkach kodujących kanały jonowe stały się podstawą do wyróżnienia 8 typów LQTS (w tym 3 głównych) [4]. U 30-50% pacjentów z LQTS do tej pory nie udało się wykryć odpowiedzialnej za chorobę mutacji (tabela 1).

Tabela 1. Podział LQTS

Typ	Kanał jonowy	Gen	Częstość występowania (w %)
LQTS 1	IKs	KCNQ1	43
LQTS 2	IKr	HERG	45
LQTS 3	INa	SCN5A	7
LQTS 4	Na/Ca	ANK2	rzadko
LQTS 5	IKs	KCNE1	3
LQTS 6	IKr	KCNE2	2
LQTS 7	IK1	KCNJ2	rzadko
LQTS 8	ICa	CACNA1C	rzadko

Dawniej w obrębie LQTS wyróżniano dwa zespoły: bardzo rzadki – dziedziczny autosomalnie recesywnie – zespół Jervella i Lange-Nielsena, w którym współistnieje wrodzona głuchota, oraz częstszy zespół Romano-Warda, dziedziczny autosomalnie dominująco. Obecnie wiadomo, że u podłoża pierwszego z nich leżą mutacje typu

LQTS 1 lub LQTS 5 w układzie homozygotycznym, w drugim przypadku mamy do czynienia z pojedynczą mutacją (w układzie heterozygotycznym) w obrębie któregoś z genów LQTS. U 8% pacjentów stwierdza się dwie lub więcej mutacji w różnych genach LQTS, co wiąże się z gorszym rokowaniem [5].

Do oceny odstępu QT stosuje się powszechnie wzór Bazzeta ( $QTc = QT/\sqrt{RR}$ ) i przyjmuje, że wartości prawidłowe mieszczą się  $< 440$  ms dla mężczyzn i  $< 460$  ms dla kobiet. Rozpoznanie zespołu wydłużonego odstępu QT nie budzi wątpliwości, jeżeli w zapisie EKG możemy stwierdzić wyraźne wydłużenie odstępu QT, a w wywiadzie obecne są omdlenia czy epizody spontanicznego, wielokształtnego częstoskurczu komorowego. W wielu przypadkach diagnoza nie jest jednak pewna ze względu na zmienną w czasie długość QT oraz w większości bezobjawowy przebieg. Kliniczne prawdopodobieństwo choroby możemy wówczas oszacować dzięki specjalnemu systemowi punktowemu, oceniającemu cechy elektrokardiograficzne oraz kliniczne, w tym dane z wywiadu rodzinnego [6] (tabela 2).

Tabela 2. Kryteria dla rozpoznania LQTS wg Schwartza

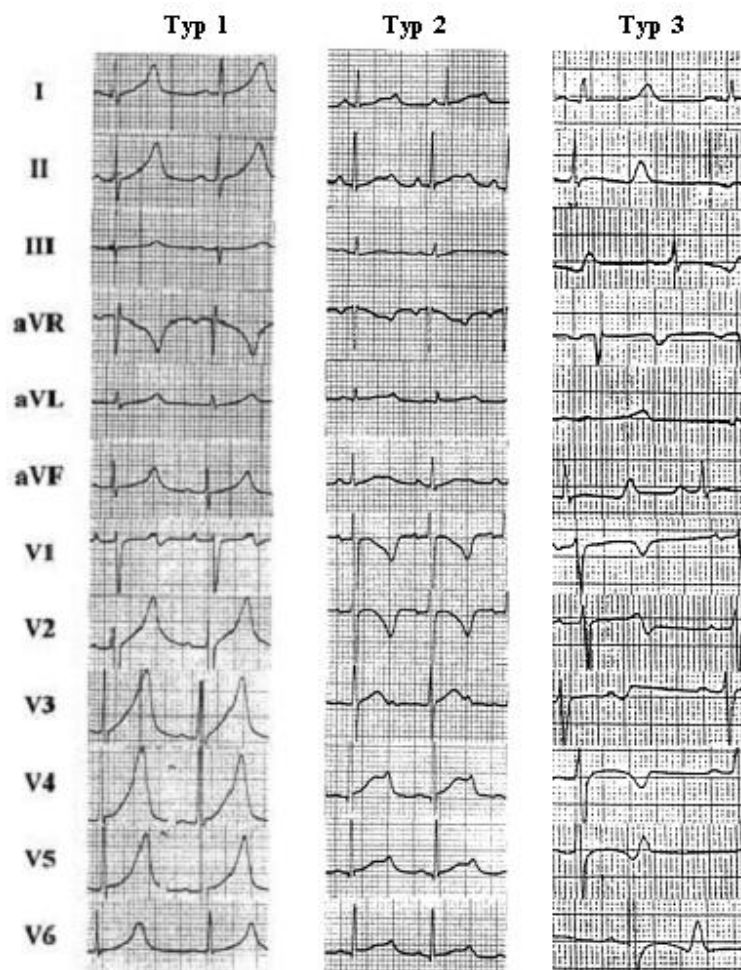
Cechy elektrokardiograficzne i kliniczne	Punkty*
QTc > 480 ms	3
QTc 460-480 ms	2
QTc > 450 ms (dla mężczyzn)	1
Torsade de pointes w wywiadzie	2
T wave alternans	1
Zazębianie na załamku T w $\geq 3$ odpr.	1
Wolna czynność serca	0,5
Utraty przytomności związane z wysiłkiem	2
Utraty przytomności bez związku z wysiłkiem	1
Wrodzona głuchota	0,5
LQTS w wywiadzie rodzinnym	1
Nagły zgon w rodzinie przed 30 r.ż.	0,5

\*Suma punktów oznacza:  $\geq 4$  – duże prawdopodobieństwo LQTS, 2-3 – pośrednie, 0-1 – małe

Odmienne mutacje, odpowiadające za wystąpienie LQTS, przekładają się na różnice w przebiegu klinicznym [7]. Typowe dla LQTS 1 jest występowanie groźnych zdarzeń arytmicznych w czasie wysiłku fizycznego, a zwłaszcza w trakcie pływania. W LQTS 2 pojawiają się one równie często w czasie wysiłku jak i w spoczynku, a charakterystyczne jest ich wyzwalanie przez bodźce dźwiękowe, np. dzwonek budzika czy telefonu. Do większości groźnych komorowych zaburzeń rytmu w przebiegu LQTS 3 dochodzi natomiast w czasie snu, a związane z tym opóźnienie pomocy jest być może jednym z czynników odpowiedzialnych za wyższe niż w innych postaciach LQTS ryzyko zgonu.

Odmienne w poszczególnych postaciach są również wzorce elektrokardiograficzne: załamek T w LQTS 1 jest wydłużony i wyższy, o szerokiej podstawie; w LQTS 2 jest on zwykle dwubitny, zazębiony; w LQTS 3 załamek ten jest natomiast wąski, spiczasty i znacznie oddalony od końca zespołów komorowych. Przykładowe zapisy EKG przedstawiono na ryc. 1.

Należy jednak pamiętać, że ani cechy elektrokardiograficzne, ani różnice w przebiegu klinicznym nie są patognomoniczne dla poszczególnych postaci LQTS i nie powinny skłaniać do odstąpienia od badań genetycznych, które są konieczne u pacjentów z wrodzonym wydłużeniem QT i w ich rodzinach. Pozwalają one na dokładniejszą stratyfikację ryzyka i skuteczniejsze leczenie osób zagrożonych. Wymienione różnice mogą natomiast sugerować, od mutacji w których genach należy rozpocząć poszukiwanie.



Ryc. 1. Zapisy EKG w najczęstszych typach wrodzonego LQTS

Przebieg kliniczny LQTS jest różny ze względu na zmienną penetrację odpowiedzialnych za niego genów, a także obecność innych czynników modyfikujących, jak: wiek, płeć, różne czynniki genetyczne czy środowiskowe. Początek torsade de pointes jest najczęściej zależny od stymulacji adrenergicznej, jak: stres, wysiłek fizyczny, lęk, ale większość epizodów to incydenty samoograniczające się. Do uznanych czynników ryzyka nagłego zgonu należą: NZK w przeszłości, nawracające utraty przytomności, względna bradykardia, wrodzona głuchota, typ 3 LQTS, płeć żeńska, QTc > 600 ms, rodzinny wywiad nagłych zgonów w młodym wieku oraz nieskuteczność farmakoterapii. Stwierdzone obecnie podwyższone ryzyko zgonu u pacjentów z typem LQTS 3 wynika z najmniejszej skuteczności stosowanego leczenia farmakologicznego. Przed wprowadzeniem do leczenia beta-adrenolityków to LQTS 1 i 2, a nie LQTS 3 wiązały się z większą częstością groźnych incydentów arytmicznych.

Analizowane dane z rejestrów wskazują, że warto wyodrębnić następujące grupy chorych:

- wysokiego ryzyka (ze śmiertelnością sięgającą 14% w ciągu 5 lat), obejmującą osoby z przebyłym nagłym zatrzymaniem krążenia lub udokumentowanymi w EKG epizodami torsade de pointes,
- pośredniego ryzyka (ze śmiertelnością na poziomie 3% w ciągu 5 lat), obejmującą osoby z nawracającymi omdleniami (pomimo leczenia beta-adrenolitykami) oraz osoby z QTc powyżej 500 ms,
- małego ryzyka (ze śmiertelnością ok. 0,5% w ciągu 5 lat), którym obciążeni są chorzy bez wcześniejszych omdleń i z QTc poniżej 500 ms.

Celem leczenia jest zapobieganie nagłym zgonom sercowym [8]. Podstawowe znaczenie ma nie zażywanie leków wydłużających odstęp QT oraz unikanie dużych wysiłków fizycznych. Istotne zmniejszenie ryzyka nagłego zgonu osiąga się w LQTS 1 i 2 dzięki zastosowaniu beta-adrenolityków, przy czym efekt ten jest szczególnie wyraźny w LQTS 1. Uzupełniające znaczenie ma stała stymulacja serca i chirurgiczna denerwacja współczulna. Lekami z wyboru w LQTS 3 są antagoniści kanałów sodowych z grupy Ib. U osób zagrożonych wysokim ryzykiem zgonu, zwłaszcza tych po incydencie zatrzymania krążenia, należy implantować kardiowerter-defibrylator. Istnieją też pojedyncze doniesienia na temat skuteczności ablacji ognisk arytmicznych, które wyzwały napady częstoskurczów komorowych.

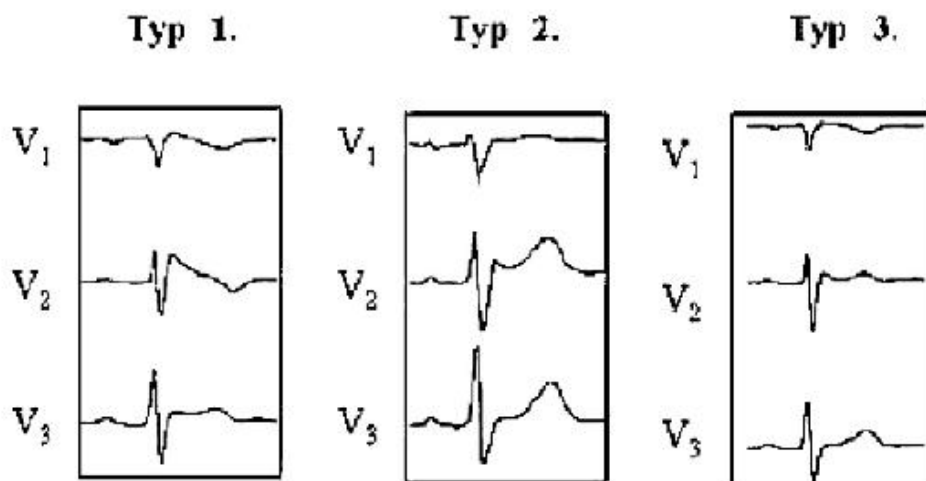
## ZESPÓŁ BRUGADÓW

Słabiej poznana i wciąż budząca wiele kontrowersji jednostką chorobową jest zespół Brugadów (Brugada syndrome – BS). Jest to schorzenie rzadkie (ok. 1:5000), ale charakteryzujące się wysoką śmiertelnością (nawet 10% rocznie). Dziedziczny się autosomalnie dominująco, ze słabą penetracją. Zgony występują najczęściej w 3. i 4. dekadzie życia u cieszących się dotychczas pełnią zdrowia mężczyzn [9].

W ok. 25% przypadków mutacja dotyczy genu kodującego podjednostkę  $\alpha$  kanału sodowego SCN5A – tego samego, co w 3 typie LQTS, a więc w postaci LQTS o najgorszym rokowaniu, z tym, że w zespole Brugada dochodzi do osłabienia funkcji tego genu, a w LQTS 3 do jej wzmocnienia. Podobny wpływ na czynność kanałów sodowych, jak mutacja w BS, mają leki antyarytmiczne klasy Ic – stąd ich przydatność w diagnostyce przypadków o niepewnym rozpoznaniu. Geny, których mutacje odpowiadają za pozostałe 75% przypadków BS, nie są znane. U 15% pacjentów zespół Brugada jest wynikiem mutacji spontanicznej, a nie dziedziczenia od przodków [5, 10].

W zapisie elektrokardiograficznym charakterystyczny jest obraz rzekomego bloku prawej odnogi (rzekomego, gdyż załamek r' nie powstaje w wyniku zaburzeń przewodzenia w obrębie prawej odnogi pęczka Hisa, lecz wczesnej repolaryzacji mięśnia komór) z uniesieniem odcinka ST w odprowadzeniach  $V_{1-3}$ . W zależności od kształtu odcinka ST w tych odprowadzeniach wyróżnia się 3 typy BS. W typie 1 odcinek ST jest wypukły, uniesiony  $> 2$  mm, a załamek T ujemny; w typie 2 uniesienie ST ma kształt wklęsły, wynosi co najmniej 1 mm, a załamek T jest dodatni lub dwufazowy; w typie 3 odcinek ST jest głęboko wklęsły, uniesiony  $< 1$  mm, a załamek T dodatni. Poszczególne typy zapisów EKG przedstawiono na ryc. 2.

Uniesienie odcinka ST typu 2 lub 3 nie jest diagnostyczne dla zespołu Brugada. Dlatego w tych przypadkach, a także kiedy zmiany elektrokardiograficzne są nieobecne (gdyż występują tylko okresowo) lub niejednoznaczne, zastosowanie znajduje test farmakologiczny. 10-minutowy wlew dożylny ajmaliny w dawce 1 mg/kg lub flekainidu w dawce 2 mg/kg (w Polsce, ze względu na ich małą dostępność podawany bywa też propafenon w dawce 2 mg/kg) pozwala na ujawnienie charakterystycznego wzorca elektrokardiograficznego. Rejestrację EKG w jego trakcie należy prowadzić nie tylko w odprowadzeniach  $V_{1-3}$ , ale także odprowadzeniach umieszczonych o 1-2 międzyżebra wyżej, gdyż właśnie tam często ujawniają się typowe zmiany repolaryzacyjne.



Ryc. 2. Obraz EKG w zespole Brugada

Rozpoznanie zespołu Brugadów można postawić, kiedy stwierdzi się wypukłe uniesienie odcinka ST typu 1 w co najmniej 2 prawych odprowadzeniach przedsercowych, samoistne lub po podaniu antagonisty kanału sodowego, oraz współwystępowanie jednego spośród poniżej wymienionych, dodatkowych czynników: przebytego migotania komór lub polimorficznego częstoskurczu komorowego, nagłego zgonu sercowego w rodzinie przed 45. r.ż., obecności typowego uniesienia ST typu 1 u członków rodziny, VT indukowalnego w czasie programowanej stymulacji komór lub występowania utrat przytomności. Wspomnieć należy, że donoszono też o charakterystycznych dla BS zmianach, obecnych wyłącznie w odprowadzeniach z nadciężnicy dolnej czy w lewych odprowadzeniach przedsercowych, u osobników z pełną manifestacją kliniczną zespołu.

W przebiegu zespołu Brugadów mogą występować szybkie polimorficzne częstoskurcze komorowe, prowadzące do zatrzymania krążenia i zgonu sercowego. Dochodzi do nich najczęściej w czasie snu. Okresem zwiększonego ryzyka są choroby przebiegające z wysoką gorączką.

Nie wykazano, aby czynnikami ryzyka nagłego zgonu były stopień uniesienia odcinka ST w EKG czy obciążenia genetyczne (wywiad rodzinny). Sprzeczne są też dane na temat wartości predykcyjnej migotania komór indukowanego w czasie badania elektrofizjologicznego.

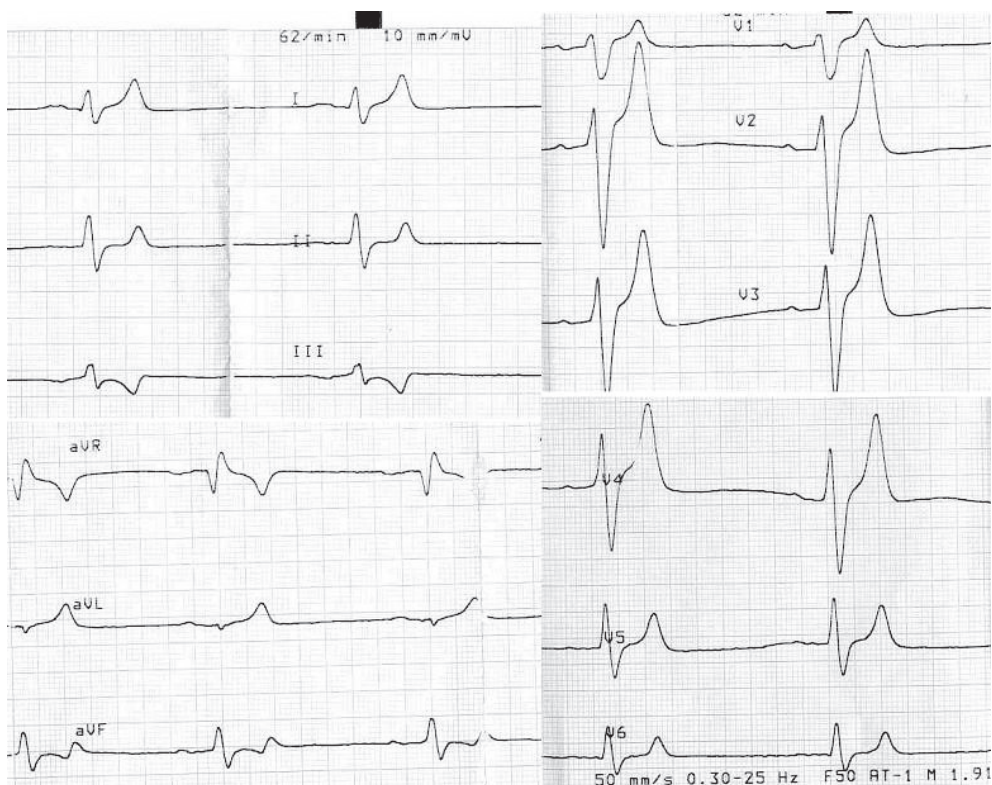
Do grupy najwyższego ryzyka należą pacjenci z przebyłym zatrzymaniem krążenia lub utrwalonym polimorficznym częstoskurczem komorowym – w badaniach obserwacyjnych po wszczepieniu ICD, aż u 85% spośród nich dochodzi do adekwatnego wyładowania w ciągu 5 lat. Pośrednim ryzykiem obciążone są osoby z samoistnymi zmianami typu 1 w EKG oraz z omdleniami w wywiadzie (bez względu na płeć), a także mężczyźni bez objawów – w tej grupie do interwencji ICD dochodzi w 50% przypadków. Stosunkowo najlepsze rokowanie mają kobiety bez objawów (także z samoistnymi zmianami w EKG) lub chorzy z typowym obrazem EKG wyłącznie po prowokacji farmakologicznej, ale i u nich ryzyko adekwatnego wyładowania w ciągu 5 lat wynosi ok. 20%. Z drugiej strony pojawiło się też doniesienie o kilkuletniej obserwacji (śr. 40 miesięcy) grupy 123 bezobjawowych osób z uniesieniem ST typu 1, w której doszło do zaledwie jednego incydentu arytmicznego [11].

Pomimo przesłanek dotyczących skuteczności chinidyny w zapobieganiu groźnej arytmii komorowej w BS (pod jej wpływem może dojść do normalizacji zapisu EKG, skutecznego zapobieżenia VF w stymulacji komór; korzystny wpływ sugerują też nieliczne dane obserwacyjne grupy pacjentów z ICD), jedynym leczeniem o udokumentowanej skuteczności jest wszczepienie kardiowertera-defibrylatora. Powinni go otrzymać wszyscy pacjenci po przebyłym NZK, a także z omdleniami czy obciążającym wywiadem rodzinnym. Nieliczne doniesienia informują też o skuteczności ablacji patologicznych włókien Purkiniego.

**RZADZIEJ WYSTĘPUJĄCE KANAŁOPATIE**

Zespół krótkiego QT (short QT syndrome – SQTS) jest opisywaną od zaledwie kilku lat i słabo poznaną jednostką chorobową. Nie określono dotychczas jednoznacznie punktu odcięcia dla rozpoznania krótkiego QT, najczęściej podawana jest wartość  $QTc < 330$  ms. Według obecnego stanu wiedzy, na podłożu SQTS może dochodzić do arytmii komorowych i nagłych zgonów sercowych, zwłaszcza w młodym wieku (część przypadków nagłej śmierci noworodków można wiązać z tym zespołem), częstsze jest też występowanie migotania przedsionków (ryc. 3). Lekiem mogącym wykazywać korzystne działanie ze względu na wydłużanie QT jest chinidyna [12].

Rodzinny wielokształtny częstoskurcz komorowy zależny od katecholamin (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia – CPVT), to choroba dziedziczna dominująco lub recesywnie, charakteryzująca się napadowymi częstoskurczami komorowymi, występującymi w odpowiedzi na wysiłek fizyczny, oraz nieuszkodzonym strukturalnie sercem. Wiąże się ją z mutacją genów kodujących białka biorące udział w wewnątrzkomórkowym metabolizmie wapnia. Do czynników ryzyka nagłego zgonu należą: przebyte migotanie komór, nagłe zgony sercowe w rodzinie, obecność obja-



Ryc. 3. EKG w zespole krótkiego QT



wów w wieku dziecięcym oraz omdlenia. Lekami skutecznymi w zapobieganiu groźnej arytmii są beta-adrenolityki. Pomimo to w tym zespole ze względu na wysoką częstość zgonów, zaleca się wszczepianie ICD, zwłaszcza u osób po przebytych NZK, ale także w przypadku dodatniego wywiadu rodzinnego czy objawów w wieku dziecięcym.

## PODSUMOWANIE

Choroby serca wynikające z zaburzeń funkcji kanałów jonowych występują rzadko, ale ze względu na złe rokowanie w grupie pacjentów dotkniętych nimi, a skądinąd zdrowych osób, wymagają upowszechnienia osiągniętej na ich temat wiedzy. Być może przyczyni się do tego umieszczenie ich w najnowszych wytycznych AHA w grupie kardiomiopatii.

## PIŚMIENICTWO

- [1] Maron B. J., Towbin A. J., Thiene G. et al. on behalf of Council Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee, Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention of American Heart Association: Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies. *Circulation* 2006; 113: 1807-1816.
- [2] Richardson P., Mc Kenna W., Bristow M. et al.: Report of the 1995 World Health Organisation/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841-842.
- [3] Marchel M.: Współczesna definicja i klasyfikacja kardiomiopatii. Komentarz do zaleceń American Heart Association z 2006 r. *Kardiologia po Dyplomie* 2006; 5: 103-106.
- [4] Chi-Keong C., Ene-Choo T.: Congenital long QT syndromes: clinical features, molecular genetics and genetic testing. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2006; 6: 365-374.
- [5] Goldenberg I., Moss A. J., Zareba W. et al.: Nagły zgon sercowy u osób bez strukturalnej choroby serca – aktualizacja wiedzy o zespole wydłużonego QT i zespole Brugada. *Kardiologia po Dyplomie* 2006; 5: 52-62; przedruk za: *Current Cardiology Reports* 2005; 7: 349-356.
- [6] Schwartz P. J., Moss A. J., Vincent G. M. et al.: Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993; 88: 782-784.
- [7] Koźluk E., Kiliszek M., Małek Ł. et al.: Arytmie uwarunkowane genetycznie. Cz. 1. Ablacja podłoża wyzwalającego wyładowania ICD migotania przedsionków z użyciem ICE w zespole wydłużonego QT. *Kardiologia po Dyplomie* 2006; 5: 57-68.
- [8] Zipes D. P., Camm A. J., Borggrefe M. et al.: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death – executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force and the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2099-2140.
- [9] Koźluk E., Małek Ł., Kiliszek M. et al. : Arytmie uwarunkowane genetycznie. Cz. 2. Ludzkie dramaty w labiryncie kanałów jonowych. *Kardiologia po Dyplomie* 2006; 5: 68-73.
- [10] Shimizu W.: The Brugada Syndrome – an update. *Internal Medicine* 2005; 44: 1224-1231.
- [11] Eckardt L. et al.: Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation* 2005; 111: 257-263.
- [12] Brugada R. et al.: Short QT Syndrome. *CMAJ* 2005; 173: 1349-1354.