

Korszerű kezeléssel elért eredményeink összehasonlítása a familiáris dilatatív és sporadikus dilatatív cardiomyopathiás betegekben

Tarr Adrienn, Csanády Miklós, Hőgye Márta, Sári Gyöngyvér, Sepp Róbert, Forster Tamás
Szegedi Tudományegyetem 2. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ

Compararea rezultatelor terapeutice moderne în cardiomiopatia dilatativă familială și sporadică

Grupul nostru a fost printre primii care au sugerat că cardiomiopatia dilatativă (DCM), ca și cea hipertrofică, poate avea origine genetică. Am prezentat primele observații între anii 1976-1995, când am găsit un prognostic rezervat al cardiomiopatiei dilatative familiale chiar și față de formele sporadice. Pe vremea respectivă, principiile tratamentului DCM nu au fost încă stabilite, nu corespundea cerințelor moderne. În această lucrare prezentăm un grup de pacienți examinați din 1995, la care am căutat efectele terapiei moderne asupra cursului bolii. Grupul era format din 92 de pacienți cu DCM sporadic și 18 pacienți cu DCM familial. Vârsta medie la diagnostic a fost de 43,2 ani în cazul formei familiale și 48,4 ani în cazul formei sporadice. Supraviețuirea la cinci și zece ani a fost de 76% respectiv 67% în ambele grupe. Rezultatele arată că terapia modernă a DCM îmbunătățește supraviețuirea în ambele forme, la cea sporadică și familială. Adicional prezentăm un scurt istoric al terapiei moderne al DCM.

Cuvinte cheie: cardiomiopatie dilatativă, terapie, prognostic

Comparison of modern therapeutic results in familial and sporadic dilatative cardiomyopathy

Our team was among the first authors who had suggested that not only the hypertrophic but also the dilatative cardiomyopathy (DCM) could have a genetic origin. We presented our early observations between 1976-1995, in which we had found a very poor prognosis of familial dilatative cardiomyopathy even compared to sporadic DCM forms. The principles of treatment of the DCM were not worked out properly at that time, so we do not consider it as a new, adequate one. We examined a recent patient material from 1995, looking for the results of the up to date therapy on the course of the disease. The patient material consists of 92 sporadic and 18 familial DCM patients. The mean of ages were 43,2 years in familial and 48,4 years in sporadic form at time of the diagnosis. The five and ten years survival in both groups were 76% and 67%, respectively. Our results show that the up to date (modern) therapy of dilated cardiomyopathy improves the survival of both familial and sporadic forms. Additionally we give a brief survey of the modern therapy of DCM.

Keywords: dilatative cardiomyopathy, therapy, prognosis

Orvostudományi Értesítő, 2009, 82 (2): 95-10

www.orvtudert.ro

1976-ban az elsők között vetettük fel, hogy dilatatív cardiomyopathia (DCM) is lehet familiáris (1). Addig ugyanis csupán hypertrophiás cardiomyopathia (HCM) esetében volt elfogadott, illetve közismert a familiaritás. Bár ezt a korai, publikált felismerésünket többen is idézték, a familiáris dilatatív cardiomyopathia öröklődésének ténye és jelentősége csak később, 1992-ben vált széles körben elfogadottá, elsősorban Michels és munkatársainak közleményi alapján [11, 12]. Mivel magunk már 1976-tól szisztematikusan kezdtük el figyelni a dilatatív cardiomyopathiás betegek további sorsát és öröklődésmenetét [2], jelentős tapasztalatot szerezve megállapítottuk, hogy a familiárisnak tartott betegek kórjósolata igen kedvezőtlen még a nem familiáris, (sporadikus) eseteinkhez viszonyítva is. A korai eredményeink egy részéből 1993-ban az Orvosi Hetilapban, a kibővített anyagunkról pedig 1995-ben a British Heart Journalban [3, 4] számoltunk be. A familiáris cardiomyopathiás eseteinkben a klinikai jelek és tünetek már fiatalabb korban jelentkeztek, hasonlóan a cardiomegaliához, melyet a rendszeres tüdőszűrés során elkészített mellkasfelvételen a cardiothoracicus index meghatározása segítségével sikerült bizonyítanunk. Az ötéves túlélés rendkívül rossz volt, kifejezetten a familiáris betegekben [3, 4].

Az akkori időszakban a szívelégtelenség kezelése az általános gyakorlatban még nem felelt meg a mai kívánalmaknak. Felmerülhet tehát az a kérdés, hogy a mai korszerű kezelés mellett ugyancsak a probandokat vizsgálva, mennyire változott manapság a betegség lefolyása akár a korábban észlelt familiáris esetek, akár a sporadikus eseteink kórlefordulásához viszonyítva.

Jelen munkánk célja tehát, hogy feldolgozzuk az 1995 után észlelt és követett familiáris és nem familiáris (sporadikus) dilatatív cardiomyopathiás betegek, akiket már korszerű kezelésben részesítettünk, és vizsgáljuk, hogy miként alakul a kórlefordulás elsősorban a familiáris formában.

Beteganyag és módszer

Az eltelt időszakban 92 sporadikus előfordulása DCM-t és 18 familiáris esetet észleltünk a szóban forgó időszakban (1995-2004).

Familiárisnak akkor tekintettük a kórképet, ha a családban legalább 2 DCM-s eset fordult elő.

A rendszeres észlelés során minden esetben történt fizikális vizsgálat, EKG és echokardiográfiai vizsgálat. Ha volt rá lehetőség megnéztük az ernyőképszűrés során a mellkasröntgen leletből kapott illetve számított cardiothoracicus indexet (CaTI). Koronarográfia csupán azokban az esetekben történt, ahol az ischaemiás szívbetegség klinikai gyanúja felmerülhetett. Néhány válogatott esetben szívbiopszia is történt, elsősorban myocarditis klinikai gyanúja esetén (pl. változó echokardiográfiai paraméterek, illetve gyógyulás). A myocarditises és/vagy (gyógyult) eseteinket kizártuk a további összehasonlító vizsgálatból.

A familiáris esetek átlagéletkora a diagnózis felállításakor 43,2 év, a sporadikus eseteké pedig 48,4 év volt.

Összehasonlítottuk az észlelt familiáris és nem familiáris előfordulása DCM lefolyását, a túlélést a Kaplan-Mayer görbén ábrázoltuk (1. ábra).

Dr. Csanády Miklós
e-mail: csanady@in2nd.szote.u-szeged.hu

Eredmények

Mint a Kaplan-Mayer túlélési görbén látható (1. ábra), nem volt szignifikáns különbség a sporadikus és a familiáris DCM-s betegek túlélésében. Eredményeink azonban lényegesen jobbak voltak, mint a British Heart Journal-ban 1995-ben megjelentetett cikkünkben, ahol az 1995 előtt észlelt betegek túlélését mutattuk be, amikor még a szívelégtelenség mai kezelési stratégiája nem alakult ki.

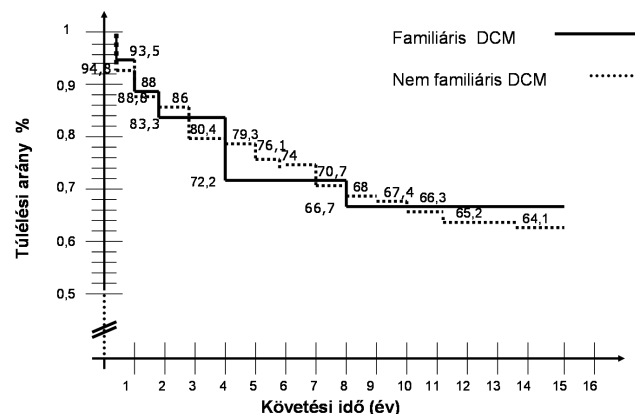
A 2. ábrán azt mutatjuk be, hogy jelen beteganyagunkban milyen gyakorisággal kaptak a betegek modern, a mai elfogadott elvek és útmutatók szerinti terápiát.

Megbeszélés

Az előző, 1995-ben megjelent közleményünk DCM-es beteganyagának követését 1994-ben zártuk le. A beteg családok feldolgozása elsősorban a probandokat foglalta magába. A familiaritás tényét elsősorban csoportokba való besorolásra (familiáris-sporadikus) használtuk és az érintett és nem érintett rokon családtagok klinikai adatait nem dolgoztuk fel részletesen. Az adatokat a familiaritás tényének bizonyítására használtuk. A családok követése tehát nem volt mindenre kiterjedő, és a családtagok vizsgálata sem volt mindig komplett. Éppen ezért a jelenlegi vizsgálatokba is – az összehasonlítás kedvéért – szintén csak a probandokat válogattuk be és anyagunkat nem „hígítottuk” fel a többi kevésbé érintett, de tünetmentes családtagok – várhatóan kedvezőbb - túlélési adataival. Így a két vizsgálati periódusban követett betegek ilyen szempontból is jól összehasonlíthatóak voltak és a lefolyásbeli különbséget csak a korszerű kezelés okozhatta.

A diagnózis minden esetben az echokardiográfiás leleten alapult, természetesen az EKG-t is figyelembe véve, kiegészítve klinikai adatokkal alapos családi anamnézissel és a családtagok lehetőség szerinti minél teljesebb vizsgálatával.

A DCM diagnózisa általában egyszerű vizsgálatokkal (anamnézis, EKG, echo) nem okoz problémát az esetek többségében. Néhány esetben előfordulhat, hogy



1. ábra. Kaplan-Mayer túlélési görbe familiáris és nem familiáris DCM-ben 1995-2004 között

myocarditis rejtőzik a kórkép mögött. Ha erre alapos gyanúnk van a szívizombiopsziát elvégezve a vírusgenomok kimutatásával (PCR technika) tisztázhatjuk a kérdést.

Előfordulhat az a lehetőség is, hogy nincs myocarditisre utaló klinikai gyanúnk, így biopsziát nem végzünk, azonban spontán javulást, esetleg teljes gyógyulást észlelünk, ami utólag szintén myocarditis gyanúját erősítheti meg, ezért ezeket a betegeket szintén kihagytuk a feldolgozásunkból. (Az utóbbi variáció elsősorban a sporadikus esetekben fordult elő.)

Jelenlegi eredményeink alapján tehát megállapíthatjuk, hogy az 1995-ben észlelt igen kedvezőtlen kép – ami a betegség lefolyását és prognózisát illeti – jelentősen javult.

Ennek a javulásnak az oka mindenek előtt abban rejlik, hogy napjainkra kialakult a szívelégtelenség modern terápiája [5].

Di Lenarda és mtsai 1978-tól 2006-ig tartó vizsgálataikban kedvezőbbnek találták a familiáris betegek prognózisát abban az esetben, ha már korán elkezdtek kezelni a családi vizsgálat során felismert tünetmentes eseteket is [6, 7].

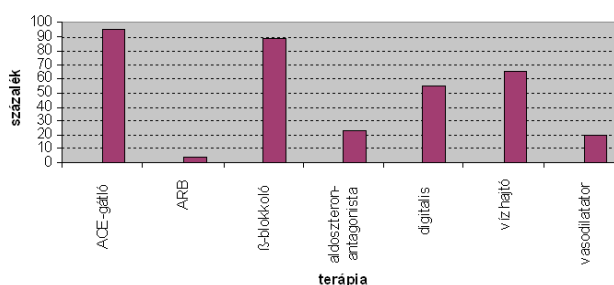
Mint az újabb eredményeinkből kitűnik a familiáris és sporadikus eseteink súlyossága alig különbözik. A familiáris esetek prognózisának javulásában - természetesen - jelentős szerepe van a betegség korai felismerésének és az adekvát terápia időben való elkezdésének is.

Szívelégtelenség korszerű kezelésére alkalmas gyógyszerek

Túlélést javító gyógyszerek

ACE-gátlók (angiotenzin convertáló enzim inhibitorok): enalapril, ramipril, perindopril, lisinopril, trandolapril stb. Első vonalbeli szerek, a szívelégtelenség valamennyi súlyossági stádiumában eredményesen alkalmazhatóak. Enyhítik a betegek panaszait, javítják klinikai állapotukat, lassítják a betegség progresszióját, csökkentik a kórházi felvételek gyakoriságát és a halálozást. Az 1980-as évek óta forradalmasították a szívelégtelenség kezelését. ARB-k (angiotenzin receptor blokkolók) hasonló hatást eredményezhetnek, mint az ACE-gátlók. Elsősorban olyan betegeknek célszerű adni, akik nem tolerálják az ACE-gátló kezelést (túlerzékenység, vagy mellékhatások, pl. köhögés miatt).

Béta-receptor blokkolók: bisoprolol, carvedilol, metopro-



2. ábra. DCM-es betegek kezelésében alkalmazott gyógyszer-csoportok gyakorisága.

lol szukcinát, nebulolol hatóanyagok.

A szívelégtelenség valamennyi stádiumában (NYHA I-IV) jól alkalmazhatóak. Javítják a túlélést, csökkentik a tüneteket, javítják a funkcionális stádiumot.

Aldoszteron-antagonisták: spironolacton, eplerenone. Más gyógyszerekre már beállított közepsúlyos vagy súlyos szívelégtelenségben ajánlott. Alkalmazásuk általában ACE-gátlóra és béta-blokkolókra már beállított betegek esetében jön szóba.

Tüneti szerek

Diuretikumok (vízhajtók). Ma is a leghatékonyabb tüneti kezelést jelentik a pangásos szívelégtelenségben. Hatásukra csökken a betegek nehézlégzése, csökkennek a vizenyők és javul a fizikai terhelhetőség.

Thiazidok: hydrochlorothiazid, indapamid, chlorthalidon.

Viszonylag mérsékelt vízhajtó hatásúak. Hatásuk 1-2 óra alatt alakul ki, és 10-12 órán át tart. Enyhe szívelégtelenségben vagy hipertóniával társultán jó hatásúak.

Kacs-diuretikumok: furosemid, torasemid, etacrinsav.

Gyors, erős vízajtó hatás közepes és súlyos szívelégtelenségben is. Vénásan adva azonnal hatnak. Hatásuk néhány óránál nem tart tovább.

Kálium spóroló diuretikumok: amilorid, triamteren.

Enyhe vízhajtó hatásúak, önmagukban legtöbbször nem elegendők. Előnyük, hogy jól kombinálhatóak a thiazid és kacs diuretikumokkal és ellensúlyozzák azok káliumvesztő hatását. Jelentősen romlott veseműködés esetén nem javasolt adásuk a kálium szint veszélyes emelkedése miatt.

Digitálisz: digoxin, acigoxin. Enyhíti a beteg panaszait, csökkenti a kórházi felvételek számát. Újabb adatok szerint alacsony dózisban a túlélést is javítja (a szérum digoxin szint ellenőrzése mellett). Javasolt béta-blokkolóra és ACE-gátlóra, diuretikumra már beállított betegekben, ha továbbra is panaszosak. Javasolt gyors szívveréssel járó pitvarfibrilláció társulása esetén.

Direkt hatású vazodilatátorok (értágítók): hydralazin + izoszorbid-dinitrát.

Előrehaladott (NYHA III-IV klinikai stádiumú), más szerekkel nem eredményesen kezelt betegekben.

Egyéb kezelési módok

- Antiarrhythmias kezelés: béta blokkoló, amiodaron, megfelelő indikációval ICD beültetés.
- Reszinkronizációs kezelés: biventrikuláris pacemakerrel.
- Kamrai rásegítő kezelés (assist device): súlyos esetekben IAB, VAD intenzív kezelés keretében.
- Szívtranszplantáció: gravis, refrakter szívelégtelenség esetén az egyetlen esély. Limitáció: donor szív, immunszuppresszió, ill. a vele járó gyakori szövödmények (ciklosporin, tacrolimus, steroid stb.). Igen fontos a megfelelő recipiens kiválasztás.

A familiaritás a DCM-es esetekben többé-kevésbé jól bizonyítható. Az ún. sporadikus esetek diagnózisa már jóval bizonytalanabb, tekintettel arra, hogy nagyon nehéz

a beteg családjának valamennyi tagjában elvégezni a szűrővizsgálatot és esetleg a nem vizsgáltak között – megbújhatnak – látens betegek. Tudvalevő, hogy a familiáris esetek kórjósolata sem egységes. Mai ismereteink szerint legalább 40 körül van azoknak a génelteréseknek a száma, melyek dilatatív cardiomyopathiához vezethetnek. Ezek felsorolása meghaladja jelen dolgozatunk kereteit [10, 13, 14]. A különböző génhibák különböző klinikai képpel és prognózissal járnak, és ma már köztudott, hogy az egyik leggyakoribb gén a Lamin A/C génelterés, igen rossz prognózisú, melyet AV blokk és más ritmuszavar is kísér. Gyakoriságára jellemző, hogy egyesek már familiáris DCM-k kapcsán laminopathiákról beszélnek [14].

A különböző génelterések prognosztikai jelentősége jelenleg még nem teljesen tisztázott, de nem nehéz belátni, hogy jelentős különbségek lehetnek a különböző gének eltérései szerint is a betegség kórjósolatában, nem beszélve arról, hogy 1 génhibán belül is – különböző génmutációk miatt – változó súlyosságú klinikai képben reprezentálódhatnak. Tehát a familiáris DCM-t szintén nem lehet egységes kórképnek tekintetni a prognózis tekintetében sem.

Ezekre a kérdésekre, a betegek relatíve kis száma miatt, valamint részletes molekulárgenetikai vizsgálatok hiányában, saját beteganyagunk alapján jelenleg nem tudunk kielégítő választ adni. A bemutatott eredmények inkább azt sugallják, hogy mind a non-familiáris, mind a familiáris eseteket a terápiás irányelveknek megfelelően kell kezelni és ily módon kezelve a kórképeket, nincs lényeges differencia a familiáris és nem familiáris formák kórlefolása, túlélése között. Azt szeretnénk elsősorban hangsúlyozni, hogy az évtizedek során az 1995-ben közölt eredményeinkhez képest a DCM kórjósolata jelentősen javult, leginkább a korszerű kezelés következményeképpen.

Irodalom

1. Csanády M., Szász K. – *Familial cardiomyopathy*. *Cardiology* 1976; 61: 122-130.
2. Csanády M., Faragó M., Forster T. et al. – *Study of the course of inheritance of dilated familial cardiomyopathy (abstr.)*, *Eur Heart J* 1991; 12: 191 (P1039).
3. Csanády M. – *Familialis dilatatív cardiomyopathia*. *Orv.Hetil.* 1993, 134:507-511.
4. Csanády M., Hógye M., Kallai Á. et al. – *Familial dilated cardiomyopathy: a worse prognosis compared with sporadic forms*. *Br. Heart J* 1995; 74: 171-173.
5. Czuriga I., Dékány M., Édes I. et al. – *A krónikus szívelégtelenség diagnózisa és kezelése*. *Kardiológia Útmutató* 2008; 1: 27-63.
6. di Lenarda A., Merlo M., Barbati G. et al. – *Changing mortality in dilated cardiomyopathy in the last 30 years*. *Eur Heart J* 2008; 29 (Suppl): 314 (P2008).
7. di Lenarda A., Merlo M., Barbati G. et al. – *Is the long term outcome of familial dilated cardiomyopathy different with respect to sporadic forms?* *Eur Heart J* 2008; 29 (suppl): 309 (P1992).
8. Fráter L., Bali I., Kelemen J. et al. – *A szívnyagyság időbeli alakulása congestive cardiomyopathiában*. *Orv Hetil* 1983; 124: 2535-2540.
9. Mestroni L., Miani D., Di Lenarda A. et al. – *Clinical and*

- pathologic study of familial dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol* 1990; 65:1449-1453.
10. Mestroni L., Taylor M.R. – *Lamin A/C gene and the heart How genetics may impact clinical care (editorial comment).* *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52:1261-1262.
 11. Michels V.V., Moll P.P., Miller F.A. et al – *The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy.* *N. Engl J Med* 1992; 326: 77-82.
 12. Michels V.V., Driscoll D.J., Miller F.A. – *Familial aggregation of idiopathic dilated cardiomyopathy.* *Am J Cardiol* 1985; 55: 1232-1233.
 13. Pankuweit S., Richter A., Ruppert V. et al. – *Prevalence of different etiologies in dilated cardiomyopathy,* *Eur Heart J* 2008; 29 (Suppl): 313 (P2006).
 14. Pasotti M., Klersy C., Pilotto A. et al – *Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies.* *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52:1250-1262.