Narodowy Instytut Kardiologii
Stefana kardynała Wyszyńskiego
Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie
Klinika Choroby Wieńcowej i Rehabilitacji Kardiologicznej

Streszczenie rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

Ocena zmian strukturalnych i czynnościowych w sercu oraz wybranych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z ostrą porfirią przerywaną

lek. Krzysztof Jaworski

promotor: **prof. dr hab. n. med. Rafał Dąbrowski**
promotor pomocniczy: **dr n. techn. Ilona Kowalik**

Warszawa 2023

Wstęp

Porfirie stanowią niejednorodną grupę chorób metabolicznych wynikających z zaburzeń syntezy hemu. Ostra porfiria przerywana (AIP – ang. *acute intermittent porphyria*) jest najczęstszą ostrą porfirią wątrobową w Polsce. U jej podłoża leżą mutacje w genie kodującym syntazę hydroksymetylobilanu, trzeci enzym w szlaku syntezy hemu. Przebieg kliniczny choroby może być bardzo zróżnicowany. Około 90% nosicieli mutacji w genie HMBS nie wykazuje przez całe życie żadnych objawów związanych z porfirią. Z drugiej strony część pacjentów cierpi na nawracające zaostrzenia wymagające pilnego leczenia i prowadzące do powikłań narządowych. Do najczęstszych objawów AIP należą: bóle brzucha, nudności, wymioty, niedowłady mięśni oraz zaburzenia psychiczne. Mogą im towarzyszyć tachykardia i podwyższone ciśnienie tętnicze. W rzadkich przypadkach AIP może prowadzić do zgonu na skutek porażenia mięśni oddechowych lub zaburzeń rytmu serca. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji, kiedy choroba nie została odpowiednio wcześnie rozpoznana lub stosowane były przeciwwskazane leki.

Dotychczasowe wyniki badań nie pozwalają na określenie w sposób jednoznaczny zmian w układzie sercowo-naczyniowym u osób z AIP. W piśmiennictwie spotykane są głównie opisy przypadków oraz nieliczne badania przeprowadzone na grupach o małej liczebności pacjentów. Do powikłań ostrych porfirii w doniesieniach kazuistycznych należały: zawały mięśnia sercowego, kardiomiopatie, zespół takotsubo, a także zwapnienia osierdzia. W badaniach autopsyjnych obserwowano ogniska martwicy miokardium. W jedynej pracy oceniającej funkcję skurczową lewej komory stwierdzono istotnie statystycznie mniejszą frakcję wyrzutową u osób z AIP w porównaniu do grupy kontrolnej. Autorzy zastosowali nierekomendowaną obecnie metodę Teichholza, a wszyscy chorzy byli w okresie remisji. W innej publikacji przedstawiono trzy przypadki pacjentów z zaostrzeniem AIP, u których obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) poprawiła się w trakcie leczenia argininianem hemu.

Niektórzy badacze donosili o wydłużeniu odstępu QT w przebiegu AIP, ale dane na ten temat są ograniczone i sprzeczne. Predyspozycja do zaburzeń rytmu serca w AIP nie została dotychczas zbadana przy pomocy monitorowania EKG metodą Holtera.

Według wiedzy autora prezentowanej pracy nie przeprowadzono do tej pory badań porównujących stężenia troponiny, N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) ani funkcję rozkurczową lewej komory serca w populacji pacjentów

z AIP i w grupach kontrolnych. Nie dokonano również oceny funkcji skurczowej lewej komory z wykorzystaniem zalecanych aktualnie zaawansowanych technik echokardiografii.

Patomechanizm ewentualnych zmian w układzie krążenia w przebiegu AIP także pozostaje niejasny. Istnieją przesłanki, że wpływ mogą wywierać: toksyczne działanie kwasu delta-aminolewulinowego (ALA), niedobór hemu i/lub uszkodzenie autonomicznego układu nerwowego. Hipotezy te wymagają jednak potwierdzenia w badaniach naukowych.

Cele

Celem pracy była ocena zmian strukturalnych i czynnościowych w sercu oraz częstości występowania wybranych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z AIP.

Cele szczegółowe:

- porównanie morfologii serca oraz funkcji skurczowej i rozkurczowej mięśnia sercowego w okresach zaostrzeń i remisji AIP;
- ocena stężeń biomarkerów uszkodzenia mięśnia sercowego (troponin) i niewydolności serca (NT-proBNP) w czasie zaostrzeń i remisji AIP;
- ocena częstości występowania zaburzeń rytmu serca oraz odchyleń w badaniu elektrokardiograficznym (cech przerostu lewej komory, zaburzeń depolaryzacji i repolaryzacji, w tym odstępów QT, QTc) u osób z AIP;
- analiza dobowego profilu ciśnienia tętniczego w czasie zaostrzeń oraz podczas remisji AIP;
- ocena wybranych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak nikotynizm, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej i węglowodanowej, upośledzenie funkcji nerek u osób z AIP;
- ocena potencjalnych zależności pomiędzy przebiegiem klinicznym AIP oraz stężeniami prekursorów hemu w moczu a patologicznymi zmianami w układzie sercowo-naczyniowym.

Materiał i metodyka

Badanie było realizowane w ramach pracy statutowej (nr 2.39/VII/18) w Narodowym Instytucie Kardiologii oraz Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie w okresie

od kwietnia 2019 roku do marca 2023 roku. Uzyskano zgodę Terenowej Komisji Bioetycznej przy Narodowym Instytucie Kardiologii (nr IK-NPIA-0021-47/1711/18).

Badanie miało charakter kliniczno-kontrolny z obserwacją prospektywną części chorych. Grupę badaną stanowili pacjenci z jawną postacią AIP w wieku 18-65 lat (kobiety i mężczyźni), a grupę kontrolną – osoby z populacji ogólnej dobrane pod względem wieku, płci oraz wskaźnika masy ciała (BMI).

Kryteria włączenia:

- ostra porfiria przerywana rozpoznana na podstawie oznaczenia stężeń porfobilinogenu (PBG) oraz ALA w moczu i/lub badań genetycznych;
- co najmniej jedno zaostrzenie AIP wymagające hospitalizacji.

Kryteria wyłączenia: przebyty zawał serca, niewydolność serca o ustalonej (innej niż porfiria) etiologii, ciężkie wady zastawek serca, wady wrodzone serca, przebyte zapalenie mięśnia sercowego, stan po wszczepieniu układu stymulującego serce, nadczynność lub niedoczynność tarczycy (z wyj. adekwatnego leczenia substytucyjnego), przewlekłe zaawansowane choroby płuc, brak zgody na udział w badaniu.

Wykonywane badania:

1. Badania podmiotowe i przedmiotowe
2. Badania laboratoryjne
   a) oznaczenie morfologii krwi, stężeń w surowicy sodu, potasu, kreatyniny, glukozy, hemoglobiny glikowanej, elementów lipidogramu, troponiny T (hsTnT), izoenzymu MB kinazy kreatynowej (CK-MB mass), NT-proBNP, białka C-reaktywnego (hsCRP), kortyzolu, żelaza, ferrytyny, aktywności aminotransferazy alaninowej
   b) oznaczenie stężeń metanefryny, normetanefryny, 3-metoksytyraminy w osoczu krwi
   c) oznaczenie stężeń ALA i PBG w moczu
3. EKG spoczynkowe
4. 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera
5. 24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego (ABPM)
   a) ocena średnich wartości ciśnienia tętniczego w okresie aktywności, w czasie snu oraz w ciągu całej doby

b) ocena dobowej zmienności ciśnienia tętniczego (obecność nocnego spadku)

6. Badania echokardiograficzne wykonywane wg aktualnych zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego oraz Europejskiej Asocjacji Obrazowania Sercowo-Naczyniowego obejmowały ocenę:

a) wielkości jam serca, grubości ścian oraz masy lewej komory
b) funkcji skurczowej (globalnej, odcinkowej) i rozkurczowej komór serca (metodami tradycyjnymi, z wykorzystaniem technik doplera tkankowego oraz śledzenia markerów akustycznych)
c) zastawek serca (morfologii płatków oraz ew. zwężeń i/lub niedomykalności)
d) płynu w jamie osierdzia.

U pacjentów badanych w trakcie zaostrzeń AIP dokonywano ponownej oceny w remisji choroby.

Wyniki

Do badania włączono łącznie 144 osoby. Ostatecznej analizie poddano 70 pacjentów w fazie remisji AIP i 70 uczestników w grupie kontrolnej. Dwukrotnej oceny (w zaostrzeniu i remisji) dokonano u 36 chorych.

Średni wiek badanych populacji wynosił 39,5 roku (zakres od 18 do 63 lat), kobiety stanowiły 80% obydwu grup. Mediana liczby zaostrzeń AIP w ciągu życia wynosiła 5, a największa ich liczba 276. W porównaniu z grupą kontrolną pacjenci z AIP częściej zgłaszali duszność ($p=0,002$), nadciśnienie tętnicze ($p=0,039$) oraz przyjmowanie leków beta-adrenolitycznych ($p=0,004$).

W okresie zaostrzeń choroby obserwowano istotny wzrost stężeń we krwi NT-proBNP ($p<0,001$), hsCRP ($p=0,030$), metanefryny ($p=0,009$) i normetanefryny ($p<0,001$). Natomiast stężenia sodu i potasu ulegały zmniejszeniu ($p<0,001$). Nie stwierdzono różnic w wartościach stężeń troponiny, CK-MB mass, kortyzolu, kreatyniny ani wskaźnika filtracji kłębuszkowej. Podwyższone stężenia NT-proBNP (>125 pg/ml) były obecne u 69,4% pacjentów w czasie zaostrzeń i 35,7% chorych w okresie remisji AIP. W ostrej fazie AIP stężenia NT-proBNP korelowały ujemnie ze stężeniami sodu, a dodatnio ze stężeniami kortyzolu we krwi. W porównaniu do grupy kontrolnej u pacjentów z AIP stwierdzono wyższe stężenia NT-proBNP ($p<0,001$), troponiny T ($p<0,001$), normetanefryny ($p<0,001$), potasu ($p=0,001$), kreatyniny ($p<0,001$), cholesterolu całkowitego ($p<0,001$) oraz frakcji lipoprotein o wysokiej

gęstości (HDL) (p<0,001). Stężenia PGB i ALA w moczu korelowały dodatnio ze stężeniami cholesterolu HDL i lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) w surowicy krwi.

W czasie zaostrzeń AIP częściej obserwowano obniżenie odcinka ST i/lub patologiczne ujemne załamki T oraz wydłużenie odstępów QT/QTc. Większość zmian ustąpiła w trakcie leczenia choroby podstawowej. Nie stwierdzono istotnych różnic w wynikach badań EKG pomiędzy pacjentami w okresie remisji a grupą kontrolną.

W monitorowaniu EKG metodą Holtera nie zarejestrowano wpływu AIP na zaburzenia rytmu serca ani zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Zaostrzeniom choroby towarzyszył istotny wzrost średnich wartości ciśnienia tętniczego: skurczowego (SBP) o 11,7 mmHg (p<0,001) i rozkurczowego (DBP) o 7 mmHg (p<0,001). U 75% osób spełniały one kryteria diagnostyczne dla rozpoznania nadciśnienia tętniczego. Stwierdzono korelacje pomiędzy zmianami wartości ciśnienia tętniczego i stężeń normetanefryny w osoczu. Wraz z ustąpieniem objawów obserwowano redukcję ciśnienia tętniczego, ale było ono istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej (p=0,009 dla SBP, p=0,009 dla DBP). Przewlekłe nadciśnienie tętnicze rozpoznano u 42 (60%) pacjentów z AIP i u 23 (32,9%) osób z grupy kontrolnej. Niezależnymi czynnikami związanymi z występowaniem nadciśnienia tętniczego były wzrost BMI i dodatni wywiad w kierunku niedowładów mięśni. Grupy różniły się także dobowym profilem ciśnienia tętniczego, z mniejszym odsetkiem osób o prawidłowym spadku ciśnienia w godzinach snu wśród chorych z AIP (p<0,001).

Badania echokardiograficzne wykazały u części pacjentów hospitalizowanych z powodu AIP wzrost masy mięśnia lewej komory (p=0,003) oraz względnej grubości ścian (p=0,046). Wartości stężeń sodu w surowicy krwi korelowały ujemnie z tymi zmianami. Funkcja skurczowa lewej komory wyrażona frakcją wyrzutową i prędkością ruchu pierścienia mitralnego w obrazowaniu metodą doplera tkankowego była nieznacznie wyższa w trakcie zaostrzeń AIP. Nie stwierdzono różnic w pozostałych parametrach funkcji skurczowej ani rozkurczowej lewej komory. W porównaniu do grupy kontrolnej chorzy z AIP mieli wyższy wskaźnik masy lewej komory oraz względną grubość ścian (p<0,001). Frakcja wyrzutowa lewej komory, globalne odkształcenie podłużne oraz amplituda ruchu pierścienia mitralnego były niższe u pacjentów z AIP (p<0,001). Różnice dotyczyły również wybranych parametrów funkcji rozkurczowej lewej komory (E', E/e' śr., prędkości propagacji fali wczesnego napływu przez zastawkę mitralną, czasu rozkurczu izowolumetrycznego, wskaźnika objętości lewego przedsionka). Na podstawie objawów klinicznych i obrazu echokardiograficznego u 6 z 70 (8,6%) chorych rozpoznano niewydolność serca z zachowaną LVEF. U 2 pacjentów zdiagnozowano niewydolność serca z łagodnie obniżoną LVEF.

Wnioski

1. W trakcie zaostrzeń ostrej porfirii przerywanej (AIP) dochodzi do wzrostu we krwi stężeń N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) oraz katecholamin. Obniżeniu ulegają natomiast stężenia sodu i potasu. U większości pacjentów poziomy markerów uszkodzenia mięśnia sercowego, takich jak troponina T i CK-MB mass, nie różnią się istotnie pomiędzy okresami zaostrzeń i remisji choroby.

2. Pomimo fazy remisji pacjenci z AIP mają wyższe stężenia troponiny T i NT-proBNP niż populacja bez tej choroby o zbliżonych wartościach BMI i cechach demograficznych.

3. W okresie zaostrzeń AIP u niektórych pacjentów wzrasta grubość ścian oraz masa lewej komory. W większości przypadków funkcja komór serca nie zmienia się istotnie. Ewentualne zaburzenia mogą mieć charakter dynamiczny i ustąpić po leczeniu. Markery niewydolności serca (NT-proBNP) stanowią obiecujące narzędzie do monitorowania stanu chorych.

4. Pacjenci z AIP w porównaniu do osób tej samej płci, o zbliżonym wieku i BMI cechują się częstszym przerostem mięśnia lewej komory oraz gorszą jej funkcją skurczową i rozkurczową.

5. Zaburzenia rytmu serca są rzadko spotykane w AIP. W trakcie zaostrzeń choroby mogą pojawić się nieprawidłowości w zakresie repolaryzacji mięśnia sercowego, w tym wydłużenie odstępów QT/QTc.

6. W porównaniu do populacji o podobnej charakterystyce (wiek, płeć, BMI) pacjenci z AIP mają wyższe wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego, a jego dobowy profil jest częściej zaburzony. W okresie zaostrzeń choroby dochodzi do znacznych wzrostów ciśnienia, prawdopodobnie na skutek wyrzutu katecholamin.

7. U chorych z AIP częściej występują czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, takie jak nadciśnienie tętnicze i zaburzenia funkcji nerek, natomiast różnice w poziomach cholesterolu całkowitego wynikają głównie z wyższych stężeń frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL).

8. Przebieg kliniczny AIP oraz stężenia biochemicznych markerów aktywności choroby wykazują zależności z niektórymi zmianami w układzie sercowo-naczyniowym.

Krzysztof Jerzowski