NARODOWY INSTYTUT KARDIOLOGII
Stefana kardynała Wyszyńskiego
PAŃSTWOWY INSTYTUT BADAWCZY
Oddział Kardiomiopatii

lek. Justyna Anna Szczygieł

Analiza czynników wpływających na rokowanie chorych z kardiomiopatią o profilu restrykcyjnym

Promotor: dr hab. n. med. Jacek Grzybowski, prof. inst.

Warszawa 2021

STRESZCZENIE

Wstęp

Współczesna definicja kardiomiopatii restrykcyjnej zakłada, że grubość mięśnia lewej komory pozostaje prawidłowa lub zwiększa się tylko nieznacznie. W tym ujęciu, amyloidoza serca nie powinna być więc zaliczana do kardiomiopatii restrykcyjnej, ale do kardiomiopatii przerostowej. Jednocześnie amyloidoza łańcuchów lekkich jest najczęstszą przyczyną istotnych zaburzeń funkcji rozkurczowej lewej komory w krajach europejskich. W prezentowanym badaniu przyjęto perspektywę tradycyjnej definicji kardiomiopatii restrykcyjnej, w której zaburzenia funkcji rozkurczowej miały kluczowe znaczenie dla rozpoznania kardiomiopatii restrykcyjnej niezależnie od grubości mięśnia i amyloidoza serca była rozpatrywana jako typowy przykład kardiomiopatii restrykcyjnej. Dla zbiorczego określenia grupy pacjentów włączanych do badania utworzono pojęcie „kardiomiopatia o profilu restrykcyjnym" obejmujące kardiomiopatię restrykcyjną nieamyloidową spełniającą założenia współczesnej definicji oraz amyloidozę serca.

Kardiomiopatia restrykcyjna jest najrzadszym typem kardiomiopatii. Wiedza na temat czynników prognostycznych w tej kardiomiopatii wciąż jest ograniczona. Niedawno potwierdzono przydatność kliniczną GDF15 i sST2 w ocenie pacjentów z amyloidozą łańcuchów lekkich (amyloidozą AL). Nie są dostępne badania nad stężeniami tych biomarkerów kardiologicznych u pacjentów z kardiomiopatią restrykcyjną nieamyloidową.

Cel

Celem badania było poszukiwanie czynników prognostycznych u polskich pacjentów z kardiomiopatią o profilu restrykcyjnym.

Materiał i metody

Wstępną analizą objęto wszystkich pacjentów z kardiomiopatią o profilu restrykcyjnym, którzy byli hospitalizowani w Oddziale Kardiomiopatii NIKard od stycznia 2015 r. do sierpnia 2016 r. Kardiomiopatię o profilu restrykcyjnym rozpoznawano na podstawie badania echokardiograficznego, jednocześnie wykluczając kardiomiopatię przerostową. Następnie pacjenci, którzy nie wyrazili zgody na badanie, pacjenci leczeni nerkozastępczo dializoterapią oraz pacjenci z chorobą nowotworową inną niż dyskrazja plazmocytowa nie byli włączani do badania. Częstość rytmu serca, skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze (odpowiednio: SBP i DBP) w pozycji siedzącej w dniu przyjęcia do szpitala były rejestrowane. U wszystkich

pacjentów oznaczono następujące biomarkery kardiologiczne: NT-proBNP, troponinę T testem wysokiej czułości (hs-TnT), GDF15 i sST2. W badaniu echokardiograficznym oceniano standardowe parametry m.in końcoworozkurczowy wymiar lewej komory (LVEDD), frakcję wyrzucania lewej komory mierzoną metodą Simpsona (LVEF), objętość wyrzutową lewej komory (SV), kurczliwość prawej komory (TAPSE). Za pomocą doplera tkankowego mierzono prędkości włókien podłużnych lewej i prawej komory (odpowiednio: S' LV i S' RV), a także do wczesnorozkurczowe prędkości pierścienia mitralnego (e'). Dla każdego pacjenta wyliczono wskaźnik E/e'. Obecność zwiększonej ilości płynu w osierdziu oceniano w badaniu echokardiograficznym. W zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej oceniano obecność płynu w jamie opłucnowej. Amyloidoza AL była rozpoznawana na podstawie badania histopatologicznego biopsji tkanki lub narządu, obecności nieprawidłowego ilorazu stężeń wolnych łańcuchów lekkich w surowicy oraz konsultacji hematologicznej. Amyloidoza transtyretynowa (amyloidoza ATTR) była potwierdzana za pomocą badania genetycznego lub scyntygrafii całego ciała z Tc-99m-DPD. Czterech pacjentów z kardiomiopatią restrykcyjną nieamyloidową, którzy w czasie trwania badania zostali poddani procedurze przeszczepienia serca, wyłączono z analizy przeżycia.

Wyniki

Do badania włączono 36 pacjentów (mediana wieku – 52 lata). Kardiomiopatią restrykcyjną nieamyloidową rozpoznano u 18 pacjentów, amyloidozę AL – u 14 pacjentów, natomiast amyloidozę ATTR – u 4 pacjentów. Mediany (przedziały międzykwartylowe, IQR) stężeń NT-proBNP, hs-TnT, GDF 15, i sST2 były następujące: 3384 (1998-6578) pg/mL, 39 (24-90) ng/L, 1316 (654-2204) pg/mL, and 23 (17-39) ng/mL. Mediana czasu obserwacji pacjentów w badaniu wynosiła 17 miesięcy (IQR: 6.7-24). Czternastu pacjentów zmarło podczas trwania badania, mediana przeżycia tych pacjentów wynosiła 5,5 miesiąca (IQR: 3-11). Modele regresji logistycznej wskazywały, że TAPSE, ale nie LVEF, miała związek z przeżyciem pacjentów. Krzywa ROC wskazywała, że TAPSE może być czynnikiem przewidującym śmiertelność pacjentów z kardiomiopatią restrykcyjną (pole pod krzywą ROC, AUC = 0,732; 95% przedział ufności, 95% CI = 0,547-0,872; p = 0,01). Na podstawie analizy krzywych Kaplana-Meiera wykazano, że TAPSE≤18 mm wiązało się z gorszym rokowaniem (Log-rank test, p = 0,03). W analizie jednoczynnikowych modeli regresji Coxa następujące zmienne miały wpływ na śmiertelność pacjentów: stężenie albuminy, białka całkowitego, bilirubiny, GDF 15, hs-TnT, NT-proBNP w surowicy, DBP, SBP, częstość rytmu serca, LVEDD, SV, wskaźnik E/e', TAPSE, S' RV. Do wieloczynnikowego modelu regresji Coxa wprowadzono: hs-TnTx10^{-1} (współczynnik ryzyka, HR = 1,14; 95% CI = 1,04-1,24; p = 0,004),

LVEDD (HR = 0.78, 95% CI = 0,65-0,93; p = 0,005) i obecność płynu w osierdziu (HR = 98,23; 95% CI = 5,6-1719; p = 0,002). Porównanie krzywych ROC metodą DeLong wykazało, że GDF15 (AUC = 0,821; 95% CI = 0,646-0,934) i sST2 (0,712; 0,526-0,858) były porównywalnie wartościowymi biomarkerami jak NT-proBNP (0,841; 0,669-0,946) czy hs-TnT (0.750; 0.566-0.885) w przewidywaniu śmiertelności pacjentów z kardiomiopatią o profilu restrykcyjnym. Porównanie krzywych Kaplana-Meiera wykazało, że amyloidoza AL wiązała się z gorszym rokowaniem niż kardiomiopatia restrykcyjna nieamyloidowa (Log-rank test; p = 0,002).

Wnioski

TAPSE, ale nie LVEF przewiduje przeżycie u pacjentów z kardiomiopatią o profilu restrykcyjnym. Wysokie stężenie hs-TnT, zmniejszony LVEDD i obecność płynu w osierdziu są najważniejszymi negatywnymi czynnikami prognostycznymi. Dalsze badania nad rolą GDF15 i sST2 u pacjentów z kardiomiopatią o profilu restrykcyjnym byłyby zasadne. W Polsce rokowanie pacjentów z kardiomiopatią o profilu restrykcyjnym jest poważne. Pacjenci z amyloidozą AL rokują gorzej niż pacjenci z kardiomiopatią restrykcyjną nieamyloidową.

Justyna Szczygieł