lek. Agnieszka Sioma
Oddział Kardiomiopatii
Narodowy Instytut Kardiologii w Warszawie

Znaczenie beleczkowania komór serca w kardiomiopatii rozstrzeniowej. Badanie z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego serca.

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: dr hab. n. med. Jacek Grzybowski prof. inst.
Promotor pomocniczy: dr n. med. Łukasz Mazurkiewicz

Warszawa, 2020

STRESZCZENIE

Dotychczasowy stan wiedzy: Kardiomiopatia rozstrzeniowa (DCM) należy do pierwotnych chorób mięśnia sercowego. Występuje z częstością 1 na 2500 osób, głównie młodych. Wśród chorych przeważają mężczyźni. Jest najczęstszą przyczyną kwalifikacji młodych osób do transplantacji serca. Charakteryzuje się powiększeniem LV lub LV i RV oraz upośledzeniem ich kurczliwości przy braku innych przyczyn zwiększonego obciążenia ciśnieniowego lub objętościowego (np. nadciśnienie tętnicze, wada zastawkowa czy choroba tętnic wieńcowych) mających wpływ na czynność skurczową LV lub obu komór. Etiologia i patofizjologia tej choroby pozostają niejasne. U ich podstaw leży apoptoza kardiomiocytów, aktywacja stanu zapalnego oraz rozsiane włóknienie miokardium, które są zapewne odpowiedzialne za występowanie większości patologicznych zmian zachodzących w niewydolnym sercu. DCM dzielimy na postaci rodzinne i nierodzinne. U około 35% pacjentów z DCM występują rozstrzeń i dysfunkcja RV, które są niezależnymi czynnikami rokowniczymi w tej grupie chorych.

Obraz kliniczny i rokowanie w DCM: Dla DCM charakterystyczne są objawy podmiotowe i przedmiotowe lewokomorowej, a także prawokomorowej NS. W diagnostyce obrazowej, obok zapisu EKG czy radiogramu klatki piersiowej, szeroko stosowana jest echokardiografia oraz CMR, uznawany za metodę szczególnie pomocną w diagnostyce kardiomiopatii, w tym DCM, a także dla ilościowej oceny beleczkowania. Pomimo nowoczesnego leczenia (farmakoterapia, zabiegi inwazyjne), rokowanie w DCM jest niepomyślne ze śmiertelnością 5-letnią wynoszącą 20%.

Beleczkowanie w DCM: U osób z DCM, poza rozstrzenią komór i/lub upośledzeniem kurczliwości obserwuje się różnie nasilone beleczkowanie, które w przypadkach skrajnych może przebiegać pod postacią LVNC. Trabekulacja może mieć podłoże genetyczne, wynikać z płodowych nieprawidłowości formowania serca lub rozciągnięcia i rozstrzeni komory. Fenotypowy obraz nadmiernego beleczkowania obserwowany jest w różnych kardiomiopatiach, w tym w DCM, w chorobach nerwowo-mięśniowych czy wrodzonych wadach serca. Pojawia się także u atletów, kobiet w ciąży, osób z przewlekłą niewydolnością nerek, jako wyraz nadmiernego przeciążenia objętościowego i ciśnieniowego. Co więcej, nadmierną trabekulację obserwuje się u 20-30% zdrowej populacji. Diagnostyka beleczkowania opiera się na jakościowej metodzie Petersena oraz

ilościowej Jacquier'a. Dotychczasowe badania nie wykazały, iż ilość beleczkowania LV ma wpływ na rokowanie u chorych z DCM. Jednakże, istnieją przesłanki by twierdzić, iż nie zwiększenie ilości niescalonego miokardium, ale zmniejszenie ilości beleczek jest charakterystyczne dla pacjentów z DCM i zaawansowanymi objawami NS. Wobec różnie populacyjnie nasilonego beleczkowania oraz faktu, iż dysfunkcja RV występuje u około 35% pacjentów z DCM i jest niezależnym czynnikiem rokowniczym w tej grupie chorych, nasuwa się pytanie o kliniczną i prognostyczną rolę beleczkowania zarówno RV i LV w tej grupie pacjentów.

Cele pracy i hipotezy badawcze: Celem pracy była ocena ilości beleczkowania RV i LV u chorych z DCM oraz ich wpływu na charakterystykę kliniczną pacjenta, funkcję serca oraz przeżycie. Założono, że: nasilenie beleczkowania jest większe u chorych z DCM niż u osób zdrowych; nasilenie objawów NS jest większe u chorych z większą ilością beleczek; pacjenci z większą ilością beleczek mają gorsze rokowanie, niż chorzy z mniejszą ilością beleczek.

Metodyka badań: Praca miała charakter retrospektywno-prospektywny. Dotyczyła 99 pacjentów z DCM, którzy w latach 2014-2016 byli hospitalizowani w Oddziale Kardiomiopatii Instytutu Kardiologii w Warszawie i mieli wykonany CMR. Grupę kontrolną stanowiło 20 zdrowych ochotników dobranych pod względem płci i wieku. Kryterium włączenia było idiopatyczne uszkodzenie mięśnia LV z obniżeniem jej frakcji wyrzucania poniżej 45% i powiększenie LV. Frakcja wyrzutowa oraz wymiary komór uzyskane z badania CMR i/lub echokardiograficznego służyły weryfikacji kryteriów włączenia. Choroba wieńcowa wykluczona była na podstawie tomografii komputerowej lub koronarografii. U każdego chorego wykorzystano dane kliniczne uzyskane w czasie hospitalizacji (wiek, płeć, klasa NYHA, ciśnienie tętnicze), 12-odprowadzeniowe EKG, badania laboratoryjne (eGFR, Troponina T, NT-proBNP, CK, sód, potas). Na podstawie CMR obliczono parametry objętościowe, oceniono funkcję i masę mięśnia RV i LV oraz obecność LGE. Dodatkowo, na podstawie obrazów CMR przeprowadzono analizę ilościową trabekulacji sposobem według Jacquier'a. Zmierzono masę warstwy scalonej oraz masę beleczek, które definiowane były, jako nieregularności w konturze komory widoczne w fazie końcoworozkurczowej. Uzyskane wartości beleczkowania przedstawiono, jako procentową część całkowitej masy mięśnia (scalonej i beleczkowej) RV (bRV%) oraz LV (bLV%). Ponadto, zebrano obserwacje odległe w celu rejestracji

poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Okres obserwacji trwał do 10.10.2017r. lub do wystąpienia punktu końcowego, którym był: zgon, OHT, implantacja LVAD, hospitalizacja z powodu NS, zatorowość płucna.

Wyniki: Mediana wieku pacjentów wynosiła 44,21 lat, 72% stanowili mężczyźni. W I i II klasie NS według NYHA było 70% osób, natomiast w III i IV klasie NS według NYHA pozostawało 30% chorych. Poziom Troponiny T średnio wynosił 13,9 ng/l (IR 9,4-24,9), tymczasem przeciętna wartość NT pro-BNP stanowiła 1240 pg/ml (IR 760-1680). Średnia końcoworozkurczowa objętość wynosiła odpowiednio 166,1 ml +/-47,4 dla LV i 96,8 ml +/-30,5 dla RV, podczas gdy średnia LVEF miała wartość 28,6 % +/-8,3, a średnia RVEF stanowiła 39,9 % +/-13,4. Obecność LGE notowano u 62 osób.
Zaobserwowano, iż pacjenci z DCM mieli istotnie więcej beleczek w RV i LV niż grupa zdrowych ochotników ($p<0,01$). Segmenty o największym stopniu beleczkowania zlokalizowane były głównie na poziomie segmentów środkowych i koniuszkowych wolnej ściany RV oraz na poziomie segmentów środkowych i koniuszkowych LV (Tab. 2). U osób z DCM, dla LV średnia masa komory kształtowała się na poziomie 163,7 g +/-44,6, średnia masa beleczek stanowiła 57,2 g +/-23,2, podczas gdy procent beleczek wynosił 25,7 % +/-7,5. Natomiast dla RV wyliczono średnią masę na komory 43,3 g +/-11,4, średnia masa beleczek wynosiła 15 g +/-9,7, procent beleczek stanowił 24,7 % +/-9,6. Grupa badana w zależności od ilości beleczkowania została podzielna na 8 podgrup, po 4 podgrupy zgodnie z kwartylami beleczkowania RV i LV.
Średni czas obserwacji wynosił 27,8 miesięcy +/-17. Podczas tego okresu odnotowano 37 punktów końcowych (2 zgony, 5 OHT, 1 implantację LVAD, 1 zatorowość płucną i 28 hospitalizacji z powodu zaostrzenia NS). U osób z większą ilością beleczkowania RV zaobserwowano mniej punktów końcowych w porównaniu do chorych z większą ilością trabekulacji RV. W grupie A (bRV%≤19,23%) zanotowano 1 zgon i 13 hospitalizacji z powodu zaostrzenia NS, natomiast w grupie B (bRV 19,24-23,68%) stwierdzono 1 zgon, 4 OHT i 7 hospitalizacji z powodu zaostrzenia NS. W grupie C (bRV 23,69-30,33%) wystąpiły: 1 OHT, 1 LVAD, 5 hospitalizacji z powodu zaostrzenia NS i 1 zatorowość płucna. Natomiast w grupie D (bRV≥30,34%) odnotowano jedynie 3 hospitalizacje z powodu zaostrzenia NS. Podobnie, u chorych z większą ilością beleczkowania LV wystąpiło mniej punktów końcowych w porównaniu do osób z mniejszą ilością trabekulacji LV. W grupie A (bLV%<21%) stwierdzono 1 zgon i 10 hospitalizacji z powodu zaostrzenia NS, a w grupie B (bLV 21-25,38%) zanotowano 10 hospitalizacji

z powodu zaostrzenia NS. Podczas gdy, w grupie C (bLV 25,39-29,5%) obserwowano 1 zgon, 1 OHT, 1 LVAD i 4 hospitalizacje z powodu zaostrzenia NS. Natomiast w grupie D (bLV>29,5%) wystąpiły 2 OHT i jedynie 4 hospitalizacje z powodu zaostrzenia NS.
W analizie jednoczynnikowej Cox'a czynnikami związanymi z wystąpieniem punktu końcowego były: LVEF (p=0,01), RVEDVI (p=0,02), NT-proBNP (p=0,02), bRV% (p=0,01) oraz klasa NYHA (p<0,01). Natomiast w analizie wieloczynnikowej jedynym czynnikiem związanym z wystąpieniem złożonego punktu końcowego była klasa NYHA (p<0,01). Na podstawie porównania krzywych ROC stwierdzono, iż klasa NYHA charakteryzuje doskonałą zdolnością predykcyjną dla wystąpienia złożonego punktu końcowego, która była większa niż bLV% [AUC NYHA=0,856(95%CI=0,771-0,919) vs AUC bLV%=0,594 (95%CI=0,491-0,692) DeLongp<0,01]. Co więcej, ilość beleczkowania RV charakteryzowała się istotnie większą zdolnością predykcyjną niż ilość beleczkowania LV, dla wystąpienia złożonego punktu końcowego [AUC bRV%=0,778 (95%CI=0,684-0,856) vs AUC bLV%=0,594 (95%CI-0,491-0,692); DeLong p=0,04]. Natomiast zdolność predykcyjna złożonego punktu końcowego klasy NYHA była podobna do zdolności predykcyjnej bRV% [AUC NYHA=0,856 (95%CI=0,771-0,919) vs AUC bRV%=0,778 (95%CI-0,684-0,856); DeLong p=ns]. Analiza krzywych Kaplana-Meiera wykazała, iż prawdopodobieństwo wystąpienia złożonego punktu końcowego jest istotnie większe u pacjentów z mniejszą ilością beleczek RV (log rank p=0,04). (Rycina 2.)

Wnioski: Zaawansowanie NS było mniejsze u chorych z większym stopniem beleczkowania RV i LV; osoby z większym stopniem beleczkowania RV miały lepsze rokowanie od osób z mniejszym stopniem beleczkowania RV; w analizie wieloczynnikowej, z wystąpieniem złożonego punktu końcowego związek wykazała jedynie klasa NYHA, a jej zdolność predykcyjna była porównywalna ze zdolnością predykcyjną beleczkowania RV.

Słowa kluczowe: kardiomiopatia rozstrzeniowa, prawa komora, lewa komora, beleczkowanie, rezonans magnetyczny serca

Agnieszka Siomia