Program szkolenia z zakresu chorób rzadkich dla studentów wydziałów lekarskich uczelni medycznych

egzemplarz bezpłatny

PROGRAM REGIONALNY
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI

Małopolska

KRAKOWSKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. JANA PAWŁA II

UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI FUNDUSZ ROZWOJU REGIONALNEGO

Projekt współfinansowany przez Unię Europejską w ramach Małopolskiego Regionalnego Programu Operacyjnego na lata 2007-2013

Program szkolenia z zakresu chorób rzadkich dla studentów wydziałów lekarskich uczelni medycznych

Program szkolenia z zakresu chorób rzadkich dla studentów wydziałów lekarskich uczelni medycznych powstał w ramach projektu „Rozszerzenie europejskiej sieci współpracy w zakresie tzw. „sierocych" chorób kardiologicznych"

Szczególne podziękowania składam współtwórcom programu

- Wydziałowi Lekarskiemu Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum
- Klinice Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca Instytutu Kardiologii UJ CM
- Klinice Kardiologii Interwencyjnej Instytutu Kardiologii UJ CM
- Klinikce Chorób Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii UJ CM
- Zakładowi Genetyki Medycznej Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum
- Katedrze i Klinice Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum
- Klinice Chorób Wewnętrznych i Geriatrii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum
- Klinice Neurologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum
- Klinice Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum

W imieniu zespołu Centrum Chorób Rzadkich Układu Krążenia,

Prof. dr hab. med. Piotr Podolec
Kierownik Centrum Chorób Rzadkich Układu Krążenia
w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II

Redaktorzy i autorzy

prof. dr hab. med. Piotr Podolec
Klinika Chorób Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum
Centrum Chorób Rzadkich Układu Krążenia
w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II

prof. dr hab. med. Tomasz Grodzicki
Dziekan Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego
Collegium Medicum
Klinika Chorób Wewnętrznych i Geriatrii Uniwersytetu
Jagiellońskiego Collegium Medicum
Ośrodek Chorób Rzadkich w Szpitalu Uniwersyteckim
w Krakowie

dr hab. med. Grzegorz Kopeć
Klinika Chorób Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum
Centrum Chorób Rzadkich Układu Krążenia
w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II

Autorzy

prof. dr hab. med. Mirosław Bik-Multanowski
Zakład Genetyki Medycznej Polsko - Amerykańskiego
Instytutu Pediatrii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium
Medicum

lek. med. Natasza Herman
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum
w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym
im. Jana Pawła II

dr hab. med. Beata Kieć-Wilk
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum,
Szpital Uniwersytecki w Krakowie

prof. dr hab. med. Maciej Małecki
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum,
Szpital Uniwersytecki w Krakowie

prof. dr hab. med. Joanna Pera
Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Jagiellońskiego
Collegium Medicum, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

lek. med. Mateusz Podolec
Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum,
Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

lek. med. Urszula Gancarczyk
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum
w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II

dr hab. med. Tomasz Klupa
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Uniwersytetu
Jagiellońskiego Collegium Medicum, Szpital Uniwersytecki
w Krakowie

dr hab. n. med.Monika Komar
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum
Centrum Chorób Rzadkich Układu Krążenia
w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II

dr n. med. Hanna Dziedzic-Oleksy
Klinika Chorób Serca i Naczyń Uniwersytetu Jagiellońskiego
Collegium Medicum w Krakowskim Szpitalu
Specjalistycznym im. Jana Pawła II

dr hab. med. Beata Piątkowska-Jakubas
Klinika Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium
Medicum, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

dr n. med. Jakub Podolec
Klinika Kardiologii Interwencyjnej Uniwersytetu
Jagiellońskiego Collegium Medicum Centrum Chorób
Rzadkich Układu Krążenia w Krakowskim Szpitalu
Specjalistycznym im. Jana Pawła II

lek. med. Paweł Prochownik
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum
w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II

lek. med. Ewa Sobieraj
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum
w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II

dr n. med. Anna Tyrka
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum
Centrum Chorób Rzadkich Układu Krążenia w Krakowskim
Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II

dr n. med. Małgorzata Waluś-Miarka
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Uniwersytetu
Jagiellońskiego Collegium Medicum, Szpital Uniwersytecki
w Krakowie

dr n. med. Paweł Rubiś
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum
Centrum Chorób Rzadkich Układu Krążenia w Krakowskim
Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II

dr n. med. Bartosz Sobień
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum
w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II

lek. med. Jakub Stępniewski
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum
Centrum Chorób Rzadkich Układu Krążenia w Krakowskim
Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II

dr n. med. Magdalena Strach
Klinika Chorób Wewnętrznych i Geriatrii Uniwersytetu
Jagiellońskiego Collegium Medicum, Szpital Uniwersytecki
w Krakowie

dr n. med. Magdalena Szopa
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Uniwersytetu
Jagiellońskiego Collegium Medicum, Szpital Uniwersytecki
w Krakowie

dr n. med. Joanna Sulicka-Grodzicka
Klinika Chorób Wewnętrznych i Geriatrii Uniwersytetu
Jagiellońskiego Collegium Medicum, Szpital Uniwersytecki
w Krakowie

dr hab. med. Lidia Tomkiewicz-Pająk
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum
Centrum Chorób Rzadkich w Krakowskim Szpitalu
Specjalistycznym im. Jana Pawła II

lek. med. Marcin Waligóra
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum
Centrum Chorób Rzadkich w Krakowskim Szpitalu
Specjalistycznym im. Jana Pawła II

Opracowanie graficzne

dr hab. n. med. Grzegorz Kopeć

lek. med. Wojciech Magoń

lek. med. Jakub Stępniewski

lek. med. Marcin Waligóra

Recenzenci

Prof. Ottavio Alfieri
Department of Cardiac Surgery, San Raffaele University
Hospital, Milan, Italy

Prof. Roland Hetzer
The Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery,
German Heart Institute Berlin

Prof. Andreis Ergelis
Latvian Centre of Cardiology, Pauls Stradins University
Hospital, Riga

Prof. Remigijus Zaliunas
Lithuanian University of Medical Sciences, Kaunas

SPIS TREŚCI

I. Założenia programu Autor: Grzegorz Kopeć , Piotr Podolec

II. Kształcenie o chorobach rzadkich w zaleceniach Unii Europejskiej Autor: Grzegorz Kopeć

III. Cele programu Autor: Grzegorz Kopeć

IV. Odbiorcy programu Autor: Grzegorz Kopeć

V. Harmonogram zajęć Autor: Grzegorz Kopeć

VI. Moduły nauczania

VI.1. Moduł I. Wprowadzenie do chorób rzadkich.

VI.1.1. Definicja i epidemiologia. Autor: Grzegorz Kopeć

VI.1.2. Badania kliniczne w chorobach rzadkich. Autor: Tomasz Grodzicki

VI.1.3. Źródła informacji o chorobach rzadkich. Autorzy: Marcin Waligóra, Grzegorz Kopeć

VI.1.3.1. Wprowadzenie.

VI.1.3.2. Źródła informacji o chorobach rzadkich.

A. Elektroniczne bazy danych.

B. Portale internetowe.

C. Organizacje.

D. Czasopisma naukowe.

VI.2. Moduł II. Rozpoznawanie chorób rzadkich.

VI.2.1. Choroby rzadkie układu krążenia.

VI.2.1.1. Rzadkie choroby mięśnia serca. Autorzy: Paweł Rubiś (przypadki 1-5), Jakub Stępniewski (przypadek 6), Mateusz Podolec (przypadek 7)

Przypadek 1. Współistnienie kardiomiopatii z niescalenia lewej komory i wrodzonej przepukliny przeponowej powodującej dekstropozycję serca.

Przypadek 2. Od rozpoznania do wieloletniego przebiegu arytmogennej dysplazji prawokomorowej.

Przypadek 3. Szczęśliwy przebieg kardiomiopatii połogowej.

Przypadek 4. Koncepcja kardiomiopatii z nakładania (“overlap cardiomyopathy”).

Przypadek 5. Piorunujące zapalenie mięśnia serca spowodowane infekcją parvovirusem B19.

Przypadek 6. Informatyk z niezgrabnymi rękami.

Przypadek 7. Kardiomiopatia okołopołogowa.

VI.2.1.2. Genetyczne choroby tkanki łącznej. Autor: Hanna Dziedzic-Oleksy

Przypadek 1. Pacjentka 23-letnia z deformacją kręgosłupa

VI.2.1.3. Wrodzone wady serca. Autor: Lidia Tomkiewicz-Pająk

Przypadek 1. Chora po operacji kardiochirurgicznej z różnicą ciśnień pomiędzy kończynami górnymi.

Przypadek 2. 31 – letnia chora po operacji kardiochirurgicznej w dzieciństwie z różnicą ciśnień pomiędzy kończynami górnymi i dolnymi.

Przypadek 3. 19-letnia chora z dusznością wysiłkową.

Przypadek 4. 23 letnia chora z wrodzoną wadą serca oraz ograniczeniem tolerancji wysiłku.

Przypadek 5. 42-letnia chora z kołataniem serca.

VI.2.1.4. Anomalie tętnic wieńcowych. Autor: Jakub Podolec

Przypadek 1. Odejście prawej tętnicy wieńcowej od gałęzi okalającej.

Przypadek 2. Wieńcowa przetoka tętniczo-żylna.

Przypadek 3. Nieprawidłowe odejście lewej tętnicy wieńcowej z prawej zatoki wieńcowej.

VI.2.1.5. Choroby krążenia płucnego. Autorzy: Grzegorz Kopeć, Marcin Waligóra, Jakub Stępniewski, Anna Tyrka

Przypadek 1. Kiedy leki hipotensyjne mogą być przydatne u chorego z niedociśnieniem?

Przypadek 2. 41-letni policjant z postępującą dusznością.

Przypadek 3. 23-latka, która nie chciała zajść w ciążę.

VI.2.1.6. Guzy serca i kardioonkologia Autorzy: Monika, Komar, Bartosz Sobień, Natasza Herman, Ewa Sobieraj, Paweł Prochownik, Urszula Gancarczyk

Przypadek 1. 49-letnia kobieta z chorobą Gravea-Basedowa i przetrwałym migotaniem przedsionków

Przypadek 2. 18-latka z nietypowym bólem w klatce piersiowej.

Przypadek 3. Guz serca u 24-letniej kobiety w ciąży.

Przypadek 4. Zwapnienie pierścienia mitralnego.

Przypadek 5. 37-letni stolarz z niecharakterystycznymi dolegliwościami bólowymi w klatce piersiowej i postępującym ograniczeniem tolerancji wysiłku

VI.2.2. Choroby rzadkie o podłożu immunologicznym. Autorzy: Joanna Sulicka-Grodzicka (przypadek 3), Magdalena Strach (przypadki 1 i 2)

VI.2.2.1. Pierwotne niedobory odporności.

VI.2.2.2. Choroby autoimmunizacyjne.

VI.2.3. Choroby rzadkie o podłożu metabolicznym. Autorzy: Beata Kieć-Wilk, Tomasz Klupa, Maciej Małecki, Magdalena Szopa, Małgorzata Waluś-Miarka

VI.2.3.1. Hiperglikemia na czczo.

Przypadek 1. Pacjent lat 19 z hiperglikemią na czczo

Przypadek 2. Szczupła chora z cukrzycą i nasiloną insulinoopornością

VI.2.3.2. Choroby spichrzeniowe.

Przypadek 1. Pacjent lat 43 z hepato-splenoemaglią

Przypadek 2. Pacjent lat 35 z zawałem serca.

VI.2.4. Choroby rzadkie o podłożu genetycznym. Autor: Mirosław Bik-Multanowski

VI.2.5. Choroby rzadkie układu nerwowego. Autor: Joanna Pera

Przypadek 1. „Jakieś dziwne to stwardnienie rozsiane".

Przypadek 2. „Dlaczego ona tak się dziwnie zachowuje?"

Przypadek 3. „Moje ciało mnie nie słucha"

Przypadek 4. „Z naszym synem coś się dzieje"

Przypadek 5. „Nie mogę już tańczyć".

Przypadek 6. „Dlaczego słabnę? A zaczęło się od nóg."

VI.2.6. Rzadkie choroby hematologiczne. Autor: Beata Piątkowska-Jakubas

Przypadek 1. Pacjent lat 21 z uporczywą gorączką, cytopenią w krwi obwodowej, objawami zapalenia mózgu.

Przypadek 2. Pacjent lat 64 z osłabieniem siły kończyn dolnych, zaburzeniami czucia, parestezjaimi i białkomoczem.

Przypadek 3. Pacjent lat 46 z polineuropatią ruchową i białkiem monoklonalnym.

Przypadek 4. Pacjent z jednostronnym powiększeniem węzłów chłonnych na szyi.

Przypadek 5. Pacjentka z niedokrwistością mikrocytarną.

VII. Pliki multimedialne (załączone w formie elektronicznej):

- **Zestaw 1.1. Wprowadzenie do chorób rzadkich.**
- **Zestaw 1.2. Źródła informacji o chorobach rzadkich.**
- **Zestaw 2.1.1.Niescalenie lewej komory.**
- **Zestaw 2.1.1.Arytmogenna dysplazja prawej komory.**
- **Zestaw 2.1.1.Kardiomiopatia połogowa.**
- **Zestaw 2.1.1.Overlap kardiomiopatia.**
- **Zestaw 2.1.1.Piorunujące zapalenie mięśnia serca.**
- **Zestaw 2.1.1.Informatyk z niezgrabnymi rękami.**
- **Zestaw 2.1.1.Kardiomiopatia okołopołogowa.**
- **Zestaw 2.1.2 Pacjentka z zespołem Marfana.**
- **Zestaw 2.1.3.Wrodzone wady serca.**
- **Zestaw 2.1.4. Anomalie tętnic wieńcowych.**
- **Zestaw 2.1.5. Choroby krążenia płucnego cz.1.**
- **Zestaw 2.1.5. Choroby krążenia płucnego cz.2.**
- **Zestaw 2.1.5. Choroby krążenia płucnego cz.3.**
- **Zestaw 2.1.6. Przypadek 1.**
- **Zestaw 2.1.6. Przypadek 2.**
- **Zestaw 2.1.6. Przypadek 3.**
- **Zestaw 2.1.6. Przypadek 4.**
- **Zestaw 2.1.6. Przypadek 5.**
- **Zestaw 2.2. Choroby rzadkie o podłożu immunologicznym cz.1.**
- **Zestaw 2.2. Choroby rzadkie o podłożu immunologicznym cz.2.**
- **Zestaw 2.2. Choroby rzadkie o podłożu immunologicznym cz.3.**
- **Zestaw 2.3. Choroby rzadkie o podłożu metabolicznym cz.1**
- **Zestaw 2.3. Choroby rzadkie o podłożu metabolicznym cz.2**
- **Zestaw 2.3. Choroby rzadkie o podłożu metabolicznym cz.3**
- **Zestaw 2.3. Choroby rzadkie o podłożu metabolicznym cz.4**
- **Zestaw 2.4. Choroby rzadkie o podłożu genetycznym.**
- **Zestaw 2.5. Choroby rzadkie układu nerwowego.**
- **Zestaw 2.5. Dlaczego słabnę.ppt**
- **Zestaw 2.6. Rzadkie choroby hematologiczne.**
- **Zestaw 3.1. Przypadek 1.**
- **Zestaw 3.2. Przypadek 2.**
- **Zestaw 3.3. Przypadek 3.**
- **Zestaw 3.4. Przypadek 4.**

I. Założenia programu

Grzegorz Kopeć, Piotr Podolec

Choroby rzadkie to choroby zagrażające życiu lub istotnie upośledzające jakość życia występujące w populacji z częstością nie większą niż 5 na 10 000. Opisano w sumie 5000-8000 rzadkich chorób. Szacuje się że około 6-8% populacji choruje na jedną z chorób rzadkich co daje liczbę 27-36 milionów mieszkańców Unii Europejskiej.[1,2]

Około 80% chorób rzadkich ma podłoże genetyczne. Średnia długość życia prawie 60% pacjentów z chorobami rzadkimi jest znacznie skrócona. Wiele z chorób rzadkich jest ciężkich, złożonych, przewlekle wyniszczających organizm, podczas gdy inne, właściwie i odpowiednio wcześnie rozpoznane i leczone pozwalają na prowadzenie normalnego życia.

***Choroby rzadkie wpływają* na wszystkie *dziedziny życia* pacjentów - na ich zdolności fizyczne i psychiczne, na ich zachowanie i zdolności poznawcze, niejednokrotnie doprowadzają do inwalidztwa.** Niepełnosprawność, w niektórych przypadkach ciężka, może być źródłem dyskryminacji i zmniejszenia szans edukacyjnych, zawodowych i społecznych pacjentów.

Pracownicy służby zdrowia często mają niewystarczającą wiedzę na temat rzadkich chorób, co może przyczynić się do opóźnienia postawienia właściwej diagnozy i zapewnienia odpowiedniej opieki pacjentom. Wczesne rozpoznanie i monitorowanie wymaga odpowiedniej wiedzy medycznej. Jednakże grono ekspertów chorób rzadkich jest wąskie. Ograniczenia większości systemów opieki zdrowotnej, opóźnienie diagnostyczne i niewłaściwe leczenie sprawiają, że pacjenci z chorobami rzadkimi często są izolowani i wykluczeni społecznie.[3,4]

Z danych brytyjskich wynika, że 46% pacjentów z chorobą rzadką czeka na postawienie diagnozy ponad rok od pojawienia się objawów z czego u 20% okres ten przekracza 5 lat a u 12% 10 lat. Blisko połowa pacjentów z chorobą rzadką ma postawioną błędną diagnozę zanim uzyska prawidłowe rozpoznanie swojej choroby a blisko jedna trzecia pacjentów otrzymuje 3 lub więcej nieprawidłowych rozpoznań. Opóźnienie w postawieniu prawidłowego rozpoznania powoduje często zbyt późne rozpoczynanie właściwego leczenia a także nieprawidłowe wydatkowanie środków na leczenie wstępnie nieprawidłowo rozpoznanych chorób. Zbyt późne postawienie rozpoznania może też spowodować niekorzystne decyzje osób chorych odnośnie posiadania potomstwa.[5]

Jednym z zasadniczych sposobów zmniejszenia opóźnień w rozpoznawaniu chorób rzadkich jest właściwa edukacja pracowników opieki zdrowotnej. Chociaż nie oczekuje się, że każdy lekarz zaznajomi się z każdą z ponad 6 000 zidentyfikowanych dotychczas chorób rzadkich to konieczne jest aby wiedział w jakich sytuacjach należy rozważać rozpoznanie choroby rzadkiej oraz gdzie kierować chorych do dalszej diagnostyki. Jeśli oszacuje się że 1 na 17 mieszkańców Europy na którymś etapie swojego życia będzie chorował ma jakąś chorobę rzadką to bardzo prawdopodobne jest że większość lekarzy będzie spotykać tych chorych regularnie w swojej praktyce. Dlatego też Komitet Sterujący projektu pn. „Rozszerzenie Europejskiej Sieci Współpracy w zakresie tzw. sierocych chorób kardiologicznych" w porozumieniu z władzami Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego postanowili stworzyć unikatowy jak dotąd program kształcenia z zakresu chorób rzadkich dla studentów medycyny. W projekcie wzięli udział naukowcy i dydaktycy z Uniwersytetu Jagiellońskiego oraz Uniwersytetów organizacji partnerskich.

Przedstawiony niżej dokument przedstawia przegląd zaleceń Unii Europejskiej na temat wprowadzania systemów kształcenia w państwach zrzeszonych a następnie przedstawia proponowany plan organizacji zajęć z zakresu chorób rzadkich dla studentów medycyny. Plan zajęć uzupełniony jest obszernym zbiorem danych na temat poszczególnych zagadnień, które powinny zostać przedstawione przez nauczyciela akademickiego a także opisem metodyki prowadzenia zajęć. Do programu dołączono również przykładowe opisy przypadków pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Aymé S., Rodwell C., eds., "2013 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe", July 2013. http://www.eucerd.eu/upload/file/ Reports/2013ReportStateofArtRDActivities.pdf

2. Rodwell C., Aymé S., eds., "2014 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe", July 2014. http://www.eucerd.eu/upload/file/ Reports/2014ReportStateofArtRDActivitiesIII.pdf

3. Ramalle-Gómara, E., Ruiz, E., Quiñones, C., Andrés, S., Iruzubieta, J. and Gil-de-Gómez, J. (2014), General knowledge and opinion of future health care and non-health care professionals on rare diseases. Journal of Evaluation in Clinical Practice. doi: 10.1111/jep.12281

4. Engel PA, Bagal S, Broback M, Boice N. Physician and patient perceptions regarding physician training in rare diseases: The need for stronger educational initiatives for physicians. J Rare Dis. 2013;1:1–15.

5. Experiences of Rare Diseases: An Insight from Patients and Families (December 2010, available at: http://www.raredisease.org.uk/documents/RDUK-Family-Report.pdf)

II. Kształcenie o chorobach rzadkich w zaleceniach Unii Europejskiej

Grzegorz Kopeć

W 2010 roku w ramach Europejskiego Projektu na rzecz Opracowania Krajowych Planów Zwalczania Chorób Rzadkich (EUROPLAN) opublikowano rekomendacje dla tworzenia narodowych planów dla chorób rzadkich, które odzwierciedlają zalecenia Rady Europejskiej. [1]

Rekomendacje EUROPLANU koncentrują się na 7 obszarach działania. Obszar piąty zatytułowany **„Gromadzenie wiedzy specjalistycznej na temat rzadkich chorób na poziomie europejskim"** obejmuje edukację oraz rozwój i wymianę wiedzy i doświadczenia z zakresu chorób rzadkich. Obszar ten uzyskał wysoki priorytet w dziedzinie chorób rzadkich, gdyż determinuje prawidłową i szybką diagnozę oraz wysoki poziom opieki zdrowotnej.

Rekomendacje EUROPLANU w ramach obszaru 5 obejmują następujące działania związane z edukacją o chorobach rzadkich:

- Rekomendacja 5.4. Program nauczania medycyny obejmuje pakiet edukacyjny dotyczący chorób rzadkich oraz związanych z nimi szczególnych świadczeń medycznych.
- Rekomendacja 5.5. Wspieranie szkolenia na temat chorób rzadkich wśród lekarzy (zarówno ogólnych jak i specjalistów), pracowników naukowych oraz pracowników służby zdrowia.
- Rekomendacja 5.6. Umożliwienie pracownikom służby zdrowia udziału w kursach doskonalących na temat chorób rzadkich.

Rekomendacje te opierają się na Zaleceniu Rady Europejskiej nr 2009/C 151/02 o następującym brzmieniu:

Zalecenie 17. Gromadzenie wiedzy eksperckiej na temat chorób rzadkich w skali kraju oraz wspieranie gromadzenia tej wiedzy w Europie, mające na celu:

a) dzielenie się najlepszą praktyką kliniczną dotyczącą diagnostyki i opieki medycznej oraz edukacji i opieki społecznej w dziedzinie chorób rzadkich;
b) odpowiednią edukację i szkolenie wszystkich pracowników ochrony zdrowia w celu zwiększania świadomości chorób rzadkich i dostępnych metod leczenia;
c) opracowanie kursów szkoleniowych w dziedzinach istotnych dla diagnostyki i leczenia chorób rzadkich, takich jak genetyka, immunologia, neurologia, onkologia czy pediatria;
d) opracowanie wytycznych europejskich dotyczących badań diagnostycznych i skriningu populacyjnego z uwzględnieniem postanowień i kompetencji krajowych;
e) wymiana pomiędzy krajami członkowskimi raportów oceniających terapeutyczną lub kliniczną wartość dodaną leków sierocych w celu minimalizacji opóźnień w dostępnie do leków sierocych dla pacjentów z chorobami rzadkimi.[2]

Zgodnie z zaleceniami EUROPLANU kształcenie o chorobach rzadkich powinno obejmować:

- aspekty kliniczne w tym algorytmy diagnostyczne w chorobach rzadkich
- aspekty organizacyjne w tym umiejętność przekazywania chorych do ośrodków eksperckich
- umiejętność komunikacji z pacjentami w tym przekazywania informacji o rozpoznaniu, sposobach radzenia sobie w sytuacji pogorszenia choroby oraz w sytuacjach nagłych a także w krańcowej postaci choroby, omawiania z chorym możliwości uzyskania dodatkowej opieki w tym opieki socjalnej.

Szkolenia i kształcenie specjalistów można prowadzić na różne sposoby, w zależności od roli, jaką odgrywają w opiece nad pacjentami dotkniętymi chorobami rzadkimi. Wszyscy pracownicy ochrony zdrowia powinni być świadomi istnienia chorób rzadkich oraz związanych z nimi trudnościami diagnostycznymi oraz organizacji służby zdrowia aby zapewnić odpowiednią opiekę i sprostać potrzebom pacjentów.

Wyróżnia się szereg działań w tym obszarze opartych na istniejących doświadczeniach, a wśród nich:

- łatwiejszy dostęp do istniejących źródeł informacji o rzadkich chorobach, np. kilka krajowych i regionalnych baz danych, takich jak bazy danych Orphanet,
- wspieranie szkolenia studentów medycyny w kierunku rzadkich chorób (np. wprowadzenie, w programach nauczania na kierunkach medycznych określonego modułu ukierunkowanego na cechy rzadkich chorób oraz związanych z tym szczególnych organizacji, w celu przyspieszenia diagnozy i ułatwienia dostępu do wysokiej jakości wiedzy fachowej),
- zapewnienie szkolenia pracowników służby zdrowia w dziedzinie chorób rzadkich (np. dotyczących podstawowych cech rzadkich chorób oraz ze względu na małą częstość występowania zrozumienie potrzeb medycznych i psychospołecznych tych pacjentów),

- rozwój szkoleń medycznych w dziedzinach istotnych dla lepszej diagnostyki i leczenia chorób rzadkich (genetyka, immunologia, neurologia, onkologia, pediatria),
- wspieranie powstawania nowych zawodów, które mogłyby przyczynić się do poprawy opieki nad pacjentami i ich rodzinami,
- promowanie wymiany i udostępnianie wiedzy specjalistycznej między ośrodkami krajowymi i zagranicznymi,
- opracowanie i rozpowszechnianie opartych na dowodach i uzgodnionych międzynarodowo wytycznych i najlepszych praktyk w zakresie chorób rzadkich,
- zapewnienie równoważnych kwalifikacji dla odpowiednich specjalności medycznych, w celu ujednolicenia poziomu kształcenia wśród zawodów medycznych zajmujących się chorobami rzadkimi.

Piśmiennictwo

1. EUROPLAN National Conference, Poland, Kraków 22.10.2010: conference final report http://www.mukowiscydoza.pl/europlan.html?file=files/matio/images/silawgenach/final_report_poland_europlan.pdf
2. COUNCIL RECOMMENDATION of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases (2009/C 151/02) http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:EN:PDF

III. Cele programu

Celem ogólnym programu jest zwiększenie świadomości chorób rzadkich wśród studentów medycyny i lekarzy oraz podniesienie ich kompetencji a przez to poprawa opieki nad pacjentami z chorobami rzadkimi.

Cele szczegółowe obejmują nauczenie studentów medycyny:

- definicji i epidemiologii chorób rzadkich
- głównych przyczyn chorób rzadkich
- konstelacji objawów sugerujących chorobę rzadką
- algorytmów diagnostyczno-terapeutycznych w wybranych chorobach rzadkich z uwzględnieniem zasad kierowania pacjentów do ośrodków referencyjnych
- zadawania pytań i formułowania wniosków w sytuacji klinicznej
- zasad badań nad tzw. lekami sierocymi oraz sposobów ich rejestracji
- organizacji leczenia chorób rzadkich w Polsce
- przekazywania informacji o chorobach rzadkich pacjentom i ich rodzinom
- postępowania w wybranych stanach nagłych w chorobach rzadkich
- wykorzystywania międzynarodowych i polskich zasobów wiedzy z zakresu chorób rzadkich.

IV. Odbiorcy programu

Odbiorcami programu są studenci 3, 4, 5, i 6 roku wydziałów lekarskich uczelni medycznych. Proponuje się aby zajęcia odbywały się w formie zajęć fakultatywnych i miały charakter multidyscyplinarny tj. odbywały się w różnych jednostkach uczelni zajmujących się pacjentami z chorobami rzadkimi.

V. Harmonogram zajęć

Poniżej przedstawiono przykładowy program zajęć pn. „Choroby rzadkie w przypadkach klinicznych" prowadzonych na Wydziale Lekarskim Uniwerystetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w ramach fakultetu dla IV i V roku studiów.

Tytuł zajęć	Miejsce zajęć	Czas
1. Wprowadzenie do chorób rzadkich. 2.Źródła informacji o chorobach rzadkich	Klinika Chorób Serca i Naczyń UJ CM, Centrum Chorób Rzadkich Układu Krążenia KSS JP2	2 godz.
3. Metodyka badań naukowych w chorobach rzadkich.	Klinika Chorób Wewnętrznych i Geriatrii UJ CM, Ośrodek Chorób Rzadkich SU w Krakowie	1 godz.
4. Choroby rzadkie o podłożu immunologicznym cz. 1	Klinika Chorób Wewnętrznych i Geriatrii UJ CM, Ośrodek Chorób Rzadkich SU w Krakowie	2 godz.
5. Choroby rzadkie o podłożu immunologicznym cz. 2	Klinika Chorób Wewnętrznych i Geriatrii UJ CM, Ośrodek Chorób rzadkich SU w Krakowie	3 godz.
6. Choroby rzadkie układu krążenia - cz.1	Klinika Chorób Serca i Naczyń UJ CM, Centrum Chorób Rzadkich Układu Krążenia KSS JP2	2 godz.
7. Choroby rzadkie układu krążenia cz. 2	Klinika Chorób Serca i Naczyń UJ CM, Centrum Chorób Rzadkich Układu Krążenia KSS JP2	3 godz.
8. Choroby rzadkie układu krążenia cz. 3	Klinika Chorób Serca i Naczyń UJ CM, Centrum Chorób Rzadkich Układu Krążenia KSS JP2	3 godz.
9. Choroby rzadkie układu krążenia cz. 4	Klinika Chorób Serca i Naczyń UJ CM, Centrum Chorób Rzadkich Układu Krążenia KSS JP2	3 godz.
10. Choroby rzadkie układu nerwowego cz. 1	Klinika Neurologii UJ CM	2 godz.
11. Choroby rzadkie układu nerwowego cz. 2	Klinika Neurologii UJ CM - sala do ustalenia	3 godz.
12. Choroby rzadkie o podłożu genetycznym	Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii UJ CM	2 godz.
13. Choroby rzadkie o podłożu metabolicznym	Klinika Chorób Metabolicznych UJ CM	2 godz.
14. Rzadkie choroby hematologiczne	Klinika Hematologii UJ CM	2 godz.

VI.Moduły nauczania

VI.1. Moduł I
Wprowadzenie do chorób rzadkich

VI.1.1. Definicja i epidemiologia.

Grzegorz Kopeć

Czas trwania

1 x 45 min

Nabyte umiejętności

Po lekcji studenci powinni:

- znać definicję choroby rzadkiej,
- wiedzieć jakie trudności napotykają pacjenci z chorobą rzadką w codziennym życiu a także w kontakcie z opieką zdrowotną
- wiedzieć jakie są wyzwania dla lekarzy w diagnostyce i leczeniu chorób rzadkich
- odróżnić choroby częste od chorób rzadkich
- rozumieć epidemiologię chorób rzadkich i fakt, że choroby rzadkie w jednym okresie lub na jednym obszarze mogą być częste na innych obszarach lub w innych okresach czasu

Sposób prowadzenia zajęć

Lekcja powinna być prowadzona w postaci dyskusji podczas której nauczyciel zadaje studentom wyżej wymienione pytania. Studenci powinni samodzielnie wypracować odpowiedzi. Nauczyciel na końcu lekcji podsumowuje wnioski z dyskusji i przedstawia aktualny stan wiedzy.

Podstawy teoretyczne

Choroby rzadkie to choroby zagrażające życiu i istotnie upośledzające jakość życia których częstość występowania jest mniejsza niż 5 na 10 000 populacji ogólnej [1]. Definicja choroby rzadkiej została ustanowiona w 1999 roku przez Parlament Europejski.

Częstość występowania

Rozpowszechnienie chorób rzadkich jest zróżnicowane. Niektóre z nich występują niezwykle rzadko, np. <1 na 2 000 000 populacji i określane są jako choroby ultrarzadkie [2]. Krótkii opis porównawczy choró rzadkich i ultrarzadkich zawarto w Tabeli VI.1.1.1

Tabela VI.1.1.1. Charakterstyka chorób rzadkich oraz ultrarzadkich

	Choroby rzadkie	Choroby ultrarzadkie
Rozpowszechnienie	<1/2000	<1/2 000 000
Liczba noworodków dotkniętych choroba w Europie	5 000 lub mniej	5 lub mniej
Diagnostyka	Narodowe centra eksperckie, konsultacje e-mail	Elektroniczne bazy danych międzynarodowe, konsultacje e-mailowe
Opieka	Centra eksperckie	Wirtualne centra eksperckie, lokalna opieka zdrowotna
Źródła informacji	Podręczniki, portale chorób rzadkich	Strony Wiki
Grupy wsparcia	Krajowe	międzynarodowe
Nauka	Zdobywanie grantów trudne	Zdobywanie grantów bardzo trudne

Przyczyny

Większość chorób rzadkich ma podłoże genetyczne (np. zespół Marfana). Mogą być wynikiem zaburzeń metabolizmu (np. choroba Gauchera), układu immunologicznego (np. choroby układowe tkanki łącznej), zakażeń (np. tętnicze nadciśnienie płucne indukowane zakażeniem wirusem HIV). Mogą mieć też podłoże nowotworowe (np. pheochromocytoma).

Klasyfikacja

Klasyfikacja chorób rzadkich została zaproponowana przez Orphanet (patrz niżej). Pełna klasyfikacja w formie plików xml znajduje się na stronie OrphaData (http://www.orphadata.org/cgi-bin/inc/product3.inc.php) i obejmuje następujące kategorie:

- rzadkie choroby serca („Rare cardiac diseases")
- choroby spowodowane anomaliami w trakcie embriogenezy („Developmental anomalies during embryogenesis")
- wrodzone błędy metaboliczne („Inborn errors of metabolism")
- rzadkie choroby przewodu pokarmowego („Rare gastroenterological diseases")
- rzadkie choroby neurologiczne („Rare neurological diseases")
- rzadkie chirurgiczne choroby jamy brzusznej („Rare abdominal surgical diseases„)
- rzadkie choroby wątroby („Rare hepatic diseases")
- rzadkie choroby układu oddechowego („Rare respiratory diseases")
- rzadkie choroby układu moczowo-płciowego („Rare urogenital diseases")
- rzadkie chirurgiczne choroby klatki piersiowej („Rare surgical thoracic diseases")
- rzadkie choroby skóry („Rare skin diseases")
- rzadkie choroby nererk („Rare renal diseases")
- rzadkie choroby oczu („Rare eye diseases")
- rzadkie choroby endokrynologiczne („Rare endocrine diseases")
- rzadkie choroby hematologiczne („Rare haematological diseases")
- rzadkie choroby imunologiczne („Rare immunological diseases")
- rzadkie choroby układowe i reumatologiczne („Rare systemic and rhumatological diseases")
- rzadkie choroby odontologiczne („Rare odontological diseases")
- rzadkie choroby układu krążenia („Rare circulatory system diseases")
- rzadkie choroby kości („Rare bone diseases")
- rzadkie choroby otorynolaryngologiczne („Rare otorhinolaryngological diseases")
- rzadkie zaburzenia płodności („rare infertility disorders")
- rzadkie guzy („Rare tumors")
- rzadkie choroby zakaźne („rare infectious diseases")
- rzadkie zatrucia („rare intoxications")
- rzadkie choroby ginekologiczno-położnicze („Rare gynaecological and obstetric diseases")
- rzadkie choroby chirurgii szczękowo-twarzowej („Rare surgical maxillo-facial diseases")
- rzadkie choroby alergiczne („Rare allergic disease")
- rzadkie wady rozwojowe („Teratologic disorder")
- rzadkie malformacje serca („Rare cardiac malformations")
- rzadkie choroby genetyczne („Rare genetic diseases")

Klasyfikacja chorób rzadkich układu krążenia została opublikowana przez Centrum Chorób Rzadkich Układu Krążenia [3] i obejmuje:

I. Choroby rzadkie krążenia systemowego
II.Choroby rzadkie krążenia płucnego
III.Choroby rzadkie serca
IV.Rzadkie wrodzone wady serca
V.Rzadkie arytmie
VI.Kardioonkologia
VII.Choroby rzadkie układu krążenia u ciężarnych
VIII.Niesklasyfikowane choroby rzadkie układu krążenia

Leczenie

Większość chorób rzadkich nie ma swoistego leczenia. Przykładami chorób rzadkich, dla których leczenie swoiste jest dostępne są nadciśnienie płucne tętnicze, choroba Fabry'ego (enzymatyczna terapia zastępcza)

Piśmiennictwo

1. 1.Aymé S., Rodwell C., eds., "2013 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe", July 2013. http://www.eucerd.eu/upload/file/Reports/2013ReportStateofArtRDActivities.pdf
2. Hennekam RC. Care for patients with ultra-rare disorders. Eur J Med Genet. 2011 May-Jun;54(3):220-4
3. Podolec P. Rare Cardiovascular Diseases: From Classification to Clinical Examples. Centre for Rare Cardiovascular Diseases at the John Paul II Hospital in Krakow, Poland. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.

VI.1.2. Badania kliniczne w chorobach rzadkich.

Tomasz Grodzicki

Do interpretacji wyników badań z zakresu chorób rzadkich zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach (ang. evidence based medicine, EBM) możemy stosować, podobnie jak w inych dziedzinach medycyny, narzędzia o różnej jakości dowodów. W tej grupie wyróżniamy (od najbardziej wiarygodnych): przeglądy systematyczne, krytycznie oceniane artykuły, badania z randomizacją, badania kohortowe, badania kliniczno-kontrolne, prezentacje serii przypadków, opinie ekspertów.

Klasy zaleceń

Rekomendacje w ramach EBM formułowane są z określoną klasą zaleceń, opisującą efekt terapeutyczny (stosunek korzyści do ryzyka, w skali I-III).

Klasa I opisuje dowody z badań naukowych i /lub powszechną zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne. Klasa ta oznacza, że zaleca się zastosowanie danego postępowania (jest ono wskazane).

Klasa II świadczy o niejednoznaczności w dowodach z badań naukowych i/lub rozbieżności opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu. Klasa IIa oznacza, że dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością i sugeruje, że należy rozważyć dane postępowanie. Klasa IIb zarezerwowana jest natomiast dla działań, które można rozważyć, a ich przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie.

Klasa III oznacza, że dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii świadczy, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe i nie zaleca się jego stosowania.

Poziom wiarygodności danych

Rekomendacje formułowane są również z określoną siłą dowodu, podawaną w skali od A do C. Poziom A oznacza dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz. Poziom B świadczy o tym, że dane pochodzą z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych. Poziom C przyznaje się uzgodnionym opiniom ekspertów i/lub danym pochodzącym z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów.

Praktyczne zastosowanie klas i poziomu zaleceń

Powyżej opisane klasy i poziom zaleceń można przedstawić na przykładzie zaleceń dotyczących rozpoczynania farmakoterapii hipotensyjnej.

Zalecenie klasy I, poziom A obejmuje niezwłoczne rozpoczęcie farmakoterapii, po kilku tygodniach od rozpoczęcia zmian stylu życia lub równocześnie z nimi u osób z nadciśnieniem 2 i 3 stopnia, niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego lub u pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym przy wartościach skurczowego ciśnienia tętniczego ≥ 160 mm Hg. Obniżanie ciśnienia za pomocą leków hipotensyjnych zaleca się także wtedy, kiedy globalne ryzyko sercowo-naczyniowe jest wysokie z powodu obecności powikłań narządowych, cukrzycy, choroby sercowo-naczyniowej lub przewlekłej choroby nerek, nawet w przypadku nadciśnienia 1 stopnia. Zalecenie to podawane jest w klasie I, poziomie B. Rozpoczęcie farmakoterapii hipotensyjnej należy również rozważyć u pacjentów z nadciśnieniem 1 stopnia oraz niskim lub umiarkowanym ryzykiem, kiedy ciśnienie mieści się w tym zakresie podczas kilku powtarzanych wizyt lub jest podwyższone według kryteriów dla pomiaru ambulatoryjnego oraz pozostaje w tym zakresie mimo odpowiednio długiego okresu wdrożenia zmian stylu życia (Klasa IIa, poziom B). Farmakoterapię hipotensyjną można także rozważyć u osób w podeszłym wieku (przynajmniej u osób młodszych niż 80 lat), jeżeli skurczowe ciśnienie tętnicze wynosi 140–159 mm Hg, pod warunkiem, że leczenie hipotensyjne jest dobrze tolerowane (klasa IIb, poziom C). W klasie III podawane są natomiast przeciwwskazania: dopóki nie zostaną uzyskane niezbędne dowody, nie zaleca się rozpoczynania farmakoterapii hipotensyjnej u osób z ciśnieniem wysokim prawidłowym. Brak dowodów nie pozwala również na zalecenie rozpoczynania farmakoterapii hipotensyjnej u młodych pacjentów z izolowanym podwyższeniem ciśnienia skurczowego mierzonego na tętnicy ramiennej (osoby te wymagają ścisłej obserwacji i zaleceń dotyczących stylu życia, klasa III, poziom A).

Leki „sieroce”

Po wydaniu w 1983 roku „Orphan Drug Act” liczba nowych sposobów leczenia wzrosła z 10 metod do ponad 2000. Amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA) zatwierdziła do obrotu ponad 350 leków do leczenia chorób rzadkich od 1983 roku.

Wzrastająca liczba rejestracji leków sierocych może być przypisywana wzrastającemu zaangażowaniu firm farmaceutycznych w leczenie chorób rzadkich.

Obecnie w badaniach klinicznych testowanych jest około 460 leków dedykowanych chorobom rzadkim. Liczba ta wzrastała stopniowo w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat. Leki onkologiczne stanowią główny odsetek nowych rejestracji (33% w latach 2006-2011). Pozostałe dziedziny obejmują leki stosowane we wrodzonych chorobach metabolicznych oraz chorobach układu pokarmowego (17%), chorobach neurologicznych (17%), chorobach hematologicznych i immunologicznych (8%) i reumatologicznych (8%). W 2010 światowy rynek leków na choroby rzadkie wart był ponad 90 miliardów dolarów. Sprzedaż leków onkologicznych stanowiła ponad 36% tego rynku.

Trudności w prowadzeniu badań

W trakcie prowadzenia badań z zakresu chorób rzadkich napotkać można wiele różnego rodzaju trudności. Mogą one dotyczyć problemów z samym przeprowadzeniem badania – przyczyną może być np. niewielka liczba chorych możliwych do włączenia. Problemy z wyznaczeniem celu terapeutycznego mogą być skutkiem niepełnej znajomości naturalnego przebiegu choroby. Pojawiające się wątpliwości nad rzeczywistym bilansem korzyści i ryzyka dla pacjenta mogą wynikać z braku jednoznacznych kryteriów oceny aktywności choroby. Innymi trudnościami są brak jednoznacznych standardów opieki czy problemy etyczne związane z przebiegiem badania.

Praktyka oceny leczenia chorób rzadkich w Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM).

W praktyce stosowanej w AOTM często napotyka się wyzwania takie jak negatywne wyniki EBM (RCT i przeglądy systemowe) lub entuzjastyczne opinie "ekspertów". Istotnym czynnikiem są również duże oczekiwania pacjentów i ich organizacji.

Wytyczne Europejskiej Agencji Leków (ang.: European Medicines Agency, EMEA) dla badań małych grup pacjentów

Brak jest specjalnych metod do projektowania, przeprowadzania lub analizowania wyników badań klinicznych w małych populacjach. Istnieją jednak sposoby na poprawienie wydajności tych badań. Należy pamiętać, że wytyczne odnoszące się do zwykłych chorób mogą być również stosowane do chorób rzadkich. Potrzeba wydajności statystycznej powinna być jednak godzona z potrzebą uzyskiwania klinicznie istotnych wyników.

Wytyczne EMEA dla badań małych grup pacjentów (2008) – heterogeniczność

W sytuacjach, gdzie uzyskanie dowodu na skuteczność i bezpieczeństwo nie jest możliwe, dopuszczalne są alternatywne rozwiązania, jeżeli chronią one dobro pacjenta.

Szczegółowa wiedza z zakresu farmakologii może być pomocna w projektowaniu badań, badania farmakologiczne mogą natomiast pomóc zidentyfikować źródła heterogeniczności badanych grup pacjentów. Farmakologia i inne nauki podstawowe mogą być pomocne zwłaszcza w sytuacjach, gdy leczy się niewielkie grupy pacjentów.

Zastępcze punkty końcowe mogą być wystarczające, muszą być jednak w pełni uzasadnione. Ich związek z wydajnością kliniczną musi być jasny, tak aby bilans ryzyka i korzyści mógł być oceniony.

Należy także pamiętać, że niezwykle istotne są grupy kontrolne. Ich brak podważa wiarygodność badań.

Rejestry pacjentów mogą zapewnić ważne informacje dotyczące naturalnego przebiegu choroby i pomóc w ocenie efektywności i bezpieczeństwa leczenia. Rejestry takie mogą być również używane jako źródło kontrolnych pacjentów o ile zawierają one dane wysokiej jakości.

Ocena skuteczności leczenia w chorobach rzadkich

Podstawą pozostają tu Randomizowane Badania Kliniczne, minimalna jest natomiast rola ekspertów, doświadczenia klinicznego czy opisów przypadków. Przy silnym efekcie klinicznym dopuszczalne jest stosowanie rejestrów. Istotne jest posługiwanie się uzasadnionymi zastępczymi punktami końcowymi o ugruntowanym znaczeniu klinicznym. Dużą role odgrywają tu nowe, eksperymentalne metody terapeutyczne.

Badania, leki i terapia - EURORDIS

EURORDIS jest pozarządową organizacją zrzeszającą stowarzyszenia pacjentów cierpiących na choroby rzadkie. Przyczynia się ona do umacniania pozycji chorób rzadkich jako priorytetu w badaniach Unii Europejskiej. EURORDIS uczestniczy w pracach nad lekami sierocymi oraz zaawansowanymi metodami leczniczymi aby zapewnić wysokie tępo rozwoju i dostępność terapii. Promuje lepszy dostęp do leków jak również wysoką jakość informacji dla pacjentów. EURORDIS stworzyło także europejską sieć współpracy nad DNA, komórkami i tkankami (EuroBioBank).

VI.1.3. Źródła informacji o chorobach rzadkich.

Marcin Waligóra, Grzegorz Kopeć

Czas trwania

2 x 45 min

Nabyte umiejętności

Po lekcji student powinien:

- potrafić wymienić źródła informacji o chorobach rzadkich takie jak czasopisma, strony internetowe, organizacje pacjenckie, oraz podać przykłady,
- potrafić korzystać dostępnych źródeł informacji o chorobach rzadkich, w tym wyszukiwarek naukowych, w tym jak zawężać liczbę wyników oraz jak precyzyjnie szukać informacji dotyczących chorób rzadkich,
- znać źródła informacji o lekach stosowanych w chorobach rzadkich (European Medicine Agency, Food and Drug Administration) oraz potrafić znaleźć leki stosowane w zadanych przez prowadzącego chorobach oraz ich zarejestrowane wskazania.

Sposób prowadzenia zajęć

W trakcie 90-cio minutowego seminarium opartego zarówno na części wykładowej jak również interaktywnej dyskusji i przykładach (zał. slajdy), nauczyciel przedstawia studentom w jaki sposób można wyszukiwać informacje dotyczące wybranych chorób rzadkich. Pod koniec lekcji nauczyciel zadaje studentom pytania dotyczące źródeł informacji. Przykładowe pytania mogą brzmieć następująco: „Gdzie wyszukać informacji o…":

1) rejestracji zadanego leku, np. „czy lek treprostinil sodu jest zarejestrowany do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w krajach UE?"

2) publikacji dotyczących wybranej choroby rzadkie, np. „gdzie znaleźć wskazówki dotyczące postępowania okołooperacyjnego u pacjentów z zespołem Ehlersa-Danlosa".

VI.1.3.1. Wprowadzenie

,,Nikt z nas nie jest chroniony przez statystykę" - jak przestrzega EURORDIS (www.eurordis.org), pomimo iż choroby rzadkie występują w populacji z częstością nie większą niż 5 na 10 000, to dane szacunkowe wskazują że około 6-8% populacji choruje na jedną z chorób rzadkich. Łącznie daje to liczbę 27-36 milionów mieszkańców Unii Europejskiej. Szacuje się, że liczba chorób rzadkich wynosi 5000-8000, a ich liczba codziennie wzrasta o kolejne pozycje. Dotykają one zarówno pojedyncze komórki, jak również tkanki czy całe układy, a ich kompleksowość często wymaga wielopłaszczyznowego i profesjonalnego podejścia. Z uwagi na specyfikę, posiadana wiedza często nie jest oparta na wieloośrodkowych badaniach prowadzonych na grupach złożonych z tysięcy pacjentów, lecz na mniejszych, a czasem nawet na opisach pojedynczych przypadków. W dotarciu do tych informacji pomagają takie narzędzia jak:

1. wyszukiwarki naukowe,
2. portale internetowe, agencje i organizacje,
3. organizacje pacjenckie,
4. czasopisma naukowe.

Dane pochodzące z EURORDIS szacują, że aktualnie toczy się 4770 projektów badawczych w chorobach rzadkich (nie licząc badań klinicznych) dotyczących 2121 jednostek chorobowych. Wynika stąd iż dla większości chorób rzadkich nie są prowadzone żadne badania naukowe. Przyczyny mniejszego zainteresowania w poszerzaniu wiedzy i możliwości leczenia chorób rzadkich są różne, od najbardziej prozaicznych takich jak niezwykle niska zapadalność (rzadkie występowanie), aż po bardziej skomplikowane mechanizmy, w tym:

A. Względnie mniejsza możliwość komercjalizacji wyników. Możliwość komercjalizacji wyników jest jednym z głównych mechanizmów zachęcających dużych inwestorów i koncerny do włączania się w badania naukowe, gdyż daje szansę na zwrócenie się kosztów inwestycji w badanie kliniczne, lek czy procedurę. W przypadku chorób rzadkich możliwości prowadzenia wieloośrodkowych badań są ograniczone z powodu rozproszenia ośrodków zbierających niewielkie grupy chorych, zróżnicowania uwarunkowań prawnych poszczególnych rejonów świata czy też sposobu uzyskiwania

zgód. Ponadto jedynie część chorób rzadkich jest na tyle rozpowszechniona iż udaje się dokładnie zbadać ich przyczyny i znaleźć możliwości lecznicze. Te i inne utrudnienia odstraszają część inwestorów i koncernów, powodując iż finansowanie i inwestycja w badania często opłacana jest przez ośrodki naukowe czy instytucje publiczne, a te z kolei zależne od polityki finansowej funduszy publicznych.

B. Rozproszenie ośrodków i badaczy. W związku z rzadkim występowaniem pewnych chorób, decentralizacja i rozproszenie jednostek badawczych dotyczy krajów, obszaru unii europejskiej a nawet całych kontynentów. Bariery językowe, kulturowe czy geograficzne utrudniają wzajemne kontakty i wymianę doświadczeń. Skutkuje to mniejszą efektywnością, wolniejszym rozwojem i rzadszym prowadzeniem wieloośrodkowych badań. Sytuacja taka dotyczy również pewnych zasobów, takich jak baz danych, rejestrów, systemów farmakologicznych, epidemiologicznych, diagnostycznych.

VI.1.3.2. Źródła informacji o chorobach rzadkich.

A. Elektroniczne bazy danych.

Do najbardziej popularnych wyszukiwarek zasobów naukowych (publikacji naukowych, rozdziałów książkowych, raportów, grafik) należą PubMed, OMIM, EMBASE. Za ich pomocą można w szybki sposób uzyskać dostęp do publikacji naukowych dotyczących chorób rzadkich. W panelu wyszukiwarki wystarczy wpisać interesującą nas frazę (np. nazwę jednostki chorobowej w języku angielskim) i uruchomić proces przeszukiwania biblioteki. Ze względu na znaczną liczbę pozycji rekordów (wyników, publikacji), przy korzystaniu z wyszukiwarek należy zawężać wyszukiwanie, np. poprzez stosowanie słów kluczowych czy filtrów.

A.1. PubMed.

Założony w 1996 r. przez National Center for Biotechnology Information (NCBI), jest częścią National Library of Medicine, prowadzonego przez rząd Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej. Jest on anglojęzyczną bazą danych indeksującą artykuły zarówno z dziedziny medycyny jak i nauk pokrewnych zwartych w bazie MEDLINE – łącznie ponad 24 miliony pozycji do cytacji. PubMed znajduje się pod adresem http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/. W celu wyszukania pozycji w bazie danych należy wpisać jej tytuł, autorów, identyfikator PubMed (jako tzw. PMID w formie ciągu cyfr), lub skróconą nazwę czasopisma z rokiem, wolumenem i stronami (przykładowe formatowanie: Heart Lung Circ. 2014; 23:454-61). Jeśli jednak te dane nie są znane, można wykorzystać standardowy tryb wyszukiwania prostego, który jest skonstruowany intuicyjnie, tak aby nawet niezaawansowany użytkownik nie miał problemu z obsługą (rycina w zał. slajdach). W oknie otwartej wyszukiwarki znajduje się poziomy pasek wyszukiwania słownego gdzie należy podać interesujące nas zagadnienie, najczęściej w formie krótkich haseł („tzw. słów kluczowych" - np. „pulmonary arterial hypertension"). Inną możliwością jest opcja wyszukiwania zaawansowanego, do której dostęp uzyskujemy po kliknięciu opcji „advanced" znajdującej się poniżej paska wyszukiwania. Obejmuje ona m.in. funkcję „builder" - pozwalającą na dodawanie słów kluczowych za pomocą operatorów:

- „and" – zawęża wyniki do pozycji zawierających wszystkie wymienione słowa,
- „or" – zawęża wyniki do pozycji zawierających jedno z wymienionych słów,
- „not" - zawęża wyniki do pozycji nie zawierających wymienionego słowa.

Ponadto tuż obok operatora znajduje się pasek przewijania służący do wyboru odpowiedniej kategorii wpisanego słowa (np. jako nazwisko autora, nazwa czasopisma, język publikacji czy też data wydania).

Bardziej rozbudowaną i unikalną dla NCBI opcją wyszukiwania jest wyszukiwarka obsługująca system Medical Subject Headings (MeSH) - dostęp do niej znajduje się w menu wyboru baz danych (jako „MeSH"). Po wpisaniu interesującej nas frazy, zostaną zaproponowane słowa kluczowe pozwalające na szybkie odnalezienie artykułów z danego zakresu.

Wyniki wyszukiwania można zawęzić za pomocą filtrów z uwzględnieniem m.in. gatunku, którego dotyczy publikacja (np. wyświetlanie wyników badań przeprowadzonych wyłącznie na zwierzętach), rodzaju prac (np. tylko prace przeglądowe), z opcją pełnego, darmowego dostępu lub ograniczenie wyświetlanych wyników tylko do prac opublikowanych w ciągu ostatnich lat (np. 10 lat).

W systemie baz danych prowadzonych przez NCBI możliwa jest bezpłatna rejestracjai założenie konta użytkownika pozwalające m.in na zapisywanie wyników wyszukiwań, pozycji piśmiennictwa czy opcji filtrowania.

Po odnalezieniu interesującej pozycji piśmiennictwa uzyskujemy dostęp do stronyz abstraktem, na której znajdują się podstawowe dane bibliograficzne (pełna lista autorów, tytuł, czasopismo z rokiem wydania, numerem i stronami) oraz często opcja „related citations". Uwzględnia ona inne pozycje piśmiennictwa cytujące wybraną publikację, pozwalając w ten sposób na swobodne przechodzenie pomiędzy podobnymi tematycznie pracami. Na stronie z abstraktem znajduje się również graficzna ikona czasopisma, która przenosi bezpośrednio do strony na której można uzyskać (darmowy lub odpłatny) dostęp do pełnej wersji publikacji.

A.2. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM).
Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) jest elektroniczną bazą danych zarządzaną przez NCBI od 1987 r. Jej historia sięga 1965 r. kiedy to została utworzona przez dr Victora A. McKusicka z Johns Hopkins University. Wersja elektroniczna zawiera m.in. opisy genów, ich fenotypów oraz chorób genetycznych i dostępna jest pod adresem http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim. Korzystanie z wyszukiwarki jest intuicyjne, zbliżone do opisanego powyżej sposobu wyszukiwania jak w PubMed (rycina w zał. slajdach), z tym że w prezentacji wyników pod tytułem (każdym opatrzonym indywidualnym numerem OMIM) znajdują się podsumowanie omawianego genu („Gene Summary"), znane testy diagnostyki genetycznej („Genetic Tests") oraz przegląd piśmiennictwa („Medical Literature"). Po kliknięciu w interesującą pozycję (nazwę genu) następuje przekierowanie do strony ze szczegółowym opisem i literaturą (rycina w zał. slajdach). Wyszukiwarka ta ma ogromne znaczenie w przeglądaniu literatury dot. chorób rzadkich, gdyż czynniki genetyczne leżą u podłoża połowy tych chorób.

A.3.Excerpta Medica dataBASE (EMBASE).
Baza danych prowadzona przez firmę Elsevier zawierająca i indeksująca zwłaszcza artykuły biomedyczne oraz farmakologiczne publikowane głównie w europejskich czasopismach naukowych (w 2012 r. stanowiły 49,7% dostępnych zasobów). Zbiór stanowi ponad 28 mln pozycji indeksowanych od 1947 r. Ponadto w wyszukiwarce indeksowane są abstrakty konferencyjne od 2009 r. W związku z nieco inną zawartością, częściowo nie pokrywającą się z PubMed, jest nieoceniony źródłem informacji zwłaszcza o lekach używanych w leczeniu chorób rzadkich. Baza znajduje się pod adresem http://www.elsevier.com/online-tools/embase, jednak korzystanie ograniczone jest do instytucji które wykupiły dostęp. Najprostszą i najbardziej intuicyjną metodę stanowi opcja „quick search" (rycina w zał. slajdach) będąca podstawowym narzędziem wyszukiwarki. Bardziej skomplikowane metody wyszukiwania dostępne są przez wykorzystanie zakładki „search" posiadające takie opcje jak wyszukiwanie zaawansowane („advanced search"), wyszukiwanie leków („drug"), chorób („diseases"), urządzeń („device") czy artykułów („article"). Wykorzystanie tych zakładek umożliwia zawężenie listy wyszukiwanych pozycji do interesujących aspektów, np. listy publikacji dotyczących konkretnego leku, przykładowo treprostinilu sodu (rycina w zał. slajdach). Najważniejsze opcje wyszukiwania obejmują:

- „sources" – źródła wyszukiwania, możliwe przeszukiwanie zasobów MEDLINE i/lub Embase
- „drug subheadings" – możliwe przeszukanie zasobów ze szczególnym uwzględnieniem informacji o działaniach niepożądanych leków, dawkowania, wyników badań klinicznych, porównania leku, możliwości łączenia leków, interakcji, farmakokinetyki, toksyczności i wielu innych
- „routes" – możliwość wyboru drogi podawania leku (w tym np. do przestrzeni zewnątrzoponowej, do guza, wziewnej itd.)
- „quick limits" – zawiera opcje szybkiego zawężenia wyszukiwań do np. badań na zwierzętach/ludziach, prac jedynie w języku angielskim, z abstraktem czy z numerem zarejestrowanego badania klinicznego
- „EBM" – z uwzględnieniem m.in. wyników badań klinicznych, metaanaliz czy też przeglądów literatury w oparciu o Cochrane
- „pub types" – uwzględnia rodzaj publikacji (m.in. artykuły oryginalne, listy do redaktora, abstrakty konferencyjne, erraty itd.)

B. Portale internetowe.
B.1. Orphanet
Wśród portali dedykowanych chorobom rzadkim, jednym z najbardziej rozbudowanych pozostaje Orphanet (http://www.orpha.net/). Orphanet tworzy konsorcjum 40 państw, które zarządzane jest przez francuski zespół INSERM (Francuski Narodowy Instytut Zdrowia i Nauk Medycznych). Strona internetowa umożliwia przeglądanie zasobów w języku angielskim, francuskim, niemieckim, hiszpańskim, włoskim, portugalskim czy holenderskim – jednak największa część zasobów jest dostępna w językach angielskim i francuskim.

W zakładce „about Orphanet" (rycina w zał. slajdach) znajduje się dostęp do zasobów informacji o chorobach rzadkich, takich jak:

1. klasyfikacja chorób rzadkich,
2. encyklopedia (w wersji dla pacjentów oraz w wersji dla lekarzy – zakładka „rare disease" a następnie „encyclopedia")
3. wyszukiwarka chorób na podstawie zadanych objawów i danych z wywiadu
4. opisy leków (zakładka „orphan drugs"),
5. publikowany co 2 miesiące biuletyn OrphaNews zawierający przegląd nowych wyników badań klinicznych czy wydarzeń politycznych,
6. Orphanet report series zawierający tematyczne raporty (http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_Home.php),
7. wykaz specjalistycznych usług, dotyczących chorób rzadkich w tym:

   – listy specjalistycznych klinik (zakładka „expert centres"), laboratoriów medycznych (zakładka „diagnostic tests"),
   – prowadzone aktualnie projekty badawcze, badania kliniczne, rejestry, sieci, platform technologicznych (zakładka „researches and trials"),
   – stowarzyszenia pacjentów (zakładka „patient organisations").

Ponadto corocznie publikowany jest raport na temat działalności

Orphanetu dostępny on-line (rycina w zał. slajdach) na stronie internetowej
(http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_Home.php).

W encyklopedii
(http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_ProEncyclo.php) znaleźć można wiele dokumentów w tym artykuły przeglądowe, zalecenia i wytyczne, dotyczące poszczególnych tematów, które posegregowano alfabetycznie (rycina w zał. slajdach). W zakładce „emergency guidelines" zebrano zalecenia z zakresu medycyny ratunkowej w niektórych chorobach rzadkich (http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Emergency.php?lng=EN).

W sekcji klasyfikacja znajduje się wyszukiwarka chorób rzadkich, która pozwala na odnalezienie poszukiwanej informacji po wprowadzeniu nazwy jednostki chorobowej, nazwy genu, ORPHA number czy też numeru genu wg OMIM. Pełna klasyfikacja w formie plików xml znajduje się na stronie OrphaData (http://www.orphadata.org/cgi-bin/inc/product3.inc.php) i obejmuje następujące kategorie:

- rzadkie choroby serca („Rare cardiac diseases")
- choroby spowodowane anomaliami w trakcie embriogenezy („ Developmental anomalies during embryogenesis")
- wrodzone błędy metaboliczne („Inborn errors of metabolism")
- rzadkie choroby przewodu pokarmowego („Rare gastroenterological diseases")
- rzadkie choroby neurologiczne („Rare neurological diseases")
- rzadkie chirurgiczne choroby jamy brzusznej („Rare abdominal surgical diseases„)
- rzadkie choroby wątroby („Rare hepatic diseases")
- rzadkie choroby układu oddechowego („Rare respiratory diseases")
- rzadkie choroby układu moczowo-płciowego („Rare urogenital diseases")
- rzadkie chirurgiczne choroby klatki piersiowej („Rare surgical thoracic diseases")
- rzadkie choroby skóry („Rare skin diseases")
- rzadkie choroby nererk („Rare renal diseases")
- rzadkie choroby oczu („Rare eye diseases")
- rzadkie choroby endokrynologiczne („Rare endocrine diseases")
- rzadkie choroby hematologiczne („Rare haematological diseases")
- rzadkie choroby imunologiczne („Rare immunological diseases")
- rzadkie choroby układowe i reumatologiczne („Rare systemic and rhumatological diseases")
- rzadkie choroby odontologiczne („Rare odontological diseases")
- rzadkie choroby układu krążenia („Rare circulatory system diseases")
- rzadkie choroby kości („Rare bone diseases")
- rzadkie choroby otorynolaryngologiczne („Rare otorhinolaryngological diseases")
- rzadkie zaburzenia płodności („rare infertility disorders")
- rzadkie guzy („Rare tumors")
- rzadkie choroby zakaźne („rare infectious diseases")
- rzadkie zatrucia („rare intoxications")
- rzadkie choroby ginekologiczno-położnicze („Rare gynaecological and obstetric diseases")
- rzadkie choroby chirurgii szczękowo-twarzowej („Rare surgical maxillo-facial diseases")
- rzadkie choroby alergiczne („Rare allergic disease")
- rzadkie wady rozwojowe („Teratologic disorder")
- rzadkie malformacje serca („Rare cardiac malformations")
- rzadkie choroby genetyczne („Rare genetic diseases")

Powyższe kategorie oraz ich podkategorie dostępne są w sekcji „klasyfikacje" ("classifications") na Orphanet – należy zaznaczyć w wyszukiwarce „search a group of diseases" a następnie wpisać interesującą nas kategorię z wyżej wymienionych. Przykładowo po wpisaniu „rare respiratory diseases" uzyskamy dostęp do przeglądu całej klasyfikacji „Orphanet classification of rare respiratory diseases". Klasyfikacja ta ma charakter hierarchiczny na który składają się ogólne nazwy grup chorób w skład których wchodzą bardziej szczegółowe grupy i jednostki chorobowe. Wyniki wyszkiwania są jednocześnie odnośnikami do kolejnych stron pozwalających na przegląd coraz bardziej szczegółowych pozycji wraz z numerami wg klasyfikacji Orpha oraz panelem dodatkowych informacji dotyczących szukanej pozycji („additional information") zawierających m.in. odnośniki centrów eksperckich („expert centres"), testów diagnostycznych („diagnostic tests") czy np. organizacji pacjenckich („patient organizastions").

B.2. Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency; EMA).

Działająca od 1995 r., Europejska Agencja Leków ocenia i nadzoruje obrót lekami stosowanymi u ludzi i zwierząt na terenie Unii Europejskiej. Zadania te realizowane są przez poszczególne komitety oraz ekspertów, których sumaryczna liczba przekracza 4500. Komitetami działającymi w ramach EMA są:

- ds. produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP)
- ds. weterynaryjnych produktór leczniczych (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, CVMP)
- ds. sierocych produktów leczniczych (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP)
- ds. ziołowych produktów leczniczych (Committee on Herbal Medicinal Products, HMPC)
- ds. oceny ryzyka nadzoru bezpieczeństwa farmakoterapii (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC)
- ds. terapii zaawansowanych (Committee for Advanced Therapies, CAT)
- komitet pediatryczny (Paediatric Committee, PDCO)

Wśród grup roboczych powstał osobny komitet zajmujący się w szczególności chorobami rzadkimi - Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). W jego skład wchodzi 10 osób, w tym trójka przedstawicieli organizacji pacjenckich.

Na stronie internetowej EMA można znaleźć nowości dotyczące leków (http://www.ema.europa.eu/ema/). W zakładce „find medicine" znajduje się wyszukiwarka pozwalająca na lokalizację szukanych pozycji lekowych. Ponadto znaleźć można alfabetyczny indeks wszystkich leków zatwierdzonych do obrotu w Unii Europejskiej, wraz z późniejszymi dokumentami uzupełniającymi. W wyszukiwarce w zakładce ,,patient safety" znajduje się lista zaleceń komitetu do spraw produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Committee for Medicinal Products for Human Use; CHMP). Poniżej w kategorii ,,human medicines" znajduje się zakładka "Rare disease designations", pozwalająca na łatwe odnalezienie decyzji EMA w sprawach produktów leczniczych w chorobach rzadkich (w tym decyzji złożonych wniosków). „Orphan designation" jest uprzywilejowanym statusem przyznawanym lekom stosowanym w chorobach rzadkich. Wnioski oceniane są przez COMP w terminie 90 dni od daty ich złożenia, a na podstawie ich opinii Komisja Europejska podejmuje decyzję o nadaniu statusu dla leku. „Orphan designation" obejmuje takie aspekty jak 10-letni okres ochrony przed konkurencją (wyłączności rynkowej w danym wskazaniu) w ramach Unii Europejskiej, zmniejszenie opłat obejmujących koszty wprowadzenia leku na rynek, czy pomocy w przejściu przez procedury administracyjne rejestracji. Ułatwienia i przywileje te są formą zachęty dla firm farmaceutycznych do rozwijania badań i wprowadzania na rynek produktów stosowanych w leczeniu chorób rzadkich. Efektem jest ukierunkowanie rozwoju przemysłu farmaceutycznego i zwiększenie możliwych opcji leczniczych dla pacjentów.

B.3. Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration; FDA)

Amerykańska agencja rządowa FDA, od 1906 r. odpowiada za dopuszczenie do obrotu leków oraz suplementów (ale też szczepionek, żywności, sprzętu medycznego etc.) w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej.

Na stronie internetowej (http://www.fda.gov/) znajduje się wyszukiwarka zasobów, w której po wpisaniu np. nazwy leku znaleźć można informacje o produkcie, w tym szczegółowy opis substancji (ze wskazaniami, przeciwwskazaniami) , dokumenty dotyczące bezpieczeństwa, ulotki i materiały dla pacjentów. W sekcji nowości (http://www.fda.gov/NewsEvents/default.htm) znajdują się ogłoszenia dotyczące zmian rejestracyjnych leków (w tym wprowadzania nowych do obiegu) oraz wydarzeń (obejmujących spotkania, konferencje oraz warsztaty szkoleniowe). Ponadto strona posiada sekcję dydaktyczną (http://www.fda.gov/Training/learningportal/) zawierającą materiały w formie dokumentów i filmów w wersji online, obejmujących pełne spektrum zagadnień takich jak np. terapia genowa (przykładowo zawierająca slajdy z wykładów wraz z nagraniem) czy też np. diagnostyki in vitro.

B.4. The Office of Rare Diseases Research (ORDR).

Założony w 1993 r. ORDR w ramach Narodowych Instytutów Zdrowia (National Institutes of Health, NIH) jest organem koordynującym i wspierającym badania nad chorobami rzadkimi w Stanach Zjednoczonych. Strona internetowa (http://rarediseases.info.nih.gov) zawiera zebrane odnośniki do wielu ważnych stron internetowych w tym badań naukowych (zakładka „research") czy też prostej wyszukiwarki organizacji w poszczególnych krajach zajmujących się problematyką chorób rzadkich (zakładka „resources"; http://rarediseases.info.nih.gov/resources/organization-search).

Ponadto wśród zasobów znajduje się centrum informacyjne o chorobach genetycznych oraz rzadkich (http://rarediseases.info.nih.gov/gard) gdzie znajdują się podstawowe informacje dotyczące szukanej jednostki chorobowej, wraz z kilkoma pozycjami piśmiennictwa.

B.5. Centre for Rare Cardiovascular Diseases (CRCD).

Na stronie prowadzonej przez Centrum Chorób Rzadkich Układu Krążenia w Krakowie znaleźć można obszerne prezentacje przypadków (w dziale „education" dostępnego na: http://www.crcd.eu/?cat=1) wraz z wprowadzeniem, przeglądem piśmiennictwa oraz opiniami ekspertów i konkluzjami wielodyscyplinarnych zespołów ekspertów z Polski i ze Świata.

Ponadto wśród zasobów znaleźć można klasyfikację chorób rzadkich (http://www.crcd.eu/?page_id=1436) wraz z obowiązującymi kodami. Klasyfikacja ta jest stosowana do łatwego indeksowania prezentowanych na stronie internetowej przypadków.

C. Organizacje.

C.1. EURORDIS.

EURORDIS (www.eurordis.org) jest portalem prowadzonym przez europejskie organizacje pacjentów dotkniętych chorobami rzadkimi. W skład EURORDIS wchodzi ponad 600 organizacji pacjentów, reprezentujących ponad 4000 chorób rzadkich z ponad 50 krajów. Celem portalu jest zbudowanie silnej ogólnoeuropejskiej wspólnoty, wzmocnienie i wspieranie organizacji pacjentów oraz ich przedstawicieli.

Wśród zasobów portalu znaleźć można rozbudowaną bibliotekę (http://www.eurordis.org/library), w skład której wchodzą:

- oświadczenia zawierające stanowisko EURORDIS dotyczące aktualnych problemów politycznych, legislacyjnych, etycznych, społecznych czy gospodarczych,

- opracowania wydane przez eurorodis,
- broszury (fact sheets),
- tabele warsztatów tematycznych (obejmujących rozwój nowych technologii, leków oraz procedur leczniczych).

W zakładce „training resources" a następnie w „online learning" udostępniono kursy w skład których wchodzą prezentacje, przypadki kliniczne oraz moduły pozwalające na lepsze zrozumienie zagadnień statystycznych, etycznych czy też metodologii badań naukowych. W kolejnej zakładce - ,,Orphan drugs & treatment" znaleźć można informacje dotyczące leków stosowanych w chorobach rzadkich, w tym informacje o procesie legislacyjnym w UE (w podkategorii ,,Orphan Medicines Regulation"), oraz bibliotekę z podlinkowanymi najważniejszymi stronami rządowymi oraz odpowiadającymi za rejestrację leków i badań klinicznych (http://www.eurordis.org/compassionate-use-resources). W sekcji dotyczącej nowości (http://www.eurordis.org/news-and-events) znaleźć można aktualne wydarzenia, podsumowania, rekomendacje czy też reportaże z europejskich i światowych konferencji.

W 2008 r. w Europie przy współpracy z EURORDIS, zorganizowano po raz pierwszy dzień chorób rzadkich w symbolicznym – „rzadkim" dniu 29 lutego. Ponadto w 2009 r. inicjatywa ta odbyła się również w Stanach Zjednoczonych oraz krajach takich jak Australia, Argentyna, Kanada, Chiny, Kolumbia oraz Tajwan. Od tego czasu Dzień Chorób Rzadkich obchodzony jest na świecie 29 lutego, a w lata przestępne – 29 lutego. Więcej informacji można znaleźć na stronach internetowych: http://www.dzienchorobrzadkich.pl/ lub http://www.rarediseaseday.org/

C.2. Rare connect.

Dostępny pod adresem https://www.rareconnect.org/en , Rare Connect jest portalem stworzonym przy współpracy EURORDIS (European Rare Disease Organisation) oraz NORD (National Organization for Rare Disorders). Jest to narzędzie, które ułatwia komunikację i dzielenie się doświadczeniami pomiędzy pacjentami z chorobami rzadkimi. Trzy główne sekcje („Understand" , „Meet" oraz „Learn") dostępne są po rejestracji w serwisie. Ponadto na stronie internetowej po wybraniu odpowiedniej choroby lub grupy chorób („Select your community") znajduje się opcja „resources" (np. po wybraniu „pulmonary hypertension" przenosimy się na podstronę „community home" gdzie widnieje „pulmonary hypertension (PH) resources"). Prowadzi ona do zbioru artykułów i wytycznych z interesującej nas grupy chorobowej (zakładki „articles" oraz „documents") dedykowanych głównie dla pacjentów.

C.3. Inne.

W tabeli VI.1.3.2.1. zestawiono listę ważniejszych organizacji (m.in. pacjenckich) zajmujących się chorobami rzadkimi wraz z adresami stron internetowych podzielonych względem poszczególnych państw.

Tabela VI.1.3.2.1. Organizacje chorób rzadkich w wybranych krajach

Państwo	Nazwa organizacji	Adres strony internetowej
Belgia	Rare Diseases Organisation Belgium (RaDiOrg)	www.radiorg.be
Bułaria	National Alliance of People with Rare Diseases (NAPRD)	www.raredis.org
Dania	Rare Disorders Denmark	www.raredisorders.dk
Francja	France	www.alliance-maladies-rares.org
Grecja	Greek Alliance for Rare Disease (PESPA)	
Hiszpania	Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)	www.pespa.gr
Holandia	Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP)	www.enfermedades-raras.org
Irlandia	Genetic and Inherited Disorders Organisation (GIDO)	www.vsop.nl
Luxemburg	Luxembourg Association for Neuromuscular and Rare Diseases (ALAN)	www.gido.ie
Niemcy	Allianz Chronischer seltener Erkrankungen e.V. (ACHSE)	www.alan.lu
Szwecja	The Swedish Association of Rare Disorders (Riksförbundet Sällsynta diagnoser)	www.achse-online.de
Węgry	Hungarian Federation of People with Rare and Congenital Diseases - Rare Diseases Hungary (HUFERDIS)	www.sallsyntadiagnoser.se
Włochy	Federazione Italiana Malattie Rare (UNIAMO)	www.uniamo.org

D. Czasopisma naukowe.

D.1 Orphanet Journal of Rare Diseases.

Orphanet Journal of Rare Diseases jest czasopismem prowadzonym przez Orphanet wydawanym w wersji online. Na stronie internetowej http://www.ojrd.com/ znajduje się portal informacyjny pozwalający z aktualnymi danymi dotyczącymi czasopisma (w tym aktualny impact factor, listę recenzentów) jak i bezpłatny dostęp do artykułów w nim opublikowanych.

W zakładce „articles" znajduje się przeglądarka, obsługująca również filtr ułatwiający przeglądanie artykułów (z podziałem na: artykuły oryginalne, opisy przypadków, listy do redaktora, artykuły przeglądowe itd.). Innymi możliwościami przeglądania jest segregowanie po temacie („articles by subject") czy też najbardziej popularnych („most viewed" z opcją wyboru przedziału czasowego).

Strona internetowa umożliwia dostęp do systemu składania własnych artykułów do recenzji.

D.2 Journal of Rare Cardiovascular Diseases.

Journal of Rare Cardiovascular Diseases jest czasopismem wydawanym raz na kwartał od 2012 r. przez Krakowskie Centrum Chorób Rzadkich Układu Krążenia. Poruszana tematyka dotyczy rzadkich chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym głównie wad wrodzonych serca, kardiomiopatii, zaburzeń rytmu, rzadkich chorób krążenia płucnego, guzów serca oraz rzadkich chorób wpływających na układ krążenia (jak np. choroby tkanki łącznej, choroby metaboliczne, choroby nerwowo-mięśniowe). W czasopiśmie publikowane są zarówno prace oryginalne, jak i opisy przypadków, prace przeglądowe czy też reportaże i nowości ze świata, które podlegają zasadom klasycznego systemu recenzenckiego.

Piśmiennictwo

1. www.eurordis.org
2. www.orpha.net
3. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
4. www.ncbi.nlm.nih.gov/omim
5. www.elsevier.com/online-tools/embase
6. www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_Home.php
7. www.orphadata.org/cgi-bin/inc/product3.inc.php
8. www.ema.europa.eu/ema
9. www.fda.gov
10. http://rarediseases.info.nih.gov/gard
11. www.crcd.eu
12. www.rareconnect.org
13. www.ojrd.com

VI.2. Moduł II. Rozpoznawanie chorób rzadkich.

Moduły edukacyjne dotyczące przypadków i problemów klinicznych u pacjentów z chorobami rzadkimi załączono w podrozdziałach:

- Choroby rzadkie układu krążenia.
- Choroby rzadkie o podłożu immunologicznym.
- Choroby rzadkie o podłożu metabolicznym.
- Choroby rzadkie o podłożu genetycznym.
- Choroby rzadkie układu nerwowego.
- Rzadkie choroby hematologiczne.
- Przypadki kliniczne.

Obejmują one wskazówki co do sposobu prowadzenia zajęć i prezentacji przypadków, cele nauczania z wyszczególnionymi umiejętnościami, które po lekcji powinni nabyć studenci, jak również podstawy teoretyczne z pisemnym omówieniem działów oraz materiały pomocnicze w formie załączonych multimedialne slajdów.

VI.2.1.1. Rzadkie choroby mięśnia serca.

Paweł Rubiś

Czas trwania

1 x 45 min

Nabyte umiejętności

- student zna podstawowe narzędzia diagnostyki kardiologicznej, wykorzystywane również w diagnostyce chorób rzadkich;
- student wie, że przyczyną często zgłaszanych objawów mogą kryć się rzadkie przyczyny;
- student umie zinterpretować wyniki badań pomocniczych w tym odróżniać arytmie łagodne od potencjalnie złośliwych;
- student potrafi zdecydować u których pacjentów należy wykonać dodatkową;
- student zna i potrafić zdefiniować pojęcie kardiomiopatii.

Sposób prowadzenia zajęć

W czasie zajęć ze studentami, w ramach fakultetu z rzadkich chorób układu krążenia, przedstawione zostanie pięć przypadków chorych z chorobami rzadkimi. Każdy przypadek będzie przedstawiony w bogato ilustrowanej prezentacji multimedialnej, podzielonej na dwie główne części, tj. praktyczną i teoretyczną. Cześć praktyczna będzie dotyczyła pięciu głównych/wiodących objawów lub wyników badań, które będą szczegółowo omawiane i intepretowane. Omawianie objawów/wyników badań będzie podzielone na trzy sekcje, zatytułowane:

1. Objawy (1-2 slajdy)
2. Oczekiwania od studentów (praca własna studentów)
3. Slajdy wyjaśniające objaw/wynik badania (maksymalnie trzy slajdy)

Każdą sekcję będzie otwierał opis głównego lub charakterystycznego objawu/wyniku badania dodatkowego (objaw). Następnie studenci będą poproszeni o kilkuminutowe zastanowienie się (pojedynczo lub w podgrupach) nad pokazanym slajdem i podanie propozycji lub koncepcji dalszej diagnostyki (oczekiwania od studentów). Następnie na kilku dalszych slajdach będą przedstawione podstawy zrozumienia danego objawu lub wyniku badania oraz diagnostyka różnicowa (slajdy wyjaśniające objaw/wynik badania).

Drugą główną składową prezentacji będzie część teoretyczna, która będzie polegała na krótkim omówieniu podstawowych informacji o danej jednostce chorobowej, tj. epidemiologia, patogeneza, możliwości terapeutyczne i rokowanie. Część

teoretyczna będzie składała się maksymalnie z dziesięciu slajdów i będzie zawierała informacje, które nie były prezentowane wcześniej. Jeżeli to możliwe (choroby rzadkie cechują się m. in. tym, że brak jednoznacznych algorytmów diagnostycznych), zakończeniem prezentacji będzie proponowany algorytm diagnostyczny lub najwłaściwszy sposób postępowania.

Podsumowując, prezentacja każdego z sześciu ww. rzadkich przypadków kardiologicznych będzie składała się z około 25-35 slajdów.

Lista przypadków:

1. Współistnienie kardiomiopatii z niescalenia lewej komory i wrodzonej przepukliny przeponowej powodującej dekstropozycję serca.
2. Od rozpoznania do wieloletniego przebiegu arytmogennej dysplazji prawokomorowej.
3. Szczęśliwy przebieg kardiomiopatii połogowej.
4. Koncepcja kardiomiopatii z nakładania ("overlap cardiomyopathy") – współistnienie fenotypu kardiomiopatii przerostowej i restrykcyjnej u jednego chorego.
5. Piorunujące zapalenie mięśnia serca spowodowane infekcją parvovirusem B19.
6. Informatyk z niezgrabnymi rękami

Przypadek 1. Współistnienie kardiomiopatii z niescalenia lewej komory i wrodzonej przepukliny przeponowej powodującej dekstropozycję serca.

Do przedstawionego przypadku przygotowano slajdy edukacyjne – załączone w wersje elektronicznej (Zestaw 2.1.1.Niescalenie lewej komory).

Objaw 1
EKG sugerujący poważną patologię lewej komory

Oczekiwania od studentów: dostrzeżenie nieprawidłowości, opisanie, możliwe przyczyny

Slajdy wyjaśniające: prawidłowy opis EKG ze zwróceniem uwagi na nieprawidłowości w zapisie oraz zasugerowanie, że taki obraz jest bardzo rzadko spotykany i być może należy pomyśleć o niestandardowym podejściu, np. nieprawidłowe położenie elektrod, przełożenie na drugą stronę klatki piersiowej.

Podstawy teoretyczne: na zapisie A – widoczna dekstrogyria, tzn. zbyt wolny przyrost amplitudy załamka R, co powoduje, że amplituda załamka S > R jest widoczna w odprowadzeniach V4-V6. Natomiast w zapisie B widoczna jest sytuacja odwrotna, tj. sinistrogyria, czyli zbyt szybki przyrost amplitudy załamka R – dominacja załamka R rozpoczynająca się już od odprowadzenia V1 (prawidłowo strefa przejściowa, czyli dominacja załamka R nad S powinna się ujawnić w odprowdzeniu V3 lub V4). Sinistrogyria może być elektrokardiograficznym odzwierciedleniem przede wszystkim dominacji prawej komory, a więc może występować prawidłowo u dzieci a w stanach chorobowych gdy jest powiększenie/przerost prawej komory, np. wady wrodzone z przeciążeniem prawej komory czy nadciśnienie płucne. Sinistrogyria może także wystąpić bloku prawej odnogi pęczka Hisa oraz zawale ściany dolno-podstawnej. Z kolei dekstrogyria jest najczęściej odzwierciedleniem patologii toczącej się w obrębie lewej komory, polegającej ogólnie na powiększeniu (rozstrzeni) i/lub utracie komórek mięśniowych (martwica pozawałowa, bliznowacenie, włóknienie). Najczęstsze jednostki chorobowe to: przebyty zawał mięśnia serca ściany przedniej i kardiomiopatia niedokrwienna oraz kardiomiopatia rozstrzeniowa. Poza powyższymi stanami, w przypadku dextro-/sinistrogyrii należy brać pod uwagę nieprawidłowe położenie serca w klatce piersiowej, tzw. dextrocardię/dextrowersję, sistrocardię/sinistrowersję lub całkowitą inwersję. Obraz taki powinien skłonić do poszerzenia diagnostyki o badania obrazowe. Dodatkową pomocą może być rejestracja odprowadzeń prawo-komorowych (rutynowo nie wykonywane), co zostało wykonane w tym przypadku. Wysoka amplituda załamków R w odprowadzeniach prawo-komorowych V1R-V6R – sugeruje przemieszenie serca na prawą stronę klatki piersiowej.

Objaw 2
RTG klatki piersiowej w projekcji PA i bocznej

Oczekiwania od studentów: dostrzeżenie nieprawidłowości, opisanie, możliwe przyczyny

Slajdy wyjaśniające: prawidłowy opis RTG ze zwróceniem uwagi na nieprawidłowości oraz bardzo tu istotne szczegóły (projekcja boczna), przedstawienie możliwych przyczyn kardiomegalii obserwowanej w RTG, zwrócenie uwagi na trudny do zaobserwowania szczegół w projekcji bocznej (pętlę jelitową).

Podstawy teoretyczne: na zdjęciu A (projekcja A-P) widoczna bardzo powiększona sylwetka serca. Prawidłowy wskaźnik sercowo-płucny, tj. stosunek najszerszego wymiaru serca do tkanki płucnej nie powinien przekraczać 0,5. W tym przypadku ten stosunek jest bardzo przekroczony na korzyść serca. Ponadto, choć taka ocena nie jest oczywista, można podejrzewać, że koniuszek serca jest skierowany w prawą stronę, co mogłoby sugerować przemieszczenie serca na prawą stronę klatki piersiowej. Na zdjęciu B (projekcja boczna) widoczne powiększenie serca, głównie prawej komory oraz przy bardzo szczegółowej analizie obrazu, fragment pętli jelitowej w śródpiersiu. To ostatnie znalezisko jest niezwykle intersujące i wymaga dalszej diagnostyki.

Objaw 3
Rezonans magnetyczny serca z ewidentnymi cechami nie-scalenia lewej komory

Oczekiwania od studentów: prawidłowe określenie rodzaju badania, dostrzeżenie nieprawidłowości, opisanie, możliwe przyczyny

Slajdy wyjaśniające: prawidłowy opis badania ze zwróceniem uwagi na nieprawidłowości, tj. znaczenie obniżona funkcja skurczowa oraz wzmożone beleczkowanie segmentów lewej komory; omówienie podstawowych kryteriów rozpoznania kardiomiopatii z niescalenia; zwięzłe przedstawienie patogenetycznych teorii na przyczyn kardiomiopatii.

Podstawy teoretyczne: Na zdjęciu A (płaszczyzna podłużna przez serce) widoczne przede wszystkim znaczne powiększenie lewej komory (rozstrzeń). Ponadto można zauważyć dwu-warstwową strukturę ściany lewej komory. Warstwa zewnętrzna jest zbita/gęsta – wygląda jak prawidłowa ściana komory natomiast warstwa wewnętrzna jest luźna/beleczkowana. Taka dwu-warstwowa struktura ściany komory silnie sugeruje patologię nazywaną nie-scaleniem lewej komory. Istnieją bardzo szczegółowe kryteria echokardiograficzne i rezonansu magnetycznego służące do rozpoznania nie-scalenia lewej komory. Generalnie stwierdzenie dwu-warstwowej struktury ściany w badaniu echokardiograficznym upoważnia do podejrzenia nie-scalenia i poszerzenia diagnostyki o rezonans magnetyczny, który jest „złotym standardem". Na zdjęciu B widoczna pętla jelita grubego w przekroju poprzecznym w śródpiersiu.

Objaw 4
Tomografia komputerowa klatki piersiowej

Oczekiwania od studentów: prawidłowe określenie rodzaju badania, dostrzeżenie nieprawidłowości, opisanie, możliwe przyczyny

Slajdy wyjaśniające: prawidłowy opis badania ze zwróceniem uwagi na nieprawidłową strukturę w przednim śródpiersiu, czyli pętlę jelitową; wspólne zastanowienie się dlaczego pętla jelitowa znalazła się w śródpiersiu; krótki podział przepuklin przeponowych; wspólne zastanowienie się na możliwymi konsekwencjami przepukliny przeponowej; przedstawienie możliwych przyczyn nieprawidłowego położenia serca w klatce piersiowej – przyczyny wrodzone i nabyte.

Podstawy teoretyczne: W tomografii komputerowej klatki piersiowej w przekroju strzałkowym widoczna pętla jelita grubego w śródpiersiu przednim. Przemieszczenie pętli jelitowej do klatki piersiowej może być wrodzone lub nabyte. W tym przypadku mamy do czynienia z wrodzoną przepukliną przeponową przednią Morganiego, która jest bardzo rzadko obserwowana. Konsekwencją przemieszczenia pętli jelitowych do klatki piersiowej jest ucisk na tamtejsze struktury i w tym przypadku przesunięcie serca na prawą stronę klatki piersiowej. Takie zjawisko nosi nazwę – ***dekstropozycji***, kiedy organy wewnętrzne mechanicznie przesuwają serce w nieprawidłową lokalizację. Natomiast zjawisko – ***dekstrokardii*** polega na nieprawidłowym rozwoju embrionalnym serca (skręty pierwotnej cewy sercowej) czego efektem jest prawostronne położenie serca.

Objaw 5
Badania inwazyjne układu krążenia: wentrykulografia i cewnikowanie prawostronne

Oczekiwania od studentów: prawidłowe określenie rodzaju badania, dostrzeżenie nieprawidłowości, opisanie, możliwe przyczyny

Slajdy wyjaśniające: prawidłowe opisanie badań ze zwróceniem uwagi na nieprawidłowości, tj. liczne zachyłki w powiększonej i słabo kurczącej się jamie lewej komory; omówienie podstaw cewnikowania prawostronnego i celowości wykonania badania w tym przypadku; zwrócenie uwagi na nietypowe ułożenie cewników diagnostycznych.

Podstawy teoretyczne: w wentrykulografii lewo-stronnej, szczególnie w trakcie analizy nagrania, widoczna nieprawidłowa struktura wewnętrzna jamy lewej komory z głębokimi zachyłkami. Kontrast podawany bezpośrednio do jamy komory wypełnia przestrzenie między beleczkami/nie-scalonymi fragmentami mięśnia serca, czego efektem są liczne zachyłki. Ponadto widoczne jest upośledzenie funkcji skurczowej lewej komory. Widoczny jest także cewnik Swana-Ganza w tętnicy płucnej, służący do bezpośrednich pomiarów hemodynamicznych – pojemności minutowej serca, ciśnień wewnątrz-sercowych, oporów naczyniowych czy przecieków wewnątrz-sercowych. Celem tego badania była dokładna ocena hemodynamiczna.

Podsumowanie przypadku:
Kardiomiopatia z nie-scalenia lewej komory jest najprawdopodobniej spowodowana przedwczesnym zahamowaniem procesu zanikania (scalania się) beleczek budujących wewnętrzną warstwę komory na etapie embriogenezy. Efektem tego jest dwu-warstwowa struktura ściany lewej komory. Defekty embriogenezy są spowodowane zaburzeniami genetycznymi. Nie-scalenie lewej komory jest niezwykle heterogenne pod względem genetycznym bowiem mutacje dotyczą białek budujących praktycznie wszystkie składowe kardiomiocyta, a więc szkielet komórkowy, białka sarkomeru, linię Z czy mitochondria. Ze względu na liczne warianty anatomiczne, niejednokrotnie trudno jest jednoznacznie oddzielić obraz prawidłowy od patologicznego dlatego, że u ludzi zdrowych często występuje wzmożone beleczkowanie lewej komory. Z tego też powodu określono szczegółowe kryteria rozpoznania nie-scalenia:

echokardiograficzne, do których należą kryteria Chin'a, Jenni'ego i Stollberger'a natomiast do kryteriów stosownych w ocenie za pomocą rezonansu magnetycznego należą – kryteria Petersen'a i Jacquier'a. Epidemiologia jest nieznana, w dawnych opracowaniach szacowano nie-scalenie na 0,014-1,3% wszystkich badań echokardiograficznych. W nowszym badaniu spośród 960 pacjentów z niewydolnością serca, nie-scalenie stwierdzono u 3%. Do klasycznych objawów klinicznych nie-scalenia należy triada: objawy niewydolności serca, arytmii i powikłań zakrzepowo-zatorowych. Szczególnej uwagi wymagają powikłania zatorowe bowiem rozbudowana struktura lewej komory sprzyja zwolnionemu przepływowi krwi w głębokich zachyłkach gdzie może dochodzić do tworzenia skrzeplin. Z tego też powodu stosunkowo często stosuje się doustne antykoagulanty aby zapobiec powikłaniom zatorowym, w tym udarowi mózgu. Poza tym leczenie farmakologiczne skurczowej niewydolności serca nie różni się zasadniczo od ogólnie przyjętych wytycznych. Do klinicznych predyktorów zgonu należą: wiek, zaawansowana niewydolność serca w klasie NYHA III-IV, nawracająca arytmia komorowa natomiast do predyktorów echokardiograficznych należą: stosunek warstwy scalonej do nie-scalonej, liczba zajętych segmentów lewej komory, wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory i niska prędkość miokardium bocznej części pierścienia mitralnego w tkankowej echokardiografii dopplerowskiej.

Przypadek 2.
Od rozpoznania do wieloletniego przebiegu arytmogennej dysplazji prawokomorowej.

Do przedstawionego przypadku przygotowano slajdy edukacyjne – załączone w wersje elektronicznej (Zestaw 2.1.1.Arytmogenna dysplazja prawej komory).

Objaw 1
25-letni mężczyzna, dotychczas nie leczący się na żadne choroby, aktywny zawodowo i sportowo zgłosił nagłe osłabienie i szybkie kołatanie serca, prowadzące do przejściowych zaburzeń świadomości

Oczekiwania od studentów: zwrócenie uwagi na prawdopodobną arytmogenną przyczynę dolegliwości; wymienienie nadkomorowych i komorowych rodzajów arytmii, które mogą prowadzić do tak poważnych zaburzeń hemodynamicznych; czy znają jakieś choroby układu krążenia, które występują przede wszystkim u ludzi młodych i dają podobne dolegliwości

Slajdy wyjaśniające: wprowadzenie problemu arytmii, zwłaszcza komorowej, które mogą dawać poważne zaburzenia hemodynamiczne, w tym nagłe zatrzymanie krążenia i nagły zgon sercowy

Podstawy teoretyczne: Istnieje kilka podziałów arytmii komorowych z czego najużyteczniejsza klinicznie jest klasyfikacja Biggers'a przewidująca ryzyko nagłego zgonu. U pacjenta występuje organiczna choroba serca, arytmia jest objawowa, w zapisie EKG jest złożona – wobec powyższego ryzyko nagłego zgonu sercowego jest podwyższone. Porównanie cech arytmii łagodnych, potencjalnie złośliwych oraz złośliwych zawarto w tabeli VI.2.1.1.1.

Objaw 2
EKG: dwa zapisy – jeden w okresie rytmu podstawowego z typowymi nieprawidłowościami charakterystycznymi dla arytmogennej kardiomiopatii prawej komory (ARVC) i zapis drugi – częstoskurcz komorowy w przebiegu ARVC

Oczekiwania od studentów: dostrzeżenie głównych nieprawidłowości i ich opisanie

Tabela VI.2.1.1.1. Porównanie cech komorowych arytmii łagodnych, potencjalnie złośliwych oraz złośliwych.

	Łagodna arytmia komorowa	Potencjalnie złośliwa arytmia komorowa	Złośliwa arytmia komorowa
EKG	Utrwalony częstoskurcz komorowy (VT), migotanie komór	Nieutrwalony VT, częsta ekstrasystolia komorowa (>30/h), złożona arvtmia	Pojedyncza ekstraystolia komorowa
Obecność choroby organicznej serca	Zwykle obecna	Może być obecna	Brak
Prognostyka i ryzyko nagłego zgonu	Zwiększone, zwłaszcza przy organicznej chorobie serca	Determinowane przez wynik badania elektrofizjologicznego i obecność choroby serca	Dobra, ryzyko małe

Slajdy wyjaśniające: prawidłowy opis EKG ze zwróceniem uwagi na typowe nieprawidłowości ARVC (na tym etapie studenci nie wiedzą jeszcze z jaką dokładnie patologią mają do czynienia)

Podstawy teoretyczne: U 40-50% pacjentów jest prawidłowy zapis EKG przy pierwszej prezentacji, ale po 6 latach prawie wszyscy pacjenci mają przynajmniej jedną nieprawidłowość. W zapisie A widoczne typowe elektrokardiograficzne cechy ARVC, do których należą: wydłużenie okresu depolaryzacji prawej komory, która objawia się poprzez: ▯ QRS w V1-V3 i III > 110 ms; ▯ stosunku czasu QRS w V4-V6 do QRS w V1-V3 > 1,2 (98% pacjentów z ARVC); ▯ QRS ma często obraz RBBB z zazębieniami na ramieniu wstępującym załamka S; przy niepełnym RBBB – charakterystyczne jest zazębienie na ramieniu zstępującym QRS – fala EPSILON. W zapisie B widoczny częstoskurcz komorowy o morfologii bloku lewej odnogi pęczka Hisa – typowy dla ARVC, który ulega samoistnemu wygaszeniu.

Objaw 3

Badanie echokardiograficzne (kilka projekcji) ze szczególnym uwzględnieniem patologii prawej części serca, tj. rozstrzeń i upośledzona kurczliwość prawej komory, nieprawidłowości struktury ściany komory, poszerzenie prawego przedsionka, istotna niedomykalność trójdzielna, względnie prawidłowa struktura i funkcja lewej części serca

Oczekiwania od studentów: dostrzeżenie głównych nieprawidłowości, opisanie; na tym etapie zastanowienie się na istotą patologii i poszukiwanie (wymienienie) znanych przyczyn

Slajdy wyjaśniające: prawidłowy opis badania echokardiograficznego ze zwróceniem uwagi na wiodące ww. nieprawidłowości, na tym etapie wprowadzenie pojęcia ARVC i omówienie podstawowych kryteriów rozpoznania tej kardiomiopatii;

Podstawy teoretyczne: U chorych z ARVC dominuje poszerzenie i upośledzenie kurczliwości prawej komory. Jedynie u 20% występują zmiany patogomoniczne dla ARVC, do których należą: nieregularne poszerzenie drogi odpływu prawej komory, ścieczenie ścian, lokalne tętniaki i obszary dyskinezy, pogrubienie wiązki pośredniej, wzmożone beleczkowanie okolicy koniuszka, zwolniony przepływ krwi w jamach prawej komory, samoistne kontrastowanie echogennej krwi, płyn w jamie osierdziowej, poszerzenie żyły głównej dolnej i żył wątrobowych, niskie skurczowe ciśnienie w prawej komorze oraz RV współistniejące uszkodzenie lewej komory u połowy chorych

Objaw 4

Rezonans magnetyczny serca

Oczekiwania od studentów: określenie rodzaju badania i opisanie, porównanie obrazów echokardiograficznych z rezonansem

Slajdy wyjaśniające: prawidłowe opisanie badania, porównanie badania echokardiograficznego z rezonansem, zwrócenie uwagi na dodatkowe informacje na temat struktury ściany komory jakie można uzyskać z badania rezonansem

Podstawy teoretyczne: Na rycinie przedstawione typowe obrazy ARVC w rezonansie magnetycznym. Należy zwrócić uwagę, że około 70% wyników jest fałszywie dodatnich. Dlatego jeżeli nieprawidłowości dotyczą tylko prawej komory a brak jest typowych objawów klinicznych, w rozpoznawaniu ARVC należy zachować dużą ostrożność. Do wyników nasuwających podejrzenie ARVC w rezonansie serca należą: obszary gromadzenia kontrastu, które mogą odpowiadać obszarom włóknienia, obecność tkanki tłuszczowej w mięśniu (choć nie zawsze jest patologiczna). Rezonans magnetyczny jest szczególnie użyteczny do dokładnych i seryjnych pomiarów objętości i kurczliwości prawej komory.

Objaw 5

Mapowanie elektryczno-mechaniczne za pomocą systemu CARTO

Oczekiwania od studentów: prawidłowe określenie rodzaju badania i procedury terapeutycznej, jaki cel może mieć takie badanie w ARVC i dlaczego wykonuje się ablację

Slajdy wyjaśniające: krótkie przedstawienie podstaw badania CARTO i techniki zabiegu ablacji; wskazania do zaawansowanej diagnostyki i terapii elektrofizjologicznej.

Podstawy teoretyczne: Maping elektryczno-mechaniczny służy do inwazyjnej lokalizacji obszarów o nieprawidłowym potencjale elektrycznym, które są substratem do powstawania groźnych arytmii. ARVC ze względu na zjawisko zastępowania prawidłowych komórek mięśniowych przez tkankę tłuszczową jest chorobą, w której zaburzenia rytmu są szczególnie częste. Po skonstruowaniu „mapy" elektrycznej prawej komory, można przystąpić do zabiegu ablacji, tj. odizolowania tych nieprawidłowych miejsc od reszty tkanki serca. Uszkodzenie tych struktur odbywa się za pomocą specjalnej elektrody ablacyjnej, która poprzez bezpośredni kontakt z tkanką niszczy takie miejsca. Przyjmuje się, obszary o woltażu < 1,5 mV odpowiadają zmianom strukturalnym mięśnia prawej komory i mogą być źródłem arytmii. Badania autopsyjne wykazały, że obszary o niskim potencjale elektrycznym to ogniska włóknienia i stłuszczenia. Jeżeli chodzi o inne badania inwazyjne, to ARVC rzadziej stosuje się wentrykulografię prawostronną i biopsję endomiokardialną. Wentrykulografia jest obecnie rzadko wykonywana ponieważ nieinwazyjne badania obrazowe, takie jak echokardiografia i rezonans magnetyczny mają o wiele wyższą wartość diagnostyczną, a są metodami bezpiecznymi. W biopsji endomiokardialnej, również rzadko wykonywanej, można obserwować typową cechę ARVC czyli prawidłowe i uszkodzone kardiomiocyty otoczone tkanką włóknistą i tłuszczową. Niemniej jednak często wynik

jest niediagnostyczny bo proces ma lokalny charakter i zwykle oszczędzana jest przegroda międzykomorowa (najczęstsze miejsce biopsji), a ze względu na ścieńczenie ścian jest zwiększone ryzyko perforacji.

Podsumowanie przypadku:
ARVC jest genetyczną chorobą mięśnia serca, która polega zastępowaniu tkanki mięśniowej głównie prawej komory przez tkankę włóknistą i tłuszczową, co w efekcie prowadzi do zaburzeń kurczliwości prawej komory oraz niestabilności elektrycznej. Chorobowość w populacji ogólnej wynosi 1 na 5000-10 000 z prawie trzy-krotną dominacją płci męskiej. ARVC jest jedną częstszych przyczyn nagłych zgonów sercowych (ang. sudden cardiac death – SCD) w grupie młodych ludzi (14% w grupie 1-35 lat). Na podstawie patomorfologii, istnieją dwa typy ARVC: typ tłuszczowy – występujący częściej rodzinnie, duże stłuszczenie z oszczędzeniem przegrody i lewej komory z uogólnionymi zaburzeniami kurczliwości prawej komory i typ włóknisto-tłuszczowy – występuje rodzinnie lub sporadycznie, obecne są też nacieki zapalne, ogniskowe ścieczenie ścian i raczej regionalne zaburzenia kurczliwości. W ponad połowie przypadków, ARVC występuje rodzinnie (postać ze zmianami skórnymi w 100% rodzinnie). Dziedziczenie jest autosomalnie dominująco z różną ekspresją i penetracją. ARVC nazywana jest inaczej chorobą desmosomów (połączenia kardiomiocytów) i dotyczy następujących białek: plakoglobina (PKG), desmoplakina (DSP), plakofilina (PKP2), desmogleina (DSG2) i desmokolina-2 (DSC2). Wyodrębniono także postaci ARVC spowodowane przez mutacje transformującego czynnika wzrostu β3 (TGF- β3) i receptora rianodynowego (RyR2). Na podstawie charakteru mutacji wyodrębniono wiele typów ARVC, w Polsce najczęstszy (choć badań jest niewiele) jest typ 9 z mutacją plakofiliny-2, gdzie dominują komorowe zaburzenia rytmu. Objawy kliniczne rozpoczynają się w wieku od 10 do 50 lat ze średnim wiekiem rozpoznania wynoszącym 30 lat. W grupie kolejnych 130 pacjentów z ARVC procentowy rozkład objawów wynosił: kołatania – 67%, omdlenia – 32%, nietypowy ból w klatce piersiowej – 27% i duszność – 11%. Pomimo zajęcia prawej komory – objawy prawo-komorowej niewydolności serca są rzadkie bo obserwowane jedynie u 6%. Niestety pierwszą manifestacją może być: częstoskurcz komorowy, utrata przytomności lub NZK u dotychczas zdrowej i często wysportowanej młodej osoby. Najbardziej typowe są monomorficzne VT oraz pobudzenia przedwczesne (>1000/d) z obrazem LBBB. U połowy chorych są także nadkomorowe zaburzenia – częstoskurcze, migotanie przedsionków. ARVC jest chorobą postępującą i zazwyczaj przebiega wg stadiów: faza utajona – zmiany morfologiczne dyskretne, EKG prawidłowy, zaburzenia rytmu – brak lub nie odczuwalne; faza niestabilności elektrycznej – wtedy rozpoznana, ogniskowe zaburzenia kurczliwości + VT/VF, kołatania i/lub utraty przytomności i faza rozstrzeni – objawy niewydolności serca, często towarzyszy uszkodzenie lewej komory. W celach prognostycznych wyodrębniono czynniki zwiększające ryzyko NZK, do których należą: przebyte NZK, utraty przytomności, VT niestabilne hemodynamicznie, NZK < 35 roku życia w rodzinie, ciężkie uszkodzenie prawej komory, współistniejące uszkodzenie lewej komory, dyspersja QT ≥ 40 ms, fala epsilon, szczególne typy ARVC (ARVC2, ARVC5 – mutacja genu TMEM43 i zespół Naxos). Roczna śmiertelność wynosi około 3%, a wcześniejsza diagnoza + skuteczne metody leczenia i prewencji NZK (ICD, leki, ablacja) prowadzą do zmniejszenia częstości NZK. Z drugiej jednak strony dochodzi do zwiększenia częstości niewydolności serca, głównie prawo-komorowej. Diagnostyka ARVC jest trudna i złożona, a w rozpoznaniach różnicowych należy uwzględnić: idiopatyczny VT z drogi odpływu prawej komory, anomalię Uhl'a, zespół Brugadów, zapalenie mięśnia serca, zawał mięśnia serca bez uniesienia odcinka ST, sarkoidozę serca i kardiomiopatię roztrzeniową.

Przypadek 3. Szczęśliwy przebieg kardiomiopatii połogowej.

Paweł Rubiś, Mateusz Podolec

Do przedstawionego przypadku przygotowano slajdy edukacyjne – załączone w wersje elektronicznej (Zestaw 2.1.1.Kardiomiopatia połogowa).

Objaw 1
25-letnia kobieta, dotychczas nie lecząca się przewlekle na żadne choroby, dwa miesiące po planowym i prawidłowym porodzie zdrowych bliźniaków zgłosiła narastające zmęczenie, apatię, duszność wysiłkową przechodzącą w duszność spoczynkową, narastające obrzęki kończyn dolnych, brak apetytu

Oczekiwania od studentów: jaka to grupa objawów? co przemawia za niewydolnością serca a co za niewydolnością oddechową, czy może są jeszcze inne układy/narządy, których niewydolność może dawać takie objawy podmiotowe? zakładając, że pacjentka ma objawy niewydolności serca – jakie są możliwe przyczyny i jakie dalsze badania powinny być wykonywane

Slajdy wyjaśniające: uporządkowanie i kwantyfikacja objawów, dane przemawiające za niewydolnością serca i niewydolnością oddechową.

Podstawy teoretyczne: Należy zwrócić uwagę na dość charakterystyczne objawy zaostrzonej niewydolności serca. Na podstawie samych objawów nie można wiele powiedzieć o przyczynie. Kluczem jest tutaj wywiad i czasokres wystąpienia objawów – kilka tygodni po porodzie. Czasem rozróżnienie między fizjologicznym zmęczeniem matki a patologią może być trudne, niemniej jednak znaczne nasilenie objawów w tym przypadku powinno wzbudzić czujność diagnostyczną. Dla okresu około-połogowego charakterystyczne są dwa niebezpieczne, ostre lub pod-ostre kardiologiczne stany chorobowe: zatorowość

płucna i kardiomiopatia połogowa. Zatorowość płucna może być ostra lub przewlekła i jest raczej związana bezpośrednio z okresem porodu. W tym przypadku objawy pojawiły się dopiero dwa miesiące po porodzie, w trakcie pełnej aktywności fizycznej, bez okresów przedłużonego unieruchomienia. Te pośrednie dane z wywiadu są bardzo ważne ponieważ wskazują na raczej niskie prawdopodobieństwo zatorowości płucnej. Z kolei kardiomiopatia połogowa typowo ujawnia się właśnie w tym okresie, tj. miesiąc przed i do pół roku po porodzie. Ciąża bliźniacza jest słabym czynnikiem ryzyka kardiomiopatii połogowej.

Objaw 2

Dane z badania fizykalnego: tachykardia 130/min, RR 90/60 mmHg, tachypnoe 20/min, saturacja 90%, skóra chłodna i raczej blada, zastój w krążeniu płucnym – 2/3 wg klasy Killipa, ciastowate obrzęki kończyn dolnych, znacznie wypełnione żyły szyjne, dodatni objaw wątrobowo-szyjny, być może wodobrzusze i hepatomegalia (objawy trudne do zbadania – 2 miesiące po porodzie)

Oczekiwania od studentów: przyporządkowanie objawów do odpowiednio zastoju prawo- i lewokomorowego, jakie są jeszcze inne objawy niewydolności prawo- i lewokomorowej serca

Slajdy wyjaśniające: podsumowanie listy objawów niewydolności serca, opisanie stanu hemodynamicznego wg uproszczonej skali Forrestera (ciepły/mokry/suchy/zimny), hemodynamiczna skala niewydolności serca Forrestera

Podstawy teoretyczne: U pacjentki występują liczne objawy przedmiotowe zaostrzonej niewydolności serca. Objawami ogólnymi są zaburzenia podstawowych danych hemodynamicznych, takich jak: tachykardia, hipotonia, desaturacja krwi obwodowej. Do objawów niewydolności lewo-komorowej należą: zastój płucny i centralizacja krążenia skutkująca hipoperfuzja tkanek (zimna i chłodna skóra). Z kolei do objawów prawo-komorowej niewydolności należą: obrzęki kończyn dolnych, wodobrzusze, hepatomegalia, wypełnienie żył szyjnych czy dodatni objaw wątrobowo-szyjny. Orientacyjna ocena stanu hemodynamicznego za pomocą skali Foresterra może być użyteczna klinicznie.

- Skóra ciepła i sucha — Stan prawidłowy
- Skóra ciepła i mokra — Obrzęk płuc
- Skóra zimna i sucha — Wstrząs hipowolemiczny
- Skóra zimna i mokra — Wstrząs kardiogenny

Objaw 3

Badania laboratoryjne: HGB – 13,3 g/dL, HCT – 38,8%, WBC – 7,56; hsCRP – 1,4mg/L; procalcytonina – 0,06 ng/mL; CK – 260 U/l; CK-MB – 89 U/l; troponin T – 1,2 pg/ml; NT-proBNP – 6910 pg/mL.

Oczekiwania od studentów: wyodrębnienie nieprawidłowych wyników, co oznaczają podwyższone markery martwicy mięśnia serca, co to są peptydy natriuretyczne i jaki jest cel ich oznaczania w niewydolności serca

Slajdy wyjaśniające: prawidłowe opisanie nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, tabela ze stanami klinicznymi, w których są podwyższone markery martwicy mięśnia serca, krótko na temat peptydów natriuretycznych i ich roli w diagnostyce, terapii i monitorowaniu niewydolności serca

Podstawy teoretyczne: Spośród przedstawionych wyników laboratoryjnych na szczególną uwagę zasługują podwyższone stężenia markerów uszkodzenia/martwicy mięśnia serca i wysoki poziom peptydu natriuretycznego. Podwyższenie markerów sercowych obserwuje się bardzo często, szczególnie w różnego typu stanach ostrych i podostrych w warunkach izby przyjęć lub oddziału ratunkowego. W tabeli VI.2.1.1.2. przedstawiono stany kliniczne, w których wstępuje wzrost troponiny sercowej. W tabeli VI.2.1.1.3. Przedstawiono stany doprowadzające do wzrostu peptydów natriuretycznych.

Objaw 4

Badanie echokardiograficzne (kilka projekcji) ze szczególnym uwzględnieniem rozstrzeniowej i hypokinetycznej lewej komory, wtórnej niedomykalności mitralnej, nieco poszerzonej ale prawidłowo kurczącej się prawej komory i prawidłowego skurczowego ciśnienia w tętnicy płucnej

Oczekiwania od studentów: prawidłowe określenie rodzaju badania, dostrzeżenie podstawowych nieprawidłowości, próba opisania, możliwe przyczyny

Slajdy wyjaśniające: prawidłowy opis badania echokardiograficznego ze zwróceniem uwagi na powiększoną i słabo kurczącą się lewą komorę. Powrót do początku prezentacji i przypomnienie o niedawnej ciąży i porodzie – wprowadzenie pojęcia kardiomiopatii połogowej.

Tabela VI.2.1.1.2. Mechanizmy uszkodzenia mięśnia serca oraz stanów które do nich prowadzą.

Uszkodzenie związane z pierwotnym niedokrwieniem	Uszkodzenie związane z brakiem równowagi między zapotrzebowaniem/podażą	Uszkodzenie niezwiązane z niedokrwieniem	Wieloczynnikowe lub nieokreślone uszkodzenie serca
Pęknięcie blaszki miażdżycowej Powstanie zakrzepu w tętnicy wieńcowej	Tachy-/bradyarytmie Rozwarstwienie aorty Kardiomiopatia przerostowa Wstrząs kardiogenny, hipowolemiczny Ciężka anemia Ciężka niewydolność oddechowa Nadciśnienie tętnicze Skurcz tętnicy wieńcowej Zatorowość wieńcowa Zapalenie naczyń	Stłuczenie serca, operacja, ablacja, stymulacja, wyładowania ICD Rabdomioliza z zajęciem serca Zapalenie mięśnia serca Leki kardiotoksyczne	Niewydolność serca – zaostrzenie/przewlekła Kardiomiopatia tako-tsubo Zatorowość płucna Nadciśnienie płucne Posocznica Ciężki stan ogólny Niewydolność nerek Ciężkie choroby neurologiczne – udar, krwotok mózgowy Choroby naciekowe – amyloidoza, sarkoidoza Ciężki wysiłek fizyczny

Peptydy natriuretyczne są coraz częściej używane w diagnostyce, monitorowaniu wyników leczenia i prognostyce niewydolności serca. Ich stężenie rośnie w odpowiedzi na zwiększone naprężenie/obciążenie serca, a także w szeregu innych stanów patologicznych przedstawionych poniżej.

Tabela VI.2.1.1.3. Przyczyny wzrosu peptydów nariuretycznych.

Ostre przyczyny wzrostu peptydów natriuretycznych	Przewlekłe przyczyny wzrostu peptydów natriuretycznych
Ostry zespół wieńcowy	Podeszły wiek > 75 lat
Nad-/komorowe zaburzenia rytmu	Nadkomorowe zaburzenia rytmu (migotanie przedsionków)
Zatorowość płucna	Przerost lewej komory
Ciężka obturacyjna choroba płuc	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
Niewydolność nerek posocznica	Przewlekła choroba nerek

Podstawy teoretyczne: Na zdjęciu A widoczna znacznie powiększona lewa komora w projekcji koniuszkowej cztery-jamowej. Prawa komora prawidłowej wielkości co wskazuje na prawidłowe ciśnienia w krążeniu płucnym. W tej oraz prostopadłej do niej projekcji, tj. koniuszkowej dwu-jamowej powinno się zmierzyć objętości końcowo-rozkurczową i końcowo-skurczową i tej podstawie ocenić frakcję wyrzutową lewej komory za pomocą dwu-płaszczyznowej metody Simpsona. Powszechnie znany parametr – frakcja wyrzutowa (FW) jest stosunkiem objętości wyrzutowej do objętości końcowo-rozkurczowej i dobrze określa funkcję skurczową lewej komory. Oprócz FW bardzo ważne ww. objętości komór ponieważ to one wskazują na zmiany wymiarów serca, tzw. remodelingu (taką samą FW można uzyskać z zupełnie różnych objętości komór). Aby rozpoznać kardiomiopatię rozstrzeniową konieczne jest stwierdzenie istotnego obniżenia FW przynajmniej poniżej 45% choć wielu autorów wskazuje na 35% jako punkt odcięcia. W przypadku kardiomiopatii połogowej, która jest znacznie rzadszą i słabiej poznaną chorobą, brak jednoznacznych danych echokardiograficznych. Przyjmuje się, że wymiar końcowo-skurczowy lewej komory powinien wynosić > 2,7 cm/m2, FW < 45%. Na zdjęciu B widoczne również powiększenie lewej komory w projekcji przymostkowej w osi krótkiej na poziomie zastawki mitralnej.

Objaw 5

USG żył kończyn dolnych

Oczekiwania od studentów: prawidłowe określenie rodzaju badania, dostrzeżenie nieprawidłowości, opisanie, możliwe przyczyny

Slajdy wyjaśniające: prawidłowe opisanie badania ze zwróceniem uwagi na podstawową patologię, czyli obecność dużej, echogennej skrzepliny w żyle udowej. Wspólne zastanowienie się nad możliwymi przyczynami zakrzepicy żył kończyn dolnych u tej pacjentki. Krótkie omówienie sposobu postępowania.

Podstawy teoretyczne: Na powyższych zdjęciach widoczna jest masywna skrzeplina w układzie żylnym kończyn dolnych. Podstawowymi objawami klinicznymi zakrzepicy są ból i obrzęk kończyny, zmniejszający się po elewacji. W tym przypadku rozpoznanie mogło być utrudnione z racji już występujących obrzęków „sercowych". W celu ułatwienia rozpoznania i kierowania pacjentów na badanie USG żył kończyn dolnych, badanie mało dostępne i często niejednoznaczne, stworzono skalę do oceny prawdopodobieństwa istnienia zakrzepicy na podstawie danych z wywiadu i badania klinicznego. Jest to tzw. skala Wellsa, która obejmuje następujące informacje: nowotwór złośliwy (leczony lub rozpoznany w ciągu ostatnich 6 miesięcy), porażenie, niedowład lub niedawne unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym, niedawne unieruchomienie w łóżku przez >3 dni lub duży zabieg chirurgiczny w ciągu ostatnich 4 tygodni, bolesność miejscowa w przebiegu żył głębokich kończyny dolnej, obrzęk całej kończyny dolnej, obwód goleni większy o >3 cm w porównaniu z bezobjawową kończyną, obrzęk ciastowaty (większy na objawowej kończynie), widoczne żyły powierzchowne krążenia obocznego. Każdemu z powyższych objawów przypisuje się 1 punkt. Suma punktów powyżej 3 wskazuje na duże prawdopodobieństwo kliniczne zakrzepicy żylnej i konieczności skierowania na dalsze badania.

Podsumowanie przypadku:

Kardiomiopatia połogowa (ang. peripartum cardiomyopathy – PPCM) była różnie definiowana. Według najnowszego stanowiska Asocjacji Niewydolności Serca Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2010 roku, PPCM rozpoznaje się na podstawie objawowej niewydolności serca na podłożu dysfunkcji skurczowej lewej komory, która rozwija się pod koniec ciąży lub w pierwszych miesiącach po porodzie. Dokładna epidemiologia PPCM jest nieznana choć najwyższą zapadalność notuje się w niektórych rejonach Afryki (Nigeria, Serra Leone, Republika Południowej Afryki) czy na Karaibach (Haiti). W krajach europejskich PPCM jest znacznie rzadsza. Przebieg choroby jest nieprzewidywalny aczkolwiek u około 2/3 kończący się całkowitym wyleczeniem, a u pozostałych chorych prowadzący do schyłkowej niewydolności serca i zgonu. Patofizjologia PPCM jest słabo poznana i wymienia się różne możliwe mechanizmy choroby, do których należy zaliczyć: zapalenie mięśnia serca, nieprawidłową tolerancję organizmu matki na antygeny płodu, stres oksydacyjny czy zaburzenia prolaktyny, której wysokie stężenie pod koniec porodu może wywoływać niekorzystne skutki. Stąd też nowoczesna koncepcja leczenia PPCM poprzez blokowanie produkcji prolaktyny za pomocą Bromokryptyny. Objawy kliniczne PPCM są niecharakterystyczne i obejmują szeroką gamę objawów niewydolności serca. Prawidłowa interpretacja objawów jest znacznie utrudniona naturalnym zmęczeniem w okresie okołoporodowym, zmianami fizjologicznymi układu krążenia, trudnościami w badaniu fizykalnym. Stąd też konieczność czujności diagnostycznej w tej grupie młodych pacjentek. Wyjściowe rozpoznanie PPCM powinno być zweryfikowane badaniami dodatkowymi, do których w pierwszym rzędzie należą: elektrokardiogram i echokardiogram oraz badania laboratoryjne, szczególnie oznaczenie stężenia peptydów natriuretycznych. W EKG najczęściej występują różnego typu zmiany okresu depolaryzacji i/lub repolaryzacji aczkolwiek jest badanie pomocnicze. Decydujące znaczenie ma badanie echokardiograficzne i stwierdzenie powiększenia (rozstrzeni) lewej komory o upośledzonej kurczliwości. Dużą wartość ma oznaczenie peptydów natriuretycznych ponieważ ich stężenie jest zwykle znacznie podwyższone. Leczenie ostrej czy przewlekłej niewydolności serca nie różni się istotnie od ogólnie przyjętych standardów. Pewną odrębnością może być stosowanie ww. bromokryptyny.

Przypadek 4.
Koncepcja kardiomiopatii z nakładania ("overlap cardiomyopathy").

W przypadku przedstawiono współistnienie fenotypu kardiomiopatii przerostowej i restrykcyjnej u jednego chorego.

Do przedstawionego przypadku przygotowano slajdy edukacyjne – załączone w wersji elektronicznej (Zestaw 2.1.1.Overlap kardiomiopatia).

Objaw 1
Od kilku lat narastające objawy duszności wysiłkowej, obniżonej tolerancji wysiłku, kołatania serca

Oczekiwania od studentów: pogrupowanie objawów, wypracowanie rozpoznania roboczego, zaplanowanie dalszych badań

Slajdy wyjaśniające: podsumowanie objawów niewydolności serca

Podstawy teoretyczne: U pacjenta występują objawy przewlekłej niewydolności serca. Zbierając wywiad i mając podejrzenie niewydolności serca dobrze jest analizować jak największą liczbę możliwych objawów ponieważ zwiększa to poprawność diagnostyczną i pozwala często uniknąć dodatkowych i kosztownych badań. W tabeli VI.2.1.1.4. przedstawiono objawy niewydolności serca.

Tabela VI.2.1.1.4. Objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca.

Objawy podmiotowe – typowe	Objawy przedmiotowe – bardziej charakterystyczne
Duszność Ortopnoe Napadowa duszność nocna Zmniejszenie tolerancji wysiłku Zmęczenie, znużenie, wydłużenie odpoczynku Obrzęki kostek	Podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych Dodatni objaw wątrobowo-szyjny Trzeci ton (rytm cwałowy) Przemieszczenie w lewo uderzenia koniuszkowego Szmer sercowy
Objawy podmiotowe – mniej typowe	**Objawy przedmiotowe – mniej charakterystyczne**
Nocny kaszel Świszczący oddech Wzrost masy ciała (> 2 kg/tydzień) Utrata masy ciała (zaawansowana niewydolność) Uczucie pełności Utrata apetytu Splątanie (zwłaszcza u starszych) Depresja Kołatania serca Omdlenia	Obrzęki obwodowe (kostek, krzyż, moszna) Trzeszczenia nad polami płucnymi Płyn w jamach opłucnowych Tachykardia Niemiarowe tętno Tachypnoe > 16 oddechów na minutę Hepatomegalia Płyn w jamie otrzewnowej/wodobrzusze Wyniszczenie (kacheksja sercowa)

Objaw 2
RTG kręgosłupa piersiowego i lędźwiowego

Oczekiwania od studentów: dostrzeżenie nieprawidłowości, opisanie, możliwe przyczyny

Slajdy wyjaśniające: prawidłowy opis RTG ze zwróceniem uwagi na główną nieprawidłowość, czyli ciężką deformację kręgosłupa; wspólne zastanowienie się na możliwymi konsekwencjami dla układu krążenia i oddechowego przy takiej patologii szkieletu.

Podstawy teoretyczne: Na zdjęciach RTG kręgosłupa piersiowo-lędźwiowego widoczna ciężka deformacja. Przyczyn takiego stanu może być kilka, pacjent podaje, że wadę kręgosłupa ma od dzieciństwa. Oprócz oczywistych dolegliwości bólowych, utrudnienia w funkcjonowaniu i upośledzenia wykonywania niektórych czynności – tak ciężkie uszkodzenie kręgosłupa ma inne poważne konsekwencje dotyczące układu krążenia i płuc. Odnośnie układu oddechowego upośledzona jest prawidłowa mechanika oddychania co może w konsekwencji prowadzić do niewydolności oddechowej. Serce i naczynia mogą ulegać przemieszeniu poza fizjologiczne lokalizacje i może być ucisk zewnętrzny na te struktury. Wspólną konsekwencją dla układu krążenia i płuc może być rozwój wtórnego nadciśnienia płucnego na tle choroby płuc.

Objaw 3
Rezonans magnetyczny serca z cechami przerostu mięśnia lewej komory i nie-niedokrwiennego uszkodzenia (obszar późnego wzmocnienia kontrastu – LGE)

Oczekiwania od studentów: prawidłowe określenie rodzaju badania, dostrzeżenie nieprawidłowości, opisanie, możliwe przyczyny

Slajdy wyjaśniające: prawidłowy opis badania ze zwróceniem uwagi na nieprawidłowości, wykazanie cech przemawiających za kardiomiopatią przerostową

Podstawy teoretyczne: Na zdjęciu A widoczny przerost lewej komory z względnie zachowaną funkcją skurczową (nagranie z rezonansu). Na zdjęciu B widoczny poprzeczny przekrój lewej komory. Badanie wykonano po dożylnym podaniu kontrastu gadolinowego. Jasne obszary odpowiadają gromadzeniu kontrastu (ang. late gadolinium

enhancement – LGE). Obszary LGE świadczą o nie-niedokrwiennym uszkodzeniu serca i prawdopodobnie odpowiadają ogniskom włóknienia/bliznowacenia serca. Rezonans magnetyczny pozwala na nie-inwazyjną charakterystykę tkanki mięśnia serca, co czyni go unikatowym badanie o szerokim zastosowaniu w diagnostyce kardiomiopatii. Rezonans umożliwia ocenę obrzęku miokardium, utkania tłuszczowego, gromadzeniu żelaza czy amyloidu czy ocenę stopnia włóknienia. W kardiomiopatii przerostowej rezonans pozwala na bardzo dokładny i wiarygodny pomiar wielkości serca i grubości ścian, co nie zawsze jest możliwe za pomocą badania echokardiograficznego. Również w kardiomiopatii restrykcyjnej, rezonans umożliwia ocenę gromadzenia patologicznych substancji lub włóknienia serca. Pomimo tego na podstawie rezonansu nie można jednoznacznie rozróżnić rodzaju kardiomiopatii w wybranym przypadku dlatego konieczna jest dalsza diagnostyka.

Objaw 4

Cewnikowanie prawostronne – krzywa ciśnienia z lewej komory wskazująca na znacznie podwyższone ciśnienie oraz cechy restrykcji

Oczekiwania od studentów: prawidłowe określenie rodzaju badania, próba opisu

Slajdy wyjaśniające: prawidłowy opis krzywej ciśnień, wyjaśnienie celowości inwazyjnego pomiaru ciśnienia u tego chorego.

Podstawy teoretyczne: Zdjęcie przedstawia krzywą ciśnień z prawej komory, zarejestrowaną w trakcie cewnikowania prawostronnego. Cewnikowanie prawostronne to badanie inwazyjne pozwalające na precyzyjną ocenę hemodynamiki układu krążenia, tj. ciśnień i wysycenia tlenem krwi co jest podstawą do obliczeń rzutu serca i oporów naczyniowych. Dostęp do prawej części serca uzyskuje się poprzez nakłucie żyły udowej, szyjnej wewnętrznej lub promieniowej. W trakcie badania rejestruje się ciśnienia i pobiera krew do oceny saturacji z żył głównych górnej i dolnej, prawego przedsionka, prawej komory tętnicy płucnej i zaklinowania kapilar płucnych. Badanie może być także poszerzone o pomiary z lewej części serca – wówczas przechodzi się wstecznie przez zastawkę aortalną do lewej komory, a później podciągając cewnik do aorty wstępującej. Badanie może i powinno być na bieżąco odpowiednio modyfikowane do konkretnej sytuacji klinicznej, np. przeciek lewo-prawy lub prawo-lewy, nadciśnienie płucne czy wady przeciekowe. Zwykle cewnikowanie prawostronne wykonuje się za pomocą specjalnie zaprojektowanego cewnika Swana-Ganza, zakończonego małym balonikiem, ułatwiającym poruszenie się po jamach serca. W omawianym przypadku stwierdzono istotne upośledzenie pojemności minutowej serca, umiarkowane podwyższenie ciśnienia zaklinowania kapilar płucnych oraz prawidłowe ciśnienia i opory w krążeniu płucnym. Stwierdzono również (przedstawiony na powyższym zdjęciu) charakterystyczny dla kardiomiopatii restrykcyjnej – objaw pierwiastka kwadratowego, który jest wynikiem problemów z napełnianiem „sztywnej" prawej komory.

Objaw 5

Biopsja mięśnia serca z cechami znacznego przerostu miocytów i włóknieniem śródmiąższowym

Oczekiwania od studentów: prawidłowe określenie rodzaju badania, zastanowienie się dlaczego takie badanie było wykonywane

Slajdy wyjaśniające: krótki opis metodyki biopsji mięśnia serca, omówienie wskazań jakimi kierowano się przy kwalifikacji do biopsji u tego chorego, prawidłowy opis histopatologiczny, odniesienie nieprawidłowości strukturalnych w biopsji do wyników rezonansu serca i cewnikowania prawostronnego, komplikacje biopsji.

Podstawy teoretyczne: Biopsja mięśnia serca jest badaniem inwazyjnym pozwalającym pobrać niewielkie fragmenty mięśnia serca do dalszych badań histopatologicznych, immunohistochemicznych i metodami biologii molekularnej. Bioptaty pobiera się najczęściej z przegrody międzykomorowej od strony prawej komory lub nieco rzadziej z lewej komory. Przy zachowaniu ostrożności, wysokich umiejętnościach i doświadczeniu, biopsja mięśnia serca jest badaniem względnie bezpiecznym, jednak przy kwalifikacji do biopsji należy przede wszystkim wziąć pod uwagę bezpieczeństwo pacjenta. Biopsja jest szczególnie użyteczna i wręcz rekomendowana w diagnostyce zapaleń mięśnia serca. Poza diagnostyką stanu zapalnego, biopsja jest wykonywana także w diagnostyce wybranych kardiomiopatii i monitorowaniu przeszczepionego serca. W omawianym przypadku w celu poszerzenia diagnostyki, wykonano biopsję prawej komory z okolic przegrody międzykomorowej. W ocenie histopatologicznej, barwienie hematoksyliną-eozyną, stwierdzono umiarkowanego stopnia przerost kardiomiocytów z ogniskową dezorganizacją (ang. myocyte disarray). Dodatkowe barwienie czerwienią Kongo i błękitem pruskim wykluczyło gromadzenie amyloidu i hemodysderyny. Obraz histopatologiczny przemawia raczej za kardiomiopatią przerostową aczkolwiek na tej podstawie nie można jednoznacznie wykluczyć kardiomiopatii restrykcyjnej.

Podsumowanie przypadku:

Najnowsze badania dowodzą, że wielu chorych z rozpoznaną kardiomiopatią ma w rzeczywistości więcej niż jeden fenotyp kardiomiopatii – zjawisko noszące nazwę kardimiopatii nakładającej (ang. overlap cardiomyopathy). Co więcej, u różnych członków rodziny mogą występować różne zestawy nakładających się kardiomiopatii. Kardiomiopatie mogą także współistnieć z chorobami kanałów jonowych, tzw. kanałopatiami. Stosunkowo częste jest nakładanie kardiomiopatii rozstrzeniowej lub przerostowej z zespołem długiego QT. Z kolei kardiomiopatia rozstrzeniowa aż u ¼ chorych może współistnieć z kardiomiopatią z nie-scalenia lewej komory. W omawianym przypadku pacjent miał cechy kardiomiopatii przerostowej i restrykcyjnej. Cechą kardiomiopatii

przerostowej jest grubość mięśnia lewej komory powyżej 15 mm bez ewidentnych innych przyczyn przerostu, szczególnie po wykluczeniu nadciśnienia tętniczego i zwężenia zastawki aortalnej. Kardiomiopatia przerostowa w ponad 90% przypadków jest wynikiem mutacji różnych białek sarkomeru, natomiast pozostałe 10% to różne przyczyny, głównie choroby spichrzeniowe lub infiltracyjne powodujące pogrubienie mięśnia serca na zasadzie gromadzenia różnych patologicznych substancji. W uzasadnionych przypadkach wskazane jest poszerzenie diagnostyki, głównie o biopsję mięśnia serca, w celu określenia rodzaju substancji. Kardiomiopatia restrykcyjna jest o wiele rzadszym rozpoznaniem. Istnieje szereg przyczyn kardiomiopatii restrykcyjnej, do których należą: amayloidoza, sarkoidoza, hemochromatoza, zespoły hiper-eozynofilowe czy skutki uboczne radio-terapii. Morfologicznie kardiomiopatia restrykcyjna charakteryzuje się prawidłowymi lub wręcz zmniejszonymi komorami przy dużych przedsionkach. Funkcja skurczowa jest zwykle prawidłowa lub nieznacznie obniżona, charakterystyczna jest natomiast ciężka dysfunkcja rozkurczowa, która jest wynikiem zmniejszenia podatności rozkurczowej komory. Diagnostyka kardiomiopatii restrykcyjnej jest trudna i polega raczej na wykluczaniu innych częstszych schorzeń. O ile kardiomiopatia przerostowa cechuje się najczęściej dość dobrym rokowaniem długo-terminowym, to kardiomiopatia restrykcyjna, w zależności od przyczyny podstawowej, ma o wiele gorszy przebieg.

Przypadek 5.
Piorunujące zapalenie mięśnia serca spowodowane infekcją parvovirusem B19.

Do przedstawionego przypadku przygotowano slajdy edukacyjne – załączone w wersje elektronicznej (Zestaw 2.1.1.Piorunujące zapalenie mięśnia serca).

Objaw 1
30-letni mężczyzna, dotychczas nie leczący się na żadne choroby przewlekłe i ciężko pracujący fizycznie, w czasie pracy nagle bardzo silny ból w klatce piersiowej połączony z osłabieniem i strachem o własne życie.

Oczekiwania od studentów: jakie jest rozpoznanie/-a wyjściowe, krótka lista diagnostyki różnicowej, logiczne zaplanowanie kolejności dalszych badań

Slajdy wyjaśniające: diagnostyka różnicowa ostrego bólu w klatce piersiowej do zastosowania w warunkach SORu.

Podstawy teoretyczne: Nagły, ostry ból w klatce piersiowej jest zawsze poważnym objawem, potencjalnie zagrażającym życiu i powinien być traktowany aż do wyjaśnienia lub wykluczenia wszystkich przyczyn bezpośrednio zagrażających życiu. W tabeli VI.2.1.1.5. przedstawiono diagnostykę różnicową przyczyn ostrego bólu w klatce piersiowej.

Tabela VI.2.1.1.5. Przyczyny bólu w klatce piersiowej.

Sercowe	Płucne	Hematologiczne	Naczyniowe	Żołądkowo-jelitowe	Ortopedyczne/ infekcyjne
Ostry zawał serca	Zatorowość płucna	Przełom w anemii sierpowato-krwinkowej	Rozwarstwienie aorty	Skurcz przełyku	Dyskopatia szyjna
Zapalenie mięśnia serca	Zawał płuca	Anemia	Tętniak aorty	Zapalenie przełyku	Złamanie żebra
Zapalenie osierdzia	Zapalenie płuc		Choroba naczyniowo-mózgowa	Wrzód trawienny	Uraz/zapalenie mięśni
Choroba zastawkowa	Zapalenie opłucnej			Zapalenie trzustki	Zapalenie chrząstek stawowych
Kardiomiopatia tako-tsubo	Odma opłucnowa			Zapalenie pęcherzyka żółciowego	Półpasiec
Uraz serca					

Objaw 2
EKG z uniesieniem odcinka ST w odprowadzeniach przedsercowych

Oczekiwania od studentów: dostrzeżenie nieprawidłowości, opisanie, oprócz ostrego zawału mięśnia serca jakie są inne możliwe ostre przyczyny kardiologiczne i niekardiologiczne

Slajdy wyjaśniające: tabela z przyczynami uniesienia odcinka ST

Podstawy teoretyczne: Podobnie jak ostry ból w klatce piersiowej, także uniesienie (zwłaszcza nowe) odcinka ST w zapisie elektrokardiograficznym jest bardzo poważnym stanem i tak powinno być traktowane aż do wyjaśnienie lub wykluczenia wszystkich przyczyn bezpośrednio zagrażających życiu. W tabeli VI.2.1.1.6. przedstawiono diagnostykę różnicową kardiologicznych i niekardiologicznych przyczyn uniesienia odcinka ST.

Tabela VI.2.1.1.6. Przyczyna uniesień odcinka ST.

Przyczyny kardiologiczne uniesienia odcinka ST	Przyczyny nie-kardiologiczne uniesienia odcinka ST
Ostre pełnościenne niedokrwienie – świeży zawał serca z uniesieniem odcinka ST	Anomalie potencjałów czynnościowych w fazie wczesnej repolaryzacji: hiperkaliemia
Odwracalne uniesienie odcinka ST – dławica Prinzmetala,	Hipotermia (tzw. fala Osborna)
Kardiomiopatia tako-tsubo	Hiperwagotonia
Tętniak pozawałowy lewej komory – przetrwałe uniesienie odcinka ST > 1mm	Ostra choroba naczyniowo-mózgowa – krwotok śródmózgowy
Tętniak rozwarstwiający aorty – jeśli Rozwarstwienie obejmuje ujścia tętnic wieńcowych	
Masywny zator tętnicy płucnej – uniesienie odcinka ST w odprowadzeniu V1	
Zapalenie osierdzia – wklęsłe uniesienie odcinka ST w większości odprowadzeń, z wyjątkiem aVR oraz V1	
Zespół Brugadów	
Zespół wczesnej repolaryzacji	
Zmiany wtórne do zaburzeń depolaryzacji: bloki odnóg pęczka Hisa, aberracja pobudzeń nadkomorowych, pobudzenia komorowe Przerost lewej komory.	

Objaw 3
RTG klatki piersiowej z masywnym zastojem lewo-komorowym i cechami nacieku zapalnego

Oczekiwania od studentów: prawidłowy opis badania, dlaczego u tego pacjenta doszło do tak ciężkich zaburzeń i niewydolności krążeniowo-oddechowej

Slajdy wyjaśniające: prawidłowy opis badania ze zwróceniem uwagi na nieprawidłowości

Podstawy teoretyczne: Na zdjęciu RTG widoczny masywny zastój lewo-komorowy, co klinicznie przejawia się obrzękiem płuc. Dodatkowo liczne zacienia sugerują obecność nacieków zapalnych i rozwijającego się zapalenia płuc. Z drugiej strony, sylwetka serca nie jest powiększona co wskazuje na raczej ostrą patologię (w przewlekłej niewydolności krążenia, serce jest zwykle znacznie poszerzone ze wskaźnikiem sercowo-płucnym > 0,5). Taki obraz powinien być szybko zinterpretowany ponieważ wiąże się z zagrożeniem życia i koniecznością zdecydowanego postępowania. Dla wprawnych obserwatorów widoczny cień kaniuli wkłucia centralnego w prawej żyle szyjnej wewnętrznej.

Objaw 4
Badanie echokardiograficzne (kilka projekcji) ze szczególnym uwzględnieniem nieznacznie powiększonej ale bardzo słabo kurczącej się lewej komory

Oczekiwania od studentów: prawidłowe określenie rodzaju badania, dostrzeżenie nieprawidłowości, opisanie, możliwe przyczyny

Slajdy wyjaśniające: prawidłowy opis badania ze zwróceniem uwagi na globalną hypokinezę lewej komory, która jest przyczyną ciężkiego stanu pacjenta; przedstawienie w formie tabeli przyczyn ostrej niewydolności lewo-komorowej.

Podstawy teoretyczne: Badanie echokardiograficzne wykonane w projekcji koniuszkowej cztero-jamowej. Na zdjęciu A faza rozkurczu – widoczna rozstrzeń lewej komory natomiast na zdjęciu B faza skurczu. Wyliczona na tej podstawie frakcja wyrzutowa lewej komory, wg wzoru: (objętość końcowo-rozkurczowa – objętość końcowo-skurczowa)/objętość końcowo-rozkurczowa jest znacznie obniżona. W tabeli VI.2.1.1.7. przedstawiono przyczyny ostrej niewydolności serca.

Tabela VI.2.1.1.7. Przyczyny prowadzące do rozwoju niewydolności serca.

Przyczyny prowadzące do szybkiego rozwoju niewydolności serca	Przyczyny prowadzące do wolniejszego rozwoju niewydolności serca
Szybka arytmia lub bradykardia/zaburzenia przewodzenia	Zakażenie (w tym infekcyjne zapalenia wsierdzia)
Ostry zespół wieńcowy	Zaostrzenie POChP/astmy oskrzelowej
Mechaniczne powikłania ostrego zawału serca	Anemia
Ostra zatorowość płucna	Niewydolność nerek
Przełom nadciśnieniowy	Nieprzestrzeganie zasad lekarskich dotyczących diety (ilość płynów)/przyjmowania leków
Tamponada serca	Przyczyny jatrogenne (NLPZ, glikosteroidy, interakcje lekowe)
Rozwarstwienie aorty	Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze
Operacja i powikłania okresu około-operacyjnego	Zaburzenia tarczycowe
Kardiomiopatia połogowa	Nadużywanie alkoholu/narkotyków

Objaw 5

Biopsja mięśnia serca z masywnymi naciekami zapalnymi spełniającymi kryteria ostrego zapalenia mięśnia serca oraz wynik badania PCR w kierunku obecności parvovirusa B19

Oczekiwania od studentów: prawidłowe określenie rodzaju badania, zastanowienie się dlaczego takie badanie było wykonywane

Slajdy wyjaśniające: prawidłowe opisanie biopsji, podsumowanie całości obrazu klinicznego i wykonanych badań i sformułowanie ostatecznego rozpoznania ostrego zapalenia mięśnia serca przebiegającego z ostrą niewydolnością krążeniowo-oddechową.

Podstawy teoretyczne: Na zdjęciu A (badanie w mikroskopie świetlnym, powiększenie 20 000 x, barwienie hematoksylina-eozyna) widoczne masywne nacieki komórek jedno-jądrzastych. Na zdjęciu B (preparat immunohistochemiczny, reakcja z przeciw-ciałami przeciwko antygenom CD3+ i CD68*) widoczne wybarwione limfocyty T CD3+ i makrofagi CD 68+. Na zdjęciu C wynik odwrotnej transkryptazy polimerazowej reakcji łańcuchowej (RT-PCR) z dodatnim wynikiem w kierunku parvowirusa B19. Etiologia wirusowa jest najczęstszą przyczyną ostrego zapalenia mięśnia serca bo występuje u ponad 90% pacjentów z tym rozpoznanie. Przyczyny ostrego zapalenia mięśnia serca przedstawiono w tabeli VI.2.1.1.8.

Tabela VI.2.1.1.8. Przyczyny ostrego zapalenia mięśnia serca.

Czynniki infekcyjne	Czynniki nie-infekcyjne
Wirusy RNA: *picornawirusy* (***Coxackie A/B, echowirus***, polliowirus, ***hepatitis wirus***), *orthomyxowirusy* (wirus grypy), *paramyxowirusy* (respiratory syncytial wirus, wirus świnki), *togawirusy* (różyczka), *flaviwirusy* (wirus dengi, wirus żółtej gorączki)	**Choroby autoimmunologiczne:** toczeń trzewny systemowy, zapalenie skórno-mięśniowe, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Sjogrena, ziarniniakowatowatość Wegenra, zapalenie olbrzymio-komórkowe, sklerodermia
Wirusy DNA: *adenowirusy* (A 1, 2, 3, 5), *erythrowirusy* (***parwowirus B19 typ 1 i 2***), *herpeswirusy* (***human herpes wirus 6***, ***cytomegalowirus, Epstein-Barr***, varicella-zoster wirus), retrowirus (HIV)	**Choroby systemowe:** zespół Churg-Strauss, sarkoidoza, choroba Kawasaki
Bakterie: ***chlamydie, borrelia burgdoferi***, haemophilus influence, legionella, myocobacterium tuberculosis, neisseria meningitis	**Polekowe:** antracykliny, cyklofosfamid, 5-fluorouracyl, transtuzumab, metylsergid, kokaina, fenytoina, zidowudyna
Riketsje: coxiella burnetii	**Reakcje nadwrażliwości na leki:** azytromycyna, dobutamina, lit, metyldopa, lit, meksyletyna, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, dapson
Grzyby: actinomyces, aspergillus, candida, histoplasma, cryptococcus	**Reakcje nadwrażliwości na toksyny:** jady pszczół, os, skorpionów, węży
Pierwotniaki: ***trypanosoma cruzi (choroba Chagasa)***/brucei, toxoplasma gondi, entoameba histoloytica	
Robaki: ascaris lumbricoides, echinococcus granulosus, schisostoma	

Podsumowanie przypadku:
Piorunujące zapalenie mięśnia serca jest rzadką odmianą zapalenia mięśnia serca, charakteryzujące się gwałtownym początkiem, ciężkim przebiegiem klinicznym obejmującym m. in. wstrząs kardiogenny czy utrzymujące się arytmie komorowe i poważnym rokowaniem. Epidemiologia jest słabo poznana, w największym rejestrze prospektywnym zapaleń mięśnia serca – Marburg Registry, piorunujące zapalenie stwierdzono jedynie u 27 (2,5%) chorych spośród 1098 przypadków potwierdzonego biopsyjnie zapalenia mięśnia serca. Według definicji World Heart Federation, piorunujące zapalenie można rozpoznać po stwierdzeniu ponad 50 naciekających limfocytów w preparatach biopsyjnych. Najczęstszą przyczyną zapaleń mięśnia serca, w tym piorunującego zapalenia, jest infekcja wirusami o powinowactwie do komórek mięśnia serca. Często ciężki stan ogólny wymaga użycia zewnętrznych metod wspomagania krążenia:

kontrapulsacji wewnątrzaortalnej, poza-ustrojowej oksygenacji, czy czasowych bądź permanentnych pomp lewo- bądź obu-komorowych.

Przypadek 6.
Informatyk z niezgrabnymi rękami.

Do przedstawionego przypadku przygotowano slajdy edukacyjne – załączone w wersje elektronicznej („Zestaw 2.1.1.Informatyk z niezgrabnymi rękami”).

Czas trwania

2 x 45 min

Nabyte umiejętności

- student zna objawy niewydolności serca;
- student potrafi zinterpretować wynik badania fizykalnego chorego z niewydolnością serca;
- student potrafi przedstawić diagnostykę różnicową przyczyn niewydolności serca;
- student rozumie patofizjologię niewydolności serca w przebiegu kardiomiopatii restrykcyjnej;
- student potrafi zaproponować plan diagnostyczny u chorego z niewydolnością serca w przebiegu kardiomiopatii restrykcyjnej;

- student potrafi zinterpretować wyniki badań laboratoryjnych oraz badań dodatkowych u chorego z niewydolnością serca;
- student rozumie patofizjologię chorób mięśni w przebiegu miopatii desminowej;
- student zna podstawowe zasady diagnostyki patomorfologicznej miopatii desminowej;
- student zna podstawowe zagadnienia z zakresu diagnostyki molekularnej w tym podstawowe zasady poradnictwa genetycznego;
- student rozumie specyfikę opieki nad pacjentem z rzadką chorobą układu krążenia;
- student rozumie zasady współpracy wielodyscyplinarnej w opiece nad chorymi z rzadkimi chorobami układu krążenia.

Sposób prowadzenia zajęć

Przebieg zajęć

Polecaną formą przeprowadzenia zajęć jest nauczanie oparte o problem (ang. Problem Based Learning, PBL). PBL jest metodą dydaktyczną, w której studenci zdobywają wiedzę poprzez rozwiązywanie konkretnego problemu. W trakcie tych zajęć problemem jest przypadek kliniczny pacjenta z chorobą rzadką. Powinien on przybrać formę scenariusza opartego o rzeczywistą sytuację kliniczną, tak by wzbudzać zainteresowanie studentów oraz stymulować ich twórcze zaangażowanie. Przekazywanie informacji powinno odbywać się etapami. Każda kolejna odsłona – część scenariusza – powinna w logiczny sposób odzwierciedlać przeprowadzony w danym przypadku proces diagnostyczno – terapeutyczny. Takie krokowe podejście umożliwi studentom „uruchomienie" i wykorzystanie dotychczas zdobytej wiedzy i doświadczeń w celu formułowania hipotez, proponowania logicznych rozwiązań i wniosków. W miarę rozwoju dyskusji, studenci stają w obliczu niedostatków swojej wiedzy. Odpowiednio zmotywowani i zaangażowani identyfikują te braki jako zagadnienia konieczne do przeanalizowania w celu zrozumienia przekazywanych treści. Przygotowywaniem opracowań poszczególnych tematów studenci zajmują się poza zajęciami, a zdobytą wiedzą dzielą się na forum grupy w trakcie kolejnych spotkań. Stają się niejako ekspertami w swojej dziedzinie. Grupa każdorazowo poddaje te nowe informacje krytycznej ocenie zwracając uwagę na ich wartość poznawczą w ogóle, ale również w odniesieniu do analizowanego przypadku czego efektem jest tworzenie nowych koncepcji i strategii rozwiązania problemu. Takie systematyczne podejście stymuluje rozwijanie umiejętności twórczego i krytycznego myślenia, umożliwia integrację wiedzy z wielu dziedzin medycyny klinicznej i nauk podstawowych, poszerza zdolności rozwiązywania kompleksowych, rzeczywistych problemów klinicznych, uczy podejmowanie decyzji, efektywnej pracy w grupie, komunikacji interpersonalnej, identyfikowania własnych słabych i silnych stron.

Rola studenta

W odróżnieniu od klasycznych metod nauczania, PBL kładzie nacisk na samodzielność studentów, przenosząc na nich ciężar odpowiedzialności za zdobywaną wiedzę ale również za ich wkład w pracę grupy. Punkt ciężkości przesuwa się z „czego nauczyciel uczy/ł" na „czego student się nauczył". Zdobywanie wiedzy odbywa się poprzez aktywny udział i zaangażowanie w pracy nad problemem – przypadkiem klinicznym. Zadaniem studentów jest:

1. Identyfikacja i uściślenie natury problemów - zagadnień wynikających z przypadku; formułowanie hipotez
2. Ocena dostępnej w grupie wiedzy i doświadczeń na temat zidentyfikowanych zagadnień
3. Określenie braków w wiedzy koniecznych do ich wyjaśnienia
4. Ustalenie strategii uzupełnienia tych luk (w trakcie zajęć vs zadanie domowe)
5. Samodzielne poszerzanie wiedzy poza zajęciami, praca domowa.
6. Prezentacja wyników przeprowadzonej pracy domowej podczas kolejnego spotkania
7. Wspólna analiza przedstawionej nowej wiedzy, jej wartości merytorycznej oraz wiarygodności (źródła) oraz ocena jej użyteczności w kontekście dyskutowanego przypadku; feedback
8. Zastosowanie nowej wiedzy do rozwiązania problemu; formułowanie wniosków
9. Identyfikacja kolejnych problemów; formułowanie kolejnych hipotez

Rola tutora

Nauczyciel/tutor pracujący metodą PBL przestaje być wszechwiedzącym mistrzem, którego zadaniem jest przekonanie ucznia do najlepszej i jedynie prawdziwej wyznawanej przez siebie teorii. Rolą nauczyciela jest bycie obserwatorem, wspomaganie i ew. wskazywanie możliwych kierunków dalszych działań. W języku angielskim ta rola określana jest słowem „facilitator". Zadaniem prowadzącego kurs jest ułatwienie studentom naukę metodą PBL, ale w żadnej mierze nie wyręczanie ich. Tak więc, nauczyciel nie dostarcza wiedzy merytorycznej, ale może pomóc ją znaleźć, nie kieruje bezpośrednio dyskusją, ale czuwa, by nie skierowała się na manowce lub nie została w ślepym zaułku. Tutor nie jest osobą, której studenci zadają pytania, mają raczej je zadawać sobie nawzajem. Może on wskazać istotne punkty, które zostały pominięte w rozważaniach studenckich lub źródła informacji, warte wykorzystania. Czasami może zadać prowokujące pytania sprawdzające poziom zrozumienia tego, o czym studenci mówią. Jego zadaniem jest dopilnowanie, by każdy członek grupy uczestniczył w jej pracach czynnie, żeby każdy wiedział i rozumiał, co zostało zdecydowane, żeby prezentowana wiedza była adekwatna tematycznie. Obserwując jednak pracę grupy prowadzący zajęcia nie powinien poprawiać od razu błędnych merytorycznie wypowiedzi studentów. Powinien poczekać, co powiedzą pozostali studenci i dopiero gdy nie skorygują błędu, doprowadzić do tego,

by go zauważyli i poprawili. Tutor powinien reagować gdy tworzą się nowe trudności np. związane z zachowaniem członków grupy.

Do przedstawionego przypadku przygotowano slajdy edukacyjne zawierające wprowadzenie oraz prezentacje przypadków. Pliki załączono w wersje elektronicznej („Zestaw 3.1. Przypadek 4.").

Przebieg zajęć

Wprowadzenie

Tekst przedstawiający sytuację kliniczną - kontekst, dane z wywiadu oraz badania fizykalnego zostanie wysłany studentom przed rozpoczęciem zajęć z odpowiednim wyprzedzeniem. Z uwagi na ograniczenia czasowe należy oczekiwać, iż studenci będą potrafili zinterpretować przedstawione wyniki badania podmiotowego i przedmiotowego oraz że będą posiadali podstawową wiedzę na temat przyczyn, objawów, nieprawidłowości w badaniach dodatkowych, metod rozpoznawania oraz leczenia niewydolności serca w tym kardiomiopatii restrykcyjnej.

Potencjalne zagadnienia do przygotowania na dzień 1

1. Choroby rzadkie – definicja
2. Niewydolność serca – definicja, rodzaje (klasyfikacja), przyczyny, objawy, NYHA, diagnostyka, leczenie
3. Kardiomiopatia restrykcyjna – definicja, przyczyny, objawy, diagnostyka, leczenie
4. Bloki przedsionkowo – komorowe – definicja, zespół MAS, podstawowe zasady stymulatoroterapii

Dzień 1

Na początku zajęć studenci wybiorą jedną osobę spośród siebie, która na tablicy notować będzie: (1) Fakty wynikające z opisu przypadku; (2) Diagnostykę różnicową, hipotezy diagnostyczne; (3) Plan diagnostyczno – terapeutyczny; (4) Zadania do przygotowania na kolejne zajęcia. Początek zajęć należy poświęcić (max 15min) na omówienie informacji dotyczących przypadku zawartych we wprowadzeniu oraz na dyskusję na temat niewydolności serca, kardiomiopatii restrykcyjnej etc. - zagadnień przygotowanych przez studentów po przeczytaniu wprowadzenia. Rolą tutora będzie stymulowanie dyskusji oraz monitorowanie przebiegu zajęć.

Potencjalne zagadnienia do przygotowania na dzień 2

1. Radiologiczne cechy niewydolności serca, zastoju w krążeniu płucnym; sylwetka serca – definicja, przyczyny powiększenia
2. Interpretacja wyników badań laboratoryjnych: a. laboratoryjne cechy uszkodzenia wątroby; b. hipoalbuminemia – przyczyny; c. NT-pro BNP – przyczyny podwyższonego poziomu we krwi, znaczenie klinicze; d. CK, Mioglobina – przyczyny podwyższonego poziomu we krwi
3. Płyn w jamie otrzewnowej – mechanizmy powstawania obrzęków
4. Echokardiograficzne cechy dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory
5. Parametry hemodynamiczne, a patofizjologia kardiomiopatii restrykcyjnej
6. Metody obiektywnej oceny wydolności wysiłkowej – zasady przeprowadzenia, interpretacja wyników
7. Miopatie - definicja, przyczyny, objawy, diagnostyka,

Dzień 2

Na początku zajęć studenci wybiorą jedną osobę spośród siebie, która na tablicy notować będzie: (1) Fakty wynikające z opisu przypadku; (2) Diagnostykę różnicową, hipotezy diagnostyczne; (3) Plan diagnostyczno – terapeutyczny; (4) Zadania do przygotowania na kolejne zajęcia. Początek zajęć należy poświęcić (max 5min) na przypomnienie dotychczas zebranych danych oraz wątpliwości, które pojawiły się podczas ostatnich zajęć. W dalszej części każdy student przedstawi przygotowane przez siebie zagadnienie. Przekazane informacje zostaną następnie poddane ocenie przez pozostałych studentów pod kątem ich wartości merytorycznej oraz użyteczności w „rozwiązaniu" przypadku. Kolejna dawka informacji związanych z przypadkiem zostanie przekazana studentom po omówieniu wszystkich prezentacji. Rolą tutora będzie monitorowanie przebiegu zajęć.

Potencjalne zagadnienia do przygotowania

1. Desminopatia – definicja, patogeneza, objawy, diagnostyka.
2. Diagnostyka molekularna – podstawowe zagadnienia.
3. Metody leczenia niewydolności serca.
4. Wskazania i przeciwwskazania do przeszczepienia serca.
5. Zasady poradnictwa genetycznego.

Opis przypadku

Wprowadzenie

Będąc już … prawie lekarzem, na stażu podyplomowym, od lat zainteresowany kardiologią oraz zafascynowany serialem „Doktor House" postanowiłeś odbyć staż z chorób wewnętrznych w Centrum Chorób Rzadkich Układu Krążenia. Ze studiów pamiętasz, że w Centrum diagnozowani i leczeni są pacjenci z różnymi, rzadkimi przypadłościami kardiologicznymi i że w większości przypadków tylko szczegółowy wywiad i badanie fizykalne, wnikliwa analiza objawów oraz wyników badań laboratoryjnych i obrazowych, a nade wszystko duża czujność diagnostyczna pracujących tam lekarzy, przyczyniały się do postawienia prawidłowej diagnozy i ustalenie najbardziej optymalnej strategii leczenia.

Pełen entuzjazmu poszedłeś na staż. Szczęśliwie, zostałeś przydzielony do pracy z doktorem Mądrym.

W pierwszych kilku tygodniach obserwowałeś jak diagnozuje się i leczy pacjentów z różnymi postaciami nadciśnienia płucnego, kardiomiopatiami, wrodzonymi wadami serca, rzadkimi postaciami arytmii, a także z guzami serca. Miałeś okazję przyglądać

się opiece chorej w ciąży i w okresie okołoporodowym z zespołem Eisenmengera. Przypatrywałeś się jak uzyskać dostęp podskórny u chorego z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym w celu rozpoczęcia leczenia prostacykliną. Uczestniczyłeś w przezskórnej biopsji endomiokardialnej chorego ze świeżo rozpoznaną kardiomiopatią rozstrzeniową. Widziałeś badanie echokardiograficzne młodej chorej z przełożeniem wielkich pni tętniczych. Brałeś udział w spotkaniu konsultacyjnym Centrum, gdzie w gronie międzynarodowych ekspertów kwalifikowano chorą z włókniakiem przegrody międzykomorowej do zabiegu kardiochirurgicznego.

Pewnego dnia Dr Mądry zaproponował byś samodzielnie zajął się pacjentem przyjmowanym tego dnia do Centrum. Był to młody, 33 – letni mężczyzna, w wolnym stanie cywilnym, bezdzietny, który został przekazany do Centrum ze szpitala powiatowego w celu poszerzenia diagnostyki kardiologicznej i ustalenia dalszego leczenia. Pan Rafał do momentu pojawienia się pierwszych objawów chorobowych był osoba zdrową i aktywną fizycznie. Regularnie grał w piłkę nożną w Krakowskiej Biznes Lidze. Był informatykiem. Pierwszy raz trafił do szpitala w wieku 29 lat z powodu objawów ostrej niewydolności serca, obrzęku płuc i masywnych obrzęków obwodowych. W koronarografii wykluczono chorobę niedokrwienną serca. W badaniu echokardiograficznym i rezonansie magnetycznym serca stwierdzono zachowaną funkcję skurczową lewej komory i cechy charakterystyczne dla kardiomiopatii restrykcyjnej. Na podstawie wykonanych badań laboratoryjnych i obrazowych postawiono rozpoznanie niewydolności serca na tle kardiomiopatii restrykcyjnej. Po kilkunastodniowym pobycie w szpitalu pan Rafał został wypisany do domu w stanie ogólnym dobrym z zaleceniem regularnej kontroli w poradni kardiologicznej.

Po kilku miesiącach pan Rafał trafił ponownie do szpitala po napadzie MAS. W ekg stwierdzono blok przedsionkowo – komorowy 3go stopnia i w trybie pilnym implantowano kardiostymulator.

Od tamtej pory dwukrotnie wymagał hospitalizacji z powodu objawów zaostrzenia niewydolności serca.

Od kilkunastu dni przed przyjęciem do szpitala powiatowego, a następnie do Centrum pan Rafał odczuwał znaczne nasilenie objawów niewydolności serca. Od kilku dni skarżył się na duszność w klasie czynnościowej IV wg NYHA. Obrzęki kończyn dolnych uległy nasileniu. Zwiększył się również obwód brzucha. Poza wyżej wymienionymi nie leczył się na żadne inne choroby. Nie przechodził w przeszłości poważnych operacji. Negował uczulenia na leki. Skarżył się na trudności ze spaniem – w ostatnim okresie nie przesypia całej nocy, śpi w pozycji półsiedzącej. Nie ma problemów z oddawaniem moczu ani stolca. Nie pali i nie palił nigdy papierosów. Obecnie w ogóle nie spożywa alkoholu. Nie stosuje i nie stosował narkotyków. Posiada 1 starszego o 2 lata brata, który jest żonaty i ma jedną zdrową córkę. Obydwoje rodziców nie chorują przewlekle. W rodzinie nie występowały nagłe zgony sercowe. Aktualnie zażywa: carvedilol 3,125 mg 2x1, ramipryl 5mg 1x1, furosemid 40mg 2-1-0 oraz spironolakton 50mg 1x1

W badaniu fizykalnym przytomnym, w logicznym kontakcie. Z dusznością nasilającą się przy mówieniu. Osłuchowo nad polami płucnymi obustronnie trzeszczenia do kątów łopatek. SatO2: 92%. Oddechy: 16/min.

Akcja serca miarowa: 75/min. Tony serca czyste, prawidłowo akcentowane. Szmer skurczowy 3/6, w punkcie erba, promieniujący do lewego boku. Ciśnienie tętnicze: 90/60mmHg. Poszerzone żyły szyjne.

Brzuch napięty, niebolesny. Wypuk stłumiony bocznie od linii pachowej przedniej obustronnie. Perystaltyka zachowana. Wątroba powiększona.

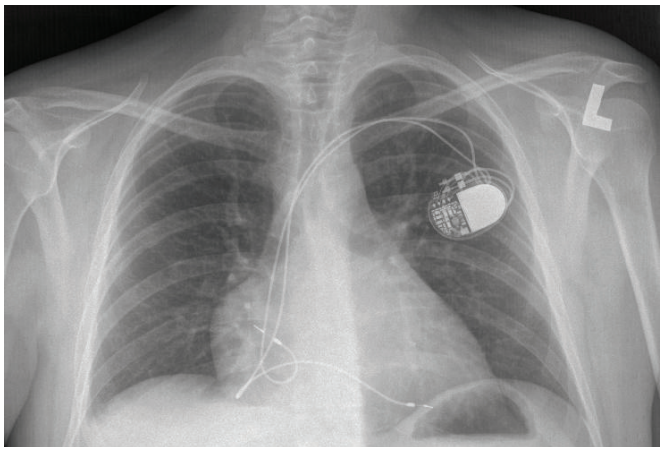
Ciastowate obrzęki kończyn dolnych do kolan.

Przed rozmową z Dr Mądrym, wiedząc że jest osobą bardzo konkretną i rzeczową postanowiłeś przygotować zbiorczą informację dotyczącą powodu przyjęcia pana Rafała do Centrum, danych z wywiadu, wyniku badania fizykalnego oraz zaproponować diagnozę wstępną, diagnostykę różnicową oraz plan dalszych badań dodatkowych. Pomyślałeś, że dobrze by było przypomnieć sobie co to jest niewydolność serca, jakie są jej przyczyny, objawy i możliwe nieprawidłowości w badaniu fizykalnym i badaniach dodatkowych oraz co to jest ta kardiomiopatia restrykcyjna.

Dzień 1, Część 1

EKG
Rytm z rozrusznika. 75/min. Poza tym bez istotnych nieprawidłowości.

RTG klatki piersiowej
Cechy zastoju w krążeniu płucnym. Poszerzona sylwetka serca.



Badania laboratoryjne

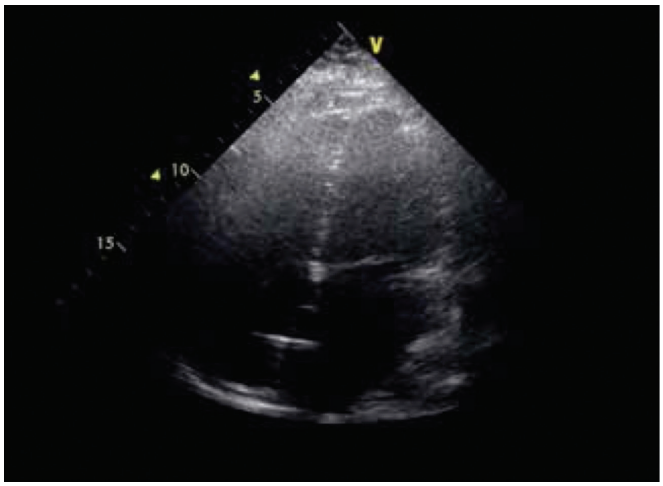
WBC:	$6{,}04 \times 10^3$ [3,8-10]
RBC:	$5{,}5 \times 10^6$ [4,2-6]
Hgb:	17,4g/dL [14-18]
Hct:	51% [40-54]
eGFR:	74,3 [>60]
Na+:	135mmol/L[136-145];
K+:	4,3mmol/L[3,5-5,1]
AST:	48 U/L [<40],
ALT	41 U/L[<41]
Albumina:	28,1 g/l [35-52],
Białko całkowite:	45,1 g/l [64-83],
INR:	1,14 [0,8-1,2]
NT-pro BNP:	4739 pg/ml [<300 AHF]
Troponina T:	0,305 ng/ml [<0,014];
CK:	239 U/L [<190];
CKMB:	36 U/L [<24];
Mioglobina:	157 [23-72]
TSH: 3,370U/L	[0,270-4,2]

USG jamy brzusznej

Wątroba powiększona o nieco niejednorodnym echogramie miąższu, bez zamian ogniskowych. Umiarkowana ilość płynu w jamie brzusznej. Pozostałe organy jamy brzusznej i miednicy małej bez istotnych patologii.

Dzień 1, Część 2

Badanie echokardiograficzne



Znacznie powiększone oba przedsionki. Wielkość komór w granicach normy. Mięsień sercowy niepogrubiały. Frakcja wyrzutowa lewej komory 45-50%. Funkcja skurczowa prawej komory zachowana. Restrykcyjny napływ mitralny z podwyższonym ciśnieniem napełniania lewej komory. Umiarkowana niedomykalność zastawki mitralnej i trójdzielnej. Śladowa ilość płynu w worku osierdziowym.

Cewnikowanie prawego serca

prawy przedsionek: 14 mmHg (ciśnienie średnie)
żyła główna górna/dolna: 13/13 mmHg (ciśnienia średnie)
prawa komora: 15 mmHg (ciśnienie późnorozkurczowe)
tętnica płucna: 23 mmHg (ciśnienie średnie)
zaklinowanie: 21 mmHg (ciśnienie średnie)
lewa komora: 19 mmHg (ciśnienie średnie)
aorta: 67/54/60 mmHg
Pojemność minutowa (CO): 2,52 l/min
Indeks sercowy (CI): 1,35 l/min/m2
Opór płucny naczyniowy: 0,8 j. Wooda
Opór systemowy naczyniowy: 18,2 j. Wooda

Test spiro-ergometryczny

Test przerwano z po 07:05 min z powodu zmęczenia oraz bólu kończyn dolnych przy obciążeniu 4,7 METs i maksymalnym zużyciu tlenu 13ml/kg/min.

W trakcie badania zaobserwowałeś, że pan Rafał „dziwnie" stawia stopy, tak jakby mu opadały. Przyznał, że od kilku lat odczuwa osłabienie siły mięśniowej kończyn dolnych ale łączył to z chorobą serca. Obecnie ma problemy ze wstawaniem z pozycji siedzącej oraz wchodzeniem po schodach. Zauważył również stopniowo narastające wyszczuplenie kończyn dolnych.

Konsultacja neurologiczna

Kończyny górne: symetryczne niewielki zanik mięśni ramion; niedowład głównie proksymalny (4/5 wg skali MRC), niezgrabność rąk; odruchy głębokie osłabione; bez zaburzeń czucia powierzchownego i głębokiego.

Kończyny dolne: zanik mięśni proksymalnych i dystalnych; symetryczny niedowład proksymalnie 4/5, dystalnie: w zakresie zgięcia podeszwowego stóp: 3/5, w zakresie zgięcia grzbietowego stóp: 4/5; osłabione odruchy kolanowe i podeszwowe; bez zaburzeń czucia powierzchownego i głębokiego.

Chód brodzący

Diagnoza: Podejrzenie miopatii. Wskazane wykonanie badania EMG oraz biopsji mięśnia szkieletowego.

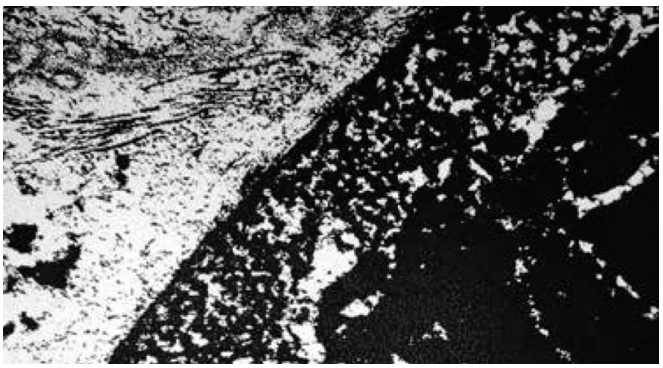
Do tej pory było ciekawie, ale teraz……! Pomyślałeś. Postanowiłeś jednak, że zanim przekażesz Dr Mądremu wynik konsultacji neurologicznej, przejrzysz literaturę w poszukiwaniu możliwych przyczyn takiego obrazu klinicznego.

Dzień 2, Część 1

Biopsja mięśnia szkieletowego

Obecne m.in liczne podsarkolemmalne nagromadzenia ziarnistego materiału. Obraz mikroskopowy odpowiada miopatii miofybrylarnej. Najbardziej prawdopodobna jest desminopatia

lub alfa-B-krystalinopatia. Do pełnego rozpoznania konieczne jest badanie genetyczne.



Badania genetyczne

Analiza molekularna genu desminy (DES [OMIM* *125660, 2q35])
Exon3: c.735+1G>A (IVS3+1G>A)

Mutacja polegająca na zamianie nukleotydu guaninowego na adeninowy w obrębie miejsca terminalnego exonu 3 powodująca upośledzenie procesu splicingu i delecję całego materiału genetycznego zawartego w exonie 3. W konsekwencji prowadzi to do zaburzenia przestrzennej struktury białka desminy, a tym samym jego funkcji.

Zadowolony, że udało Ci się rozwikłać zagadkę co jest przyczyną choroby pana Rafała poszedłeś podzielić się z nim dobrą nowiną. Po chwili wysłuchiwania co masz do powiedzenia na temat genetycznych przyczyn jego choroby oraz wszelkich patofizjologicznych niuansów z tym związanych, pan Rafał z nadzieją zapytał: Czy w związku z tym wiedzą już Państwo jak wyleczyć mnie z tej choroby?

Dzień 2, Część 2

Leczenie

carvedilol 6,25 mg 2x1, ramipryl 5mg 1x1, furosemid 40mg 3-2-0, torasemid 10mg 1-0-0, spironolakton 50mg 1x1

Przypadek Pana Rafała został przedstawiony na spotkaniu konsultacyjnym Centrum Chorób Rzadkich Układu Krążenia. W gronie ekspertów w dziedzinie kardiologii, kardiochirurgii, transplantologii oraz neurologii przedyskutowano wszelkie aspekty jego choroby i ostatecznie zakwalifikowano do przeszczepienia serca. Pan Rafał został „umieszczony" na liście pacjentów i oczekiwał na przeszczep Poltransplantu, pozostając w opiece szpitalnej najpierw Centrum, a następnie innego szpitala.

Zacząłeś się zastanawiać czy to już wszystko? Czy jest może jeszcze coś co powinno się zrobić dla Pana Rafała i jego rodziny?

Dzień 2, Część 3

Rodzinny screening

Chwilę przed końcem Twojego stażu, rodzice Pana Rafała oraz brat wraz z córką odbyli konsultację kardiologiczną z analizą m.in badania elektrokardiograficznego oraz echokardiograficznego. Wyniki konsultacji wszystkich członków jego rodziny okazały się bez zarzutu. Każdemu z nich zalecono konsultację neurologiczną.

Po kilku miesiącach przypadkowo spotkałeś Dr Mądrego. Powiedział że pan Rafał zmarł w trakcie kolejnej dekompensacji krążeniowo oddechowej. Pomyślałeś, że gdyby udało się postawić prawidłowe rozpoznanie wcześniej, Pan Rafał zostałby objęty specjalistyczną opieką kardiologiczną i neurologiczną i … kto wie może inaczej potoczyłyby się jego losy.

Podstawy teoretyczne

Niewydolność serca

Niewydolność serca (NS) można zdefiniować jako nieprawidłowości budowy oraz czynności serca prowadzące do upośledzenia funkcji skurczowej i/lub rozkurczowej komór co zaburza dostarczanie tlenu do tkanek proporcjonalnie do ich zapotrzebowania metabolicznego. Z patofizjologicznego punktu widzenia NS można podzielić na skurczową i rozkurczową. Klinicznie natomiast na ostrą (ONS) lub przewlekłą (PNS).

Podstawy patofizjologii NS

Podstawowym mechanizmem uruchamiającym ciąg niekorzystnych zjawisk w HF jest uszkodzenie komórek mięśnia sercowego w przebiegu ostrego lub przewlekłego procesu np.: niedokrwienia, zapalenia, uszkodzenia toksycznego czy zakażenia. W jego następstwie dochodzi do patologicznej przebudowy mięśnia sercowego stwierdzanego na poziomie makroskopowym (zmiana geometrii komór serca, rozstrzeń i ścieńczenie ścian, dysfunkcja zastawek), mikroskopowym (przerost kardiomiocytów, apoptoza, nekroza, rozrost kardiofibroblastów, nacieczenie komórkami zapalnymi, degradacja macierzy pozakomórkowej, zastępcze włóknienie, zaburzenie archotektoniki), molekularnym (zmiana ekspresji białek uczestniczących w metabolizmie wapnia, białek cytoszkieletu czy białek kanałów jonowych). Efektem tego jest spadek pojemności minutowej serca oraz wystąpienia objawów zespołu NS. Sygnałami uruchamiającymi patologiczne wewnątrzkomórkowe szlaki przebudowy są: bodźce mechaniczne (rozciąganie kardiomiocytów) oraz mediatory działające na drodze oddziaływań auto-, para- i endokrynnych (m.in. cytokiny, czynniki wzrostu, katecholaminy, angiotensyna, andotelina, wazopresyna, gliko- i mineralokortykosteroidy). Nieleczone zaburzenia czynności skurczowej z czasem pogłębiają się, co prowadzi do narastającego powiększenia komór serca i dalszego upośledzenia funkcji skurczowej – uruchamiania tzw. mechanizmów kompensacyjnych. Uważa się, że kluczowe rolę odgrywają:

(1) mechanizm Franka-Sterlinga, w przebiegu którego dochodzi do powiększenia objętości lewej komory i przerostu w celu zachowania napięcia ścian oraz (2) uogólnione pobudzenie neurohormonalne obejmujące przede wszystkim układ adrenergiczny i RAA oraz endotelinę, peptydy natriuretyczne oraz wazopresynę. W miarę postępu choroby zaczynają dominować niekorzystne efekty wynikające z uruchomienia i utrwalenia mechanizmów kompensacyjnych (nasilenie skurczu naczyń, zatrzymanie wody i sodu, bezpośrednim wpływ toksyczny na mięsień sercowy), co prowadzi do dalszego uszkodzenia układu krążenia na zasadzie „błędnego koła". Dodatkowo, poza uszkodzeniem mięśnia sercowego, aktywacja tych układów wywiera niekorzystny wpływ na nerki, mięśnie, szpik kostny, płuca oraz wątrobę, co przyczynia się do wielu klinicznych objawów zespołu HF, w tym również niestabilności elektrycznej mięśnia sercowego. Przerwanie tych mechanizmów stanowi podstawę skutecznego leczenia HF

Ostra niewydolność serca

Terminem ONS określa się nagły początek lub szybkie nasilenie objawów podmiotowych i przedmiotowych NS. Jest to stan zagrożenia życia, który wymaga natychmiastowej pomocy lekarskiej i zwykle prowadzi do pilnej hospitalizacji. Większość przypadku ONS jest zaostrzeniem (dekompensacją) PNS. W 20-30% występuje de novo. „Ostrość" tego stanu może być różna: wielu pacjentów opisuje okres pogarszania się NS trwający dni lub nawet tygodnie (np. narastająca duszność lub obrzęki), natomiast u innych NS rozwija się w ciągu godzin lub nawet minut (np. w związku z ostrym zawałem serca). Również ciężkość stanu klinicznego w momencie, w którym pacjent trafia do lekarza, może być bardzo różna, od zagrażającego życiu obrzęku płuc lub wstrząsu kardiogennego do stanu charakteryzującego się głównie nasileniem obrzęków obwodowych. Czynniki wywołujące i przyczyny ostrej NS zamieszczone są w tabeli VI.2.1.1.9.

Tabela VI.2.1.1.9. Czynniki wywołujące i przyczyny ostrej NS

Zdarzenia prowadzące zwykle do szybkiego pogorszenia stanu klinicznego pacjenta
Zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca
Szybka arytmia lub znaczna bradykardia/zaburzenia przewodzenia
Ostry zespół wieńcowy
Mechaniczne powikłanie ostrego zespołu wieńcowego (np. pęknięcie przegrody międzykomorowej, pęknięcie struny ścięgnistej zastawki mitralnej, zawał prawej komory)
Ostra zatorowość płucna
Przełom nadciśnieniowy
Tamponada serca
Rozwarstwienie aorty
Operacja i problemy w okresie okołooperacyjnym
Kardiomiopatia połogowa
Zdarzenia prowadzące zwykle do wolniejszego pogorszenia stanu klinicznego pacjenta
Zakażenie (w tym infekcyjne zapalenie wsierdzia)
Zaostrzenie POCHP/astmy oskrzelowej
Niedokrwistość
Dysfunkcja nerek
Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich dotyczących diety/przyjmowania przepisanych leków
Przyczyny jatrogenne (np. przepisanie NSAID lub glikokortykosteroidu; interakcje lekowe)
Zaburzenia rytmu, bradykardia i zaburzenia przewodzenia nieprowadzące do nagłej, znacznej zmiany częstości rytmu serca
Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze
Niedoczynność lub nadczynność tarczycy
Nadużywanie alkoholu lub narkotyków

Najczęstsze objawy to: (1) duszność (>90%), (2) zastój w krążeniu płucnym w RTG (75-80%), (3) trzeszczenia (67%), (4) obrzęki kończyn dolnych (66%).

Można wyróżnić następujące postaci kliniczne ONS: (1) zaostrzenie lub dekompensacja PNS, (2) obrzęk płuc, (3) wstrząs kardiogenny.

1. Zaostrzenie lub dekompensacja PNS charakteryzuje się najczęściej stopniowym (w ciągu kilku dni) nasilaniem się objawów niewydolności serca, znacznym spadkiem tolerancji wysiłkowej, (progresja w skali NYHA), retencją płynów z zastojem w krążeniu systemowym i płucnym, zwiększeniem wagi ciała, prawidłowym lub obniżonym ciśnieniem tętniczym krwi.
2. Obrzęk płuc charakteryzuje się silną, spoczynkową dusznością, pojawiającą się gwałtownie, z możliwą sinicą, kaszlem i pienistą wydzieliną z drzewa oskrzelowego, tachypnoe, tachykardią, trzeszczeniami i rzężeniami nad polami płucnymi.
3. Wstrząs kardiogenny charakteryzuje zimna, blada lub szara skóra, niekiedy sinica obwodowa, tętno szybkie, słabo wyczuwalne, tony serca najczęściej ciche, możliwy III ton, nadmierne wypełnienie żył szyjnych, zastój w krążeniu płucnym, oliguria, spowolnienie, splątanie.

Diagnostykę i leczenie prowadzi się zwykle równolegle, zwłaszcza u pacjentów w szczególnie ciężkim stanie klinicznym, a postępowanie terapeutyczne musi zostać rozpoczęte niezwłocznie.

W trakcie początkowej oceny i leczenia konieczne jest ścisłe monitorowanie czynności życiowych pacjenta. W diagnostyce istotne znaczenie ma wykonanie badania podmiotowego i przedmiotowego, EKG, RTG klatki piersiowej, badania echokardiograficznego, badań laboratoryjnych. Strategia leczenia powinna obejmować zmniejszenie nasilenia objawów, poprawę perfuzji narządowej oraz stanu hemodynamicznego, ograniczenie uszkodzenia narządów (serca, nerek). Duże znaczenie ma również bardziej długoterminowe leczenie, mające na celu zapobieganie nawrotom i poprawie rokowania w PNS.

Przewlekła niewydolność serca

PNS jest to zespół kliniczny definiowany jako występowanie charakterystycznych cech takich jak: (1) typowe objawy podmiotowe (np. duszność, obrzęki wokół kostek i zmęczenie); (2) typowe objawy przedmiotowe (np. podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych, trzeszczenia nad polami płucnymi oraz przemieszczenie uderzenia koniuszkowego); oraz (3) obecność nieprawidłowości budowy i czynności serca – (i) upośledzonej frakcji wyrzutowej (FW) lewej komory w przypadku NS z obniżoną FW (HF-REF) lub (ii) prawidłowej lub nieznacznie obniżonej FW ze współistniejącymi istotnymi cechami organicznej choroby serca (przerost lewej komory /powiększenie lewego przedsionka) i/lub cechami zaburzeń funkcji rozkurczowej, w przypadku NS z zachowaną FW (HF-PEF). Najczęstsze przyczyny NS zawarte są w tabeli VI.2.1.1.10.:

Tabela VI.2.1.1.10. Etiologia niewydolności serca

Choroby mięśnia sercowego
Choroba wieńcowaNadciśnienie tętnicze Kardiomioptie: • Rodzinne – Przerostowa – Rozstrzeniowa – Arytmogenna dysplazja prawej komory – Restrykcyjna – Niescalenie lewej komory • Nabyte – Zapalenie mięśnia sercowego (myocarditis) (infekcyjne, auntoimmunologiczne, toksyczne) – Choroby endokrynologiczne – Ciąża – Choroby spichrzeniowe – Choroby nowotworowe
Wady zastawkowe
Choroby osierdzia (zapalenie osierdzia; zaciskające zapalenie osierdzia)
Choroby wsierdzia
Wrodzone wady serca
Arytmie (tachy- , brady-)

Diagnostyka

Rozpoznanie NS może sprawić trudności. Liczne objawy przedmiotowe NS nie są charakterystyczne, dlatego mają ograniczoną wartość diagnostyczną. Wiele objawów NS wynika z zatrzymania w organizmie sodu i wody, i szybko ustępuje po zastosowaniu leczenia moczopędnego, stąd też mogą one nie występować u chorych otrzymujących leki moczopędne. Podstawą rozpoznania NS jest zidentyfikowanie leżącej u jej podłoża choroby serca. Zazwyczaj jest to choroba mięśnia sercowego powodująca skurczową dysfunkcję komór. Jednak NS mogą powodować również zaburzenia funkcji rozkurczowej komór, choroby zastawek, osierdzia, wsierdzia, zaburzenia rytmu i przewodzenia (może również występować więcej niż jedna nieprawidłowość). Zidentyfikowanie schorzenia serca leżącego u podłoża NS stanowi zasadniczy problem również ze względów terapeutycznych, gdyż od dokładnego określenia patologii zależy zastosowanie właściwego sposobu leczenia.

Objawy podmiotowe NS:

- Typowe:
  - Duszność
  - Ortopnoe
  - Napadowa duszność nocna
  - Zmniejszenie tolerancji wysiłku
  - Zmęczenie, znużenie, wydłużony czas odpoczynku po wysiłku fizycznym
  - Obrzęki wokół kostek
- Mniej typowe:
  - Nocny kaszel
  - Świszczący oddech
  - Wzrost masy ciała (> 2 kg/tydz.)
  - Utrata masy ciała (w zaawansowanej HF)
  - Uczucie pełności
  - Utrata apetytu
  - Splątanie (zwłaszcza u osób w podeszłym wieku)
  - Depresja
  - Kołatania serca
  - Omdlenia

Objawy przedmiotowe NS:

- Typowe:
  - Podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych
  - Refluks wątrobowo-szyjny
  - Trzeci ton serca (rytm cwałowy)
  - Przemieszczenie w lewo uderzenia koniuszkowego
  - Szmer sercowy
- Mniej typowe:
  - Obrzęki obwodowe (kostek, okolicy krzyżowej, moszny)
  - Trzeszczenie nad płucami
  - Zmniejszony przepływ powietrza i stłumienie wypuku u podstawy płuc (płyn w jamach opłucnowych)
  - Tachykardia
  - Niemiarowe tętno
  - Tachypnoe (> 16 oddechów/min)
  - Powiększenie wątroby
  - Płyn w jamie otrzewnej
  - Wyniszczenie

Badania laboratoryjne

Poza standardowymi badaniami laboratoryjnymi t.j. sód, potas, kreatynina, szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR), tansaminazy wątrobowe, INR, proteinogram, hemoglobina, hematokryt, ferrytyna, leukozytoza i płytki krwi, CRP, glikemia, TSH warto również oznaczyć stężenie troponiny, a także kinazy kreatynowej kiedy podejrzewa się miopatię. Oznaczenie stężenia peptydów natriuretycznych (BNP, NT-pro-BNP lub MR-pro-ANP), grupy hormonów wydzielanych w zwiększonej ilości w przypadku chorób serca lub zwiększonego napełniania którejkolwiek z jam serca, może być pomocne w celu wykluczenia innej przyczyny duszności (jeśli stężenie nie przekracza wartości progowej) oraz uzyskania informacji prognostycznych. U pacjentów z zaostrzeniem objawów NS, optymalną wartością progową jest stężenie 300 pg/ml dla NT-proBNP oraz 100 pg/ml dla BNP. U pacjentów z objawami przewlekłymi optymalną progową wartość wykluczającą HF przyjmuje się 125 pg/ml dla NT-proBNP i 35 pg/ml dla BNP. Czułość i swoistość oznaczeń BNP i NT-proBNP dla rozpoznawania NS są wyższe u chorych z przewlekle występującymi objawami.

EKG, badania obrazowe, diagnostyka inwazyjna oraz testy wysiłkowe

EKG to podstawowe narzędzie stosowane do diagnostyki zaburzeń rytmu serca i przewodzenia. Uzyskane w ten sposób informacje niosą ważne implikacje terapeutyczne (np. strategia kontroli częstotliwości rytmu serca i leczenie przeciwkrzepliwe w przypadku AF, stymulacja w przypadku bradykardii czy wszczepienie układu CRT, jeśli u pacjenta występuje LBBB). Elektrokardiogram może również wykazać cechy przerostu LV lub obecność załamków Q (wskazujących na bliznę w obrębie miokardium), sugerując możliwą przyczynę NS.

RTG klatki piersiowej ma ograniczoną wartość w procesie diagnostycznym chorych, u których podejrzewa się NS. Prawdopodobnie jest najbardziej użytecznym narzędziem w rozpoznaniu alternatywnej, pulmonologicznej przyczyny występujących u chorego objawów podmiotowych i przedmiotowych. Może jednak wykazać zastój w łożysku płucnym lub obrzęk płuc u chorego z NS.

Echokardiografia dostarcza informacji dotyczących budowy serca (np. objętości, geometrii, masy) i jego czynności (np. funkcja skurczowej i rozkurczowej, kurczliwość ścian, czynność zastawek, funkcja RV, ciśnienie w tętnicy płucnej, ocena osierdzia). Jest jednym z podstawowych narzędzi w diagnostyce NS.

Rezonans magnetyczny serca jest to nieinwazyjna metoda diagnostyczna dostarczająca podobnych informacji dotyczących budowy i czynności serca co echokardiografia, włączając w to ocenę niedokrwienia i żywotności mięśnia sercowego. Pod względem dokładności i powtarzalności CMR uważa się za metodę referencyjną oceny objętości, masy i kurczliwości ścian serca. Badanie CMR szczególnie dobrze obrazuje cechy zapalenia lub naciekania mięśnia sercowego i może posłużyć do oceny rokowania u takich chorych. Rezonans magnetyczny serca stanowi również dobre narzędzie do diagnostyki pacjentów z podejrzeniem kardiomiopatii, zaburzeniami rytmu, podejrzeniem guzów serca (lub zajęcia serca przez guzy pozasercowe), chorób osierdzia; stanowi metodę z wyboru u osób ze złożonymi wrodzonymi wadami serca.

Koronarografia jest podstawową techniką diagnostyczną oraz terapeutyczną choroby wieńcowej.

Cewnikowanie serca to inwazyjna metoda diagnostyczna, która dostarcza informacji na temat parametrów hemodynamicznych układu krążenia tj rzut i pojemność minutowa serca, ciśnienia i opory przepływu w krążeniu systemowym i małym. Umożliwia m.in. rozpoznanie nadciśnienia płucnego, kardiomiopatii restrykcyjnej oraz zaciskającego zapalenia osierdzia. Jest konieczne podczas kwalifikowania chorych z NS do przeszczepienia serca.

Biopsja endomiokardialna stosowana jest w celu rozpoznania patologii toczących się w mięśniu sercowym.

Badania genetyczne są stosowane w celach diagnostycznych wrodzonych kardiomiopatii. Mogą, w niektórych przypadkach dostarczać informacji pomocnych w wyborze optymalnego leczenie, w tym implantacji kardiowertera – defibrylatora.

Próba wysiłkowa pozawala na obiektywną ocenę wydolności wysiłkowej i objawów pojawiających się przy wysiłku, takich jak duszność i zmęczenie. Można wykonać 6-minutowy test marszu lub próbę wysiłkową na bieżni lub cykloergometrze rowerowym wg różnych protokołów. Analiza wymiany gazowej pomaga w różnicowaniu sercowych i płucnych przyczyn duszności, wskazuje, czy chory osiąga anaerobowy próg wydolności i dostarcza informacji prognostycznych (pomiar maksymalnego zużycia tlenu stanowi część oceny u kandydatów do przeszczepu serca).

Stopień zaawansowania NS

Stopień zaawansowania NS mierzy się przy wykorzystaniu skali NYHA (Tabela VI.2.1.1.11.).

Tabela VI.2.1.1.11. Czynnościowa klasyfikacja wg NYHA uwzględniająca zaawansowanie objawów i aktywność fizyczną

Klasa I	Bez ograniczenia aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie powoduje uczucia duszności, zmęczenia lub kołatania serca
Klasa II	Niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej. Komfort w spoczynku, natomiast zwykła aktywność fizyczna powoduje uczucie duszności, zmęczenia lub kołatania serca
Klasa III	Znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Komfort w spoczynku, natomiast mniejsza niż przeciętna aktywność fizyczna powoduje uczucie duszności, zmęczenia lub kołatania serca
Klasa IV	Niemożność wykonywania jakiejkolwiek aktywności fizycznej bez wystąpienia dyskomfortu. Objawy HF w spoczynku. Po podjęciu jakiejkolwiek aktywności fizycznej uczucie dyskomfortu

Leczenie

Do celów terapii pacjentów z rozpoznaniem NS należą: złagodzenie objawów podmiotowych i przedmiotowych (np. obrzęków) w tym poprawa jakości życia i wzrost wydolności wysiłkowej, a także zapobieganie hospitalizacjom oraz poprawa przeżycia.

Podstawowymi lekami zmniejszają duszność oraz obrzęki są diuretyki i zaleca się ich stosowanie, niezależnie od wartości EF. Celem leczenia moczopędnego jest osiągnięcie zrównoważonej wolemii („sucha masa ciała" pacjenta) przy zastosowaniu możliwie najmniejszych dawek leków.

Leki o udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie chorych z NS to: ACEi, (ARB), beta-adrenolityki oraz antagonistów receptora mineralokortykoidowego. Inne leki stosowane u chorych z NS to digoksyna i iwabradyna.

Wśród urządzeń wszczepialnych u chorych z NS stosuje się kardiowertery – defibrylatory (ICD) w celu zapobieżenia zgonom spowodowanym komorowymi zaburzeniami rytmu serca oraz urządzenia resynchronizujące (CRT) w celu poprawy objawów, jakości życia i rokowania. Stymulatory serca implantuje się w różnych sytuacjach zaburzeń rytmu i przewodzenia ale nie są to urządzenia stosowane w leczeniu stricte NS.

Transplantacja serca jest akceptowanym sposobem leczenia schyłkowej NS. Mimo że nigdy nie przeprowadzono kontrolowanych prób klinicznych, przyjmuje się, że transplantacja — pod warunkiem stosowania odpowiednich kryteriów kwalifikacji pacjentów — istotnie poprawia przeżywalność, wydolność fizyczną, jakość życia i zdolność powrotu do pracy zawodowej w porównaniu z konwencjonalnym leczeniem. Oprócz niedostatecznej liczby dawców serc głównymi problemami dotyczącymi transplantacji są konsekwencje ograniczonej skuteczności leczenia immunosupresyjnego oraz występowanie jego powikłań w długoterminowej obserwacji (tj. odrzucanie przeszczepu zależne od przeciwciał, zakażenia, nadciśnienie tętnicze, niewydolność nerek, nowotwory złośliwe oraz waskulopatia tętnic wieńcowych przeszczepionego serca) (Tabela VI.2.1.1.12.).

Tabela VI.2.1.1.12. Wskazania i przeciwwskazania do transplantacji serca

Pacjenci, u których należy rozważać transplantację	Schyłkowa HF z nasilonymi objawami i złym rokowaniem, jeżeli nie pozostają żadne alternatywne możliwości leczenia. Pacjent umotywowany, dobrze poinformowany i stabilny emocjonalnie. Pacjent zdolny do przestrzegania zaleceń dotyczących intensywnego leczenia, które będzie konieczne po operacji
Przeciwwskazania	Czynne zakażenie Ciężka choroba tętnic obwodowych lub choroba naczyniowo-mózgowa Aktualne nadużywanie alkoholu lub narkotyków Leczenie z powodu nowotworu złośliwego w ciągu poprzedzających 5 lat Niezagojone owrzodzenie trawienne Niedawny incydent zakrzepowo-zatorowy Istotna niewydolność nerek (np. klirens kreatyniny < 50 ml/min) Istotna choroba wątroby Układowa choroba z zajęciem wielu narządów Inna poważna choroba współistniejąca wiążąca się ze złym rokowaniem Niestabilność emocjonalna lub nieleczona choroba psychiczna Duży, stały płucny opór naczyniowy (> 4–5 jednostek Wooda i średni gradient płucny>15mmHg

Kardiomiopatia restrykcyjna (RCM)

Podstawy patofizjologii RCM

Kardiomiopatia restrykcyjna (RCM) jest chorobą mięśnia sercowego charakteryzującą się głównie zaburzeniem czynności rozkurczowej lewej komory lub obu komór równocześnie. Restrykcyjny profil napełniania komory jest spowodowany upośledzeniem podatności jej ścian, co objawia się szybkim wzrostem ciśnienia w jej wnętrzu w trakcie rozkurczu przy stosunkowo niewielkim wzroście jej objętości. Funkcja skurczowa komory może być prawidłowa lub nieznacznie obniżona. W badaniach obrazowych typowo obserwuje się prawidłowe wielkości komór przy znacznie powiększonych przedsionkach bez współistniejącej choroby osierdzia.

Etiopatogeneza

RCM to jednostka chorobowa o złożonej etiopatogenezie. W przeciwieństwie do pozostałych kardiomiopatii definiowanych na podstawie nieprawidłowości anatomicznych mięśnia sercowego, RCM w istocie identyfikuje się stwierdzając nieprawidłowości czynnościowe związane z upośledzeniem funkcji rozkurczowej komór .

Restrykcyjny profil napełniania komór może być obecny w wielu różnych chorobach mięśnia sercowego.

Poza postacią idiopatyczną RCM występują, w zdecydowanej większości, postaci wtórne w przebiegu: amyloidozy, sarkoidozy, hemochromatozy, choroby Fabrego, zespołu hipereozynofilowego, włóknienia endomiokardialnego, chorób nowotworowych

i ich leczenia, sklerodermy czy pseudoxantoma elasticum. Idiopatyczna RCM występuje u 0,2% do 0,6% na 100 000 populacji ogólnej.

Obraz kliniczny

Objawy chorobowe mogą pojawić się w każdym wieku. Częściej obserwuje się ją u kobiet (1,5:1). Pacjenci z RCM najczęściej skarżą się na postępujące ograniczenie tolerancji wysiłkowej. Duszność występuje u 71% pacjentów, obrzęki obwodowe w tym konczyn dolnych, i jamy brzusznej u 46%, kołatania serca u 33%, męczliwość u 32%, bole w klatce piersiowej u 22%. Poszerzenie żył szyjnych z dodatnim objawem Kussmaula stwierdza się u 52% chorych, trzeci ton serca u 27%, trzeszczenia nad polami płucnymi u 18%, a płyn w jamie otrzewnowej u 15%. U jednej trzeciej chorych mogą wystąpić powikłania zakrzepowo – zatorowe.

Nieprawidłowości w badaniach pomocniczych

EKG

Nieprawidłowy załamek P, mała amplituda załamków R, płaskie załamki T, migotanie przedsionków (74%), niespecyficzne zmiany odcinka ST (75%), komorowe zaburzenia rytmu serca, bloki przewodzenia przedsionkowo - komorowego (20%).

RTG

Powiększenie sylwetka serca u ponad 55% chorych. Możliwe cechy zastoju w krążeniu płucnym i wysięki opłucnowe. Zwapnienia osierdzia nie są typowo obecne.

Echokardiografia

Podstawowe narzędzie diagnostyczne. Typowo obserwuje się prawidłowe wielkości i kurczliwości komór serca, powiększone przedsionki oraz różnego stopnia upośledzenie funkcji rozkurczowej ocenianie mięszy innymi przy użyciu techniki Dopplerowskiej oraz Dopplera tkankowego.

Rezonans magnetyczny

Dostarcza komplementarnych z echokardiografią informacji na temat morfologii i funkcji serca. Dodatkowo przy wykorzystaniu możliwości obrazowania struktury mięśnia sercowego może być pomocne w określeniu mechanizmu RCM tj. zapalenia, zwłóknienie oraz niektórych przyczyn tj. amyloidoza, sarkoidoza, hemochromatoza.

Cewnikowanie prawostronne

Typowo obserwuje się podwyższone ciśnienie późnorozkurczowe w jednej bądź obu komorach jednocześnie z równoczesnym ich wyrównaniem. Podwyższone ciśnienia w przedsionkach. Obecny objaw pierwiastka.

Biopsja endomiokardialna

Patomorfologiczna analiza materiałów podczas biopsji endomiokardialnej daje w wielu przypadkach możliwość ustalenia przyczyny RCM.

Diagnostyka różnicowa

RCM należy różnicować z zaciskającym zapaleniem osierdzia. Za zaciskającym zapaleniem osierdzia przemawia m.in. obecność złogów wapnia w osierdziu, zmienność oddechowa echokardiograficznych parametrów napływu przedsionkowo – komorowego oraz prawidłowa funkcja rozkurczowa mięśnia sercowego.

Leczenie

Leczenie jest niemal wyłącznie objawowe, jak w przewlekłej NS. Główną rolę odgrywają diuretyki. Korzystne może być również stosowanie beta-blokerów. W razie obecności migotania przedsionków konieczne jest stosowanie leków antyarytmicznych oraz przeciwkrzepliwych. W przypadkach niepoddających się leczeniu zachowawczemu należy rozważyć przeszczepienie serca.

We wtórnych postaciach RCM należy leczyć chorobę podstawową.

Desminopatia

Miopatia zależna od desminy (miopatia desminowa) (DRM) to schorzenie systemowe, obejmujące mięśnie szkieletowe, gładkie oraz mięsień sercowy, spowodowane mutacją genu dla białka desminy lub w niektórych przypadkach αβ-krystaliny, która normalnie pełni funkcję białka opiekuńczego w mięśniach, stabilizując filamenty desminowe i zapobiegając ich agregacji. Należy ona do klinicznie homogennej lecz genetycznie heterogennej grupy chorób mięśniowych tzw. miopatii miofibrylarnych, obejmujących jednostki kliniczne zależne od mutacji różnych białek cytoszkieletu komórek mięśniowych tj. dystrofiny, miotyliny, syneminy, selenoproteiny N, synkoliny etc.
Desmina jest białkiem specyficznym dla włókien mięśniowych, zarówno mięśnia sercowego, jak i mięśni poprzecznie prążkowanych oraz gładkich. Nazwa pochodzi od greckiego słowa desmos (łączenie) z powodu łączenia sarkomerów. Jako białko fibrylarne tworzące włókna pośrednie stanowi istotny składnik cytoszkieletu komórek mięśniowych. Poprzez swoje zakotwiczenie w obrębie kostameru sarkolemmy z jednej strony i prążków Z z drugiej, włókna desminy koordynują skurcz i rozkurcz miofibryli. Nieprawidłowa funkcja tego białka zaburza prawidłową kurczliwość komórek mięśniowych.

Gen dla desminy (DES) znajduje się na chromosomie 2. Składa się z 9 egzonów i 8 intronów. Koduje białko zbudowane z 476 aminokwasów, masie 53kDa, alfa-helikalnej strukturze składającej się z 4 konserwatywnych domen (1A, 1B, 2A, 2B).

Opisanych jest ponad 50 mutacji genu DES. Większość z nich stanowią mutacje missense i najczęściej dotyczą sekwencji

kodujących domenę 2B. Zaburzenie struktury przestrzennej desminy powoduje jej nadmierne gromadzenie w postacie złogów podbłonowych.

Obraz kliniczny

DRM charakteryzuje się postępującym osłabieniem mięśni szkieletowych, rozwojem kardiomiopatii oraz obecnością zaburzeń przewodnictwa sercowego. Pierwsze objawy najczęściej pojawiają się w3 i 4 dekadzie życia, a przebieg ma zróżnicowane tempo.

Choroba dziedziczy się autosomalnie dominująco, choć w wielu przypadkach mutacje mają charakter sporadyczny (de novo). Opisywane są również rodziny z autosomalnym torem dziedziczenia mutacji desminy. Choroba manifestuje się wówczas w młodszym wieku i ma bardziej nasilony przebieg.

Postępujące osłabienia siły mięśni kończyn dolnych, a następnie kończyn górnych i mięśni postawnych, szyi, twarzy to najczęściej obserwowane objawy neurologiczne. Zajęcie mięśni dystalnych pojawia się szybciej niż proksymalnych.

Objawy kardiologiczne są wynikiem rozwoju różnego typu kardiomiopatii (DCM, RCM, HCM)oraz zaburzeń przewodnictwa, najczęściej bloków przedsionkowo - komorowych (układ bodźco-twórczo przewodzący jest bogaty w desminę).

Niewydolność mięśni oddechowych to poważne powikłanie w przebiegu DRM nierzadko prowadzące do rozwoju niewydolności oddechowej.

Zajęcie mięśni gładkich może objawiać się występowaniem naprzemiennie biegunek i zaparć.

Diagnostyka

Diagnostyka desminopatii wymaga wielodyscyplinarnego podejścia. Współistnienie neurologicznych cech miopatii mięśni szkieletowych z objawami kardiologicznymi niewydolności serca w przebiegu kardiomiopatii, w szczególności RCM i blokami przewodnictwa przedsionkowo – komorowego powinno nasuwać podejrzenie DRM. Dokładny wywiad rodzinny z oceną dziedzicznego charakteru obserwowanych dolegliwości może wspomóc diagnostykę. W celu postawienia rozpoznania konieczne jest wykonanie analizy histopatologicznej, immunohistochemicznej oraz elektronowej materiałów pobranych drogą biopsji mięśnia szkieletowego lub biopsji endomiokardialnej (nie stwierdza się przewagi żadnej z nich). Obecność ziarnisto-włóknistych, elektronowo gęstych złogów desminy zlokalizowanych pod sarkolemmą jest cecha charakterystyczną. Diagnostyka molekularna obecności mutacji w obrębie genu potwierdza rozpoznanie.

Leczenie

Leczenie jest głównie objawowe. Obowiązują zasady opieki takie jak w przypadku innych rodzajów miopatii, niewydolności serca w przebiegu kardiomiopatii oraz bloków przewodnictwa. Chorzy powinni pozostawać w stałej opiece neurologicznej, kardiologicznej, rahabilitacyjnej. Przeszczepienie serca jest leczeniem definitywnym niewydolności serca. W literaturze opisywane są skuteczne zabiegu przeszczepienia serca w tej grupie chorych.

Bibliografia

- „Kardiologia". Podręcznik pod redakcją A. Szczeklika i M. Tendery. Medycyna praktyczna, Kraków 2010
- „Rare Cardiovascular Diseases: From Classification to Clinical Examples". Podręcznik pod redakcją P. Podolca. Medycyna Praktyczna , Kraków 2013
- J. McMurray et al. Wytyczne ESC dotyczące rozpoznania oraz leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca na 2012 rok. Kardiologia Polska 2012; 70, supl. II: 101–176.
- K. van Spaendonck-Zwarts et al. Desmin-related myopathy. Clin Genet 2011: 80: 354–366.

VI.2.1.2. Genetyczne choroby tkanki łącznej

Hanna Dziedzic-Oleksy

Czas trwania:

2 x 45 min

Nabyte umiejętności:

- student zna objawy zespołu Marfana;
- student potrafi zinterpretować wynik badania fizykalnego chorego z zespołem Marfana;
- student potrafi przedstawić diagnostykę różnicową zespołu Marfana;
- student potrafi zaproponować plan diagnostyczny u chorego z podejrzeniem/rozpoznaniem zespołu Marfana;
- student potrafi zinterpretować wyniki badań u chorego z zespołem Marfana;
- student rozumie specyfikę opieki nad pacjentem z rzadką chorobą układu krążenia;
- student rozumie zasady współpracy wielodyscyplinarnej w opiece nad chorymi z rzadkimi chorobami układu krążenia.

Sposób prowadzenia zajęć:

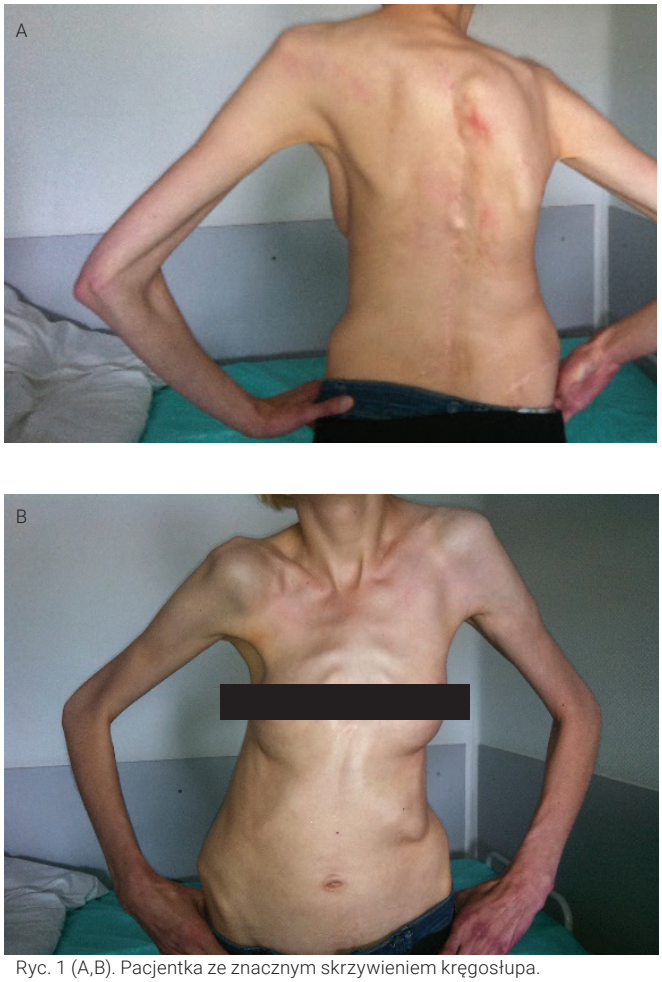
W trakcie tych zajęć przedstawionych zostanie 5 przypadków pacjentów z chorobami rzadkimi. W każdym przypadku po przedstawieniu objawu/wyniku badania dodatkowego studenci będą proszeni o jego diagnostykę różnicową (proponowana forma: „burza mózgów"). Następnie szczegółowo zostanie zaprezentowany przypadek pacjenta u którego ten objaw/ wynik badania dodatkowego wystąpił. Podsumowaniem będzie propozycja algorytmu diagnostyczno-terapeutycznego.

Zajęcia powinny wzbudzać zainteresowanie studentów oraz stymulować ich twórcze zaangażowanie. Przekazywanie informacji powinno odbywać się etapami. Każda kolejna odsłona – część scenariusza – powinna w logiczny sposób odzwierciedlać przeprowadzony w danym przypadku proces diagnostyczno – terapeutyczny. Takie krokowe podejście umożliwi studentom „uruchomienie" i wykorzystanie dotychczas zdobytej wiedzy i doświadczeń w celu formułowania hipotez, proponowania logicznych rozwiązań i wniosków.

Przypadek.
Pacjentka 23-letnia z deformacją kręgosłupa

Do przedstawionego przypadku przygotowano slajdy edukacyjne – załączone w wersji elektronicznej (Zestaw 2.1.2.Pacjentka z zespołem Marfana).

Objaw
Deformacje kręgosłupa



Ryc. 1 (A,B). Pacjentka ze znacznym skrzywieniem kręgosłupa.

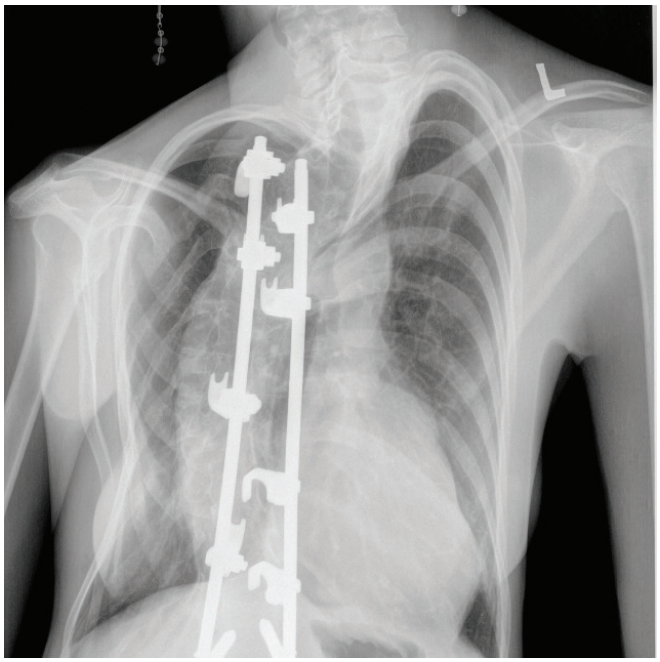
Burza mózgów
Nauczyciel zadaje pytanie: Jakie mogą być przyczyny tak znacznej deformacji szkieletu piersiowego?

Przykładowe odpowiedzi
- stan po złamaniu kręgosłupa
- wrodzona wada kręgosłupa
- Zespół Marfana

Opis przypadku

Wprowadzenie
23-letnia kobieta rasy kaukaskiej (wzrost: 169cm, waga: 48 kg) z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku zespołu Marfana (matka i siostra po operacji tętniaka aorty) zgłosiła się na rutynową wizytę kontrolną w maju 2012.

W 2007 roku, w wieku 18 lat została skierowana do poradni kardiologicznej z Instytutu Pediatrii, w celu kontynuowania obserwacji i leczenia w związku z rozpoznanym u niej zespołem Marfana. W 2000 i 2003 roku pacjentka została poddana operacji wstawiania prętów korekcyjnych ze względu na ciężką skoliozę piersiowej.



Ryc. 2 Stan po wszczepieniu prętów stabilizujących kręgosłup przed dalszym postępem krzywienia kręgosłupa.

W badaniu przedmiotowym przeprowadzonym zgodnie ze zmienionymi kryteriami Ghent otrzymała 10 punktów: Arachnodaktylia (rys 3) z obecnym objawem nadgarstka i kciuka (rys 4 AB.), Ciężkiej deformacji klatki piersiowej z powodu skoliozy piersiowej (ryc. 1 i 2), rysy twarzy (zapadnięcie gałki ocznej (enophthalmus), wydłużona czaszka (dolichocefalia), wydłużenie długiej osi gałki ocznej), przyśrodkowe przemieszczenie kostki przyśrodkowej w stawie skokowym oraz płaskostopie.

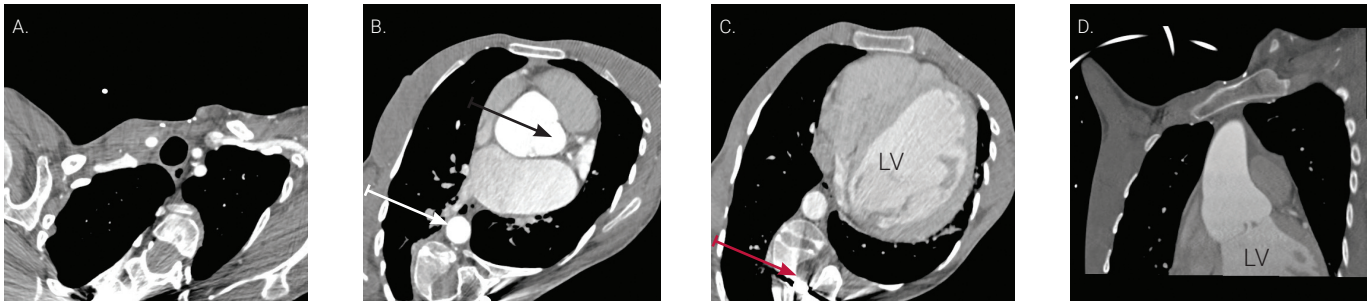
Ryc. 3. Arachnodaktylia.

Ryc.4

A. Objaw nadgarstka: przy objęciu dłonią przeciwnego nadgarstka, kciuk pokrywa cały paznokieć piątego palca.

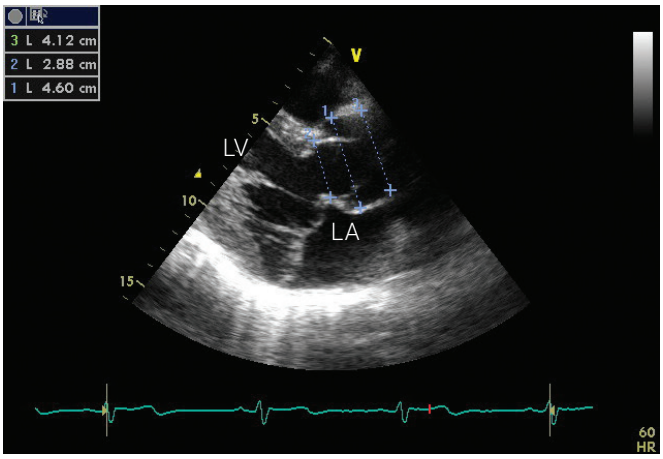
B. Objaw kciuka: cały paliczek dalszy kciuka wystaje poza łokciową granicę zaciśniętej pięści.

Badanie CT przeprowadzone w 2008 roku wykazały, poszerzenie opuszki aorty na poziomie zatok wieńcowych (40mm) i prawidłową szerokość na poziomie połączenia opuszki z aortą wstępującą (32mm), aorty wstępującej (26mm) i aorty zstępującej (18mm). Kontrolna tomografia wykonana w styczniu 2012 wykazała powiększenie opuszki aorty (48mm) i łagodnym rozszerzeniem na poziomie połączenia opuszki z aortą wstępującą (35 mm), aorty wstępującej (27mm) (rys. 5 AD). W tym czasie zadecydowano o dalszej obserwacji pacjentki.

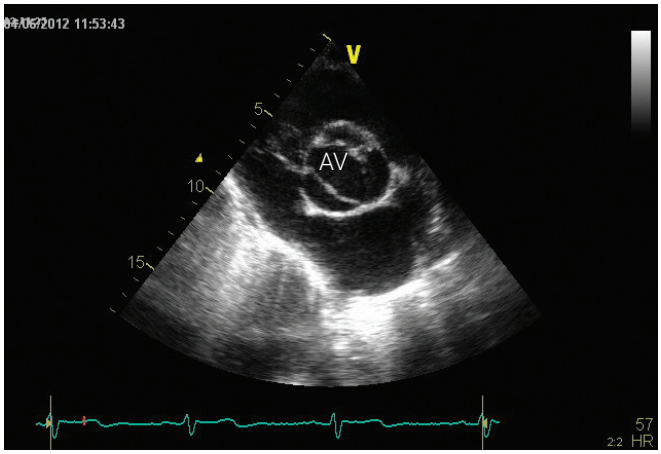


Ryc.5 A-D. Tomografia komputerowa. Pręty naprawcze w kręgosłupie (czerwona strzałka). Poszerzenie opuszki aorty (czarna strzałka). Aorta zstępująca (biała strzałka). LV – (ang.left ventricle) lewa komora.

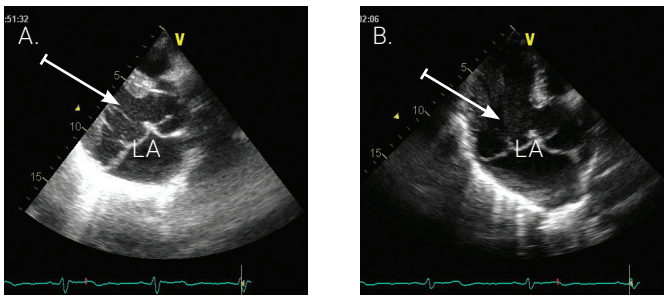
Badanie echokardiograficzne (czerwiec 2012) wykazało powiększenie lewej komory (67x43mm) i lewego przedsionka (43x53x55mm) z frakcją wyrzutową 63%, szerokość pierścienia aorty wynosiła 29mm, opuszka aorty - 46mm, na poziomie połączenia opuszki z aortą wstępującą - 41mm, aorty wstępującej - 44 mm (rys. 6), dwupłatkową, trój spoidłową zastawkę aortalną z łagodną niedomykalnością (strumień fali zwrotnej w kierunku przedniego płatka zastawki mitralnej (rys. 7), zastawkę mitralną również o grubych płatkach, z wypadaniem obu płatków oraz z umiarkowaną niedomykalnością zastawki mitralnej (Rys.8 AB).



Ryc.6. Badanie echokardiograficzne, pozycja przymostkowa w osi długiej. Pomiar pierścienia aorty (2), opuszki aorty (1), na poziomie połączenia opuszki z aortą wstępującą (3). LV – (ang.left ventricle) lewa komora, LA – (ang.left atrium) lewy przedsionek



Ryc. 7. Badanie echokardiograficzne, pozycja przymostkowa w osi krótkiej. Widoczna dwupłatkowa, trójspoidłowa zastawka aortalna AV – (ang.aortic valve) zastawka aortalna.



Ryc. 8. Badanie echokardiograficzne. Wypadanie obu płatków zastawki mitralnej. A. Projekcja przymostkowa w osi długiej. B Projekcja trzyjamowa. LA – (ang.left atrium) lewy przedsionek

Historia choroby Pacjentki została przedstawiona na V spotkaniu Centrum Rzadkich Chorób Serca w Szpitalu Jana Pawła II w Krakowie. Eksperci zgodzili się, że ciężka deformacja klatki piersiowej nie jest przeciwwskazaniem do operacji aorty. Zasugerowali, że operację aorty (najlepiej sposobem Bental) należy przeprowadzić możliwie jak najszybciej. Wskazywali oni także, że podczas operacji należy wykonać również wymianę zastawki mitralnej.

Pacjentka została poddana operacji w styczniu 2013 roku z użyciem krążenia pozaustrojowego, hipotermii i kardioplegii krystalicznej. Śródoperacyjnie uwidoczniono tętniak aorty (50mm średnicy) i dwupłatkową, trójspoidłową zastawkę aortalną, które następnie zostały usunięte i zastąpione protezą aorty i sztuczną zastawką aortalną (ST. Jude Medical 25 Masters). Podczas operacji również wymieniono zastawkę mitralną (ST. Jude Medical 33 m Masters).Przebieg pooperacyjny i gojenie ran przebiegały komplikacji. Pacjentka została wypisana z oddziału kardiochirurgii w dobrym stanie ogólnym. Do chwili obecnej pozostaje ona bez powikłań.

Podstawy teoretyczne

Patogeneza

Zespół Marfana jest jedną z najczęstszych chorób dziedzicznych tkanki łącznej. Dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący. Częstość występowania wynosi 2-3 na 10 000 osób [1]. Charakteryzuje zmiennością i różnorodnością objawów klinicznych – od zaburzenia pojedynczych funkcji lub ciężkiej postaci występującej już u noworodków. Nieprawidłowości dotyczą układu krążenia, układu mięśniowo-szkieletowego i centralnego układu nerwowego, oczu, płuc i skóry. [2]

Zespół Marfana spowodowany jest głównie mutacją w genie fibryliny-1 (FBN1) Gene [2]. Jednakże w ok. 10% przypadków nie identyfikuje się mutacji w FBN1 [1]. U niektórych z tych pacjentów za wystąpienie tego zespołu odpowiada wystąpienie mutacji w genie dla receptora czynnika wzrostu beta (TGF-βR)[2].

Gen FBN1 znajduje się na chromosomie 15q-21.1 i koduje białko macierzy zewnątrzkomórkowej - fibrilinę[2]. Mutacja genu FBN1 i nieprawidłowa struktura białka prowadzi do fragmentacji cienkich włókien elastycznych, powodując zaburzenia w tworzeniu kolagenu i tym samym osłabienie tkanki łącznej [2]. Inne cechy widoczne w obrazie histologicznym to również zmiany o typie cystic medial necrosis, włóknienie oraz utrata mięśni gładkich [3]. Wszystkie powyższe nie są specyficzne dla zespołu Marfana, jednak są one bardziej powszechnie w badaniach mikroskopowych u chorych operowanych z powodu tętniaków aorty wstępującej z zespołem Marfana, niż u pacjentów z tętniakiem aorty wstępującej bez zespołu Marfana [3].

Fundamentalne cechy zespołu Marfana to poszerzenie aorty wstępującej oraz podwichnięcie soczewki[4]. W 1996 roku zaproponowano rygorystyczne kryteria rozpoznania zespołu Marfana (tzw. kryteria Ghent) [5]. Zostały one oparte na rozpoznaniu zarówno „dużych" i „małych" objawów klinicznych obejmujących patologie szkieletu, układu krążenia, oczu i opony mózgowo-rdzeniowej w dolnych odcinkach kanału rdzenia kręgowego[5]. Duże kryteria to: podwichnięcie soczewki, poszerzenie aorty z udziałem zatok Valsalvy lub rozwarstwienie aorty i poszerzenie dolnego odcinka kanału kręgowego (znalezione w CT lub MR), dodatni wywiad rodzinny lub wynik badania genetycznego oraz cztery z ośmiu typowych objawów kostnych. Jednakże kryteria te były niewystarczające gdyż powodowały niedostateczną ocenę kliniczną i nie można ich było zastosować u dzieci [4]. W rezultacie w 2010 roku poprawiono kryteria rozpoznania zespołu Marfana, podkreślając znaczenie tętniaka aorty oraz podwichnięcia soczewki jako kardynalnych cech choroby obok badania mutacji w FBN1 i innych genów [4].

Układ krążenia

Poszerzenie aorty wstępującej w badaniu echokardiograficznym stwierdzono u 60-80% pacjentów z zespołem Marfana [1]. Patologii często towarzyszy niedomykalność zastawki aortalnej [1]. W większości przypadków, poszerzenie dotyczy aorty wstępującej, ale może ono wystąpić w dowolnej części aorty piersiowej i aorty brzusznej. Może ono również obejmować tętnice szyjne i śródczaszkowe.

Tętniak aorty wstępującej w zespole Marfana to najczęściej poszerzenie na poziomie zatok Valsalvy. Szerokość aorty uzyskuje się z co najmniej trzech pomiarów w przezklatkowym badaniu echokardiograficznym, które należy wykonać równolegle do płaszczyzny zastawki aortalnej oraz prostopadle do osi przepływu krwi. W związku z tym, że zakres średnicy aorty zależy od wielkość ciała i wieku, pomiar powinien być skorygowany i interpretowany jako Z-score [4, 6]. Z-score oparty jest na założeniu liniowej zależności powierzchni ciała i wielkość korzenia aorty [6]. Ale istnieją doniesienia sugerujące, że uznanie dylatacji u wszystkich pacjentów, którzy mają średnicę pnia aorty ≥40 mm [7].

Ze względu na niewłaściwą strukturę ściany aorty, częstym problemem, zwłaszcza w przypadku nieleczonych pacjentów z zespołem Marfana jest rozwarstwienie aorty. Do rozdarcia błony dochodzi zwykle w bliższej części aorty wstępującej. W większości przypadków rozpoczyna się powyżej tętnic wieńcowych i rozciąga się na całej długości łuku aorty (typ I rozwarstwienia w klasyfikacji DeBakeya lub typu A w systemie Dailey). 10% rozwarstwień należą do typu III (klasyfikacja DeBakeya) lub typu B (schemat Dailey). Oczywiście im szersza średnica aorty tym większe ryzyko rozwarstwienia, ale rozwarstwienie może czasami wystąpić nawet u pacjentów z łagodnym tylko rozszerzeniem aorty [1].

Wypadanie zastawki mitralnej (MVP), spowodowane przez wydłużony płatek to kolejny problem kardiologiczny u pacjentów z zespołem Marfana[8]. MVP może towarzyszyć niedomykalność mitralna. Nasilenie niedomykalności mitralnej może wystąpić z powodu samoistnego pęknięcia strun ścięgnistych lub jako wynik infekcyjnego zapalenia wsierdzia. U niektórych pacjentów może również wystąpić wypadanie płatka zastawki trójdzielnej.

Układ szkieletowy

Większość pacjentów z zespołem Marfana jest wysokich (ale nie koniecznie), z powodu nadmiernego wzrostu liniowego kości długich. Mają oni nieproporcjonalnie długie kończyny w stosunku do długości tułowia. W efekcie stosunek górnej do dolnej części ciała zmniejsza się (< niż 0,85), a stosunek rozpiętości ramion do wzrostu wzrasta (> 1,05). Dolna część ciała jest mierzona od szczytu spojenia łonowego do podłogi w pozycji stojącej, górna część to wysokość minus dolny segment [4]. Typową cechą jest arachnodaktylia z obecnym objawem kciuka i / lub objawem

nadgarstka. Może również wystąpić uogólniona nadmierna ruchomość stawów, ale są też osoby z zespołem Marfana, u których dochodzi do zmniejszenia ruchomości stawów łokcia i palców, np. ograniczenie wyprostu w stawie łokciowym (≤170 stopni z pełnego wyprostu) [4]. Mogą być obecne deformacja klatki piersiowej pod postacią kurzej klatki piersiowej - uważane za bardziej specyficzne dla zespołu Marfana, lejkowatej klatki piersiowj lub asymetrycznej [4].

U niektórych pacjentów występuję płaskostopie bez lub z obecnym przyśrodkowym przemieszczeniem kostki przyśrodkowej. Zwichnięcie stawu biodrowego stwierdzane jest w badaniu RTG, CT lub MRI [9]. Jest to deformacja stawu biodrowego, w której główka kości udowej jest przemieszczona tak, że jej przyśrodkowa część wpukla się do jamy miednicy. Powoduje to sztywność stawu biodrowego, ogranicza zakres ruchu i nachylenia miednicy w wyniku hyperlordozy kręgosłupa. Może dojść do utraty prawidłowego kształtu owalnego wlotu miednicy na wysokości panewki.

Problemy okulistyczne

Podwichnięcie soczewki to przemieszczenie lub nieprawidłowe położenie soczewki spowodowane dysfunkcją lub zakłóceniem funkcij nośnych włókien więzadełka Zinna. Rozpoznaje się je u 60% osób z zespołem Marfana. Objawem zespołu Marfana jest również krótkowzroczność większa niż 3 dioptrie. Istnieje również zwiększone ryzyko odwarstwienia siatkówki, jaskry i wczesnego początku zaćmy. [2].

Inne chechy

Poszerzenie opony twardej jest wynikiem rozszerzania kanału kręgowego zazwyczaj w lędźwiowo-krzyżowej części kręgosłupa [10]. Tą nieswoistą cechę zespołu Marfana, można zazwyczaj znaleźć u pacjentów z zespołem Loeysa-Dietza lub w postaci naczyniowej zespołu Ehlersa-Danlosa.

Rozstępy skóry są charakterystyczne dla zespołu Marfana, po wykluczeniu innych przyczyn rozstępów jak zmiany masy ciała lub ciąża. Są one również zwykle w niecodziennych miejscach, takich jak okolica lędźwiowa, ramiona, uda [4].

Rozpoznanie różnicowe zespołu Marfana obejmuje ocenę chartakterystycznych cech, które mogą być obecne w również w innych zespołach. W aspekcie problemów z układem sercowo-naczyniowym należy pamiętać o zespole Loeys-Dietz, zesple wypadania zastawki mitralnej, fenotypie MASS, rodzinnym tętniaku aorty piersiowej, zespole Ehlersa-Danlosa. W zakresie problemów ocznych trzeba rozważać zespół podwichnięcia soczewki, natomiast problemy z układem kostnym mogą występować także w zespole Shprintzen-Goldberg oraz zespole Ehlersa-Danlosa.

Kryteria rozpoznania zespołu Marfana

W przypadku braku dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku zespołu Marfana, do rozpoznania konieczna jest obecność jednego z następujących wariantów:

- poszerzenia aorty (średnica aorty Z≥2 lub rozwarstwienie aorty wstępującej) i podwichnięcie soczewki
- poszerzenia aorty (średnica aorty Z≥2 lub rozwarstwienie aorty wstępującej) i mutacja FBN1
- poszerzenia aorty (średnica aorty Z≥2 lub rozwarstwienie aorty wstępującej) i wynik badania przedmiotowego ≥7 (Tabela 1)
- podwichnięcie soczewki i mutacja FBN1, które zostały zidentyfikowane u osoby z tętniakiem aorty

W przypadku dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku zespołu Marfana, do rozpoznania konieczna jest obecność jednego z następujących:

- podwichnięcie soczewki
- wynik badania przedmiotowego ≥7 (Tabela 1)
- poszerzenia aorty (średnica aorty Z≥2 powyżej 20 lat, Z≥3 poniżej 20 lat lub rozwarstwienie aorty)

Tabela VI.2.1.2.1. Badanie przedmiotowe wg poprawionych kryteriów Ghent.

Cecha	Liczba punktów
• Objaw kciuka ORAZ objaw nadgarstkowy	3
• Objaw kciuka LUB objaw nadgarstkowy	1
• Kurza klaka piersiowa (Pectus carinatum)	2
• Szewska klatka piersiowa (Pectus excavatum) LUB asymetria klatki piersiowej	1
• Przyśrodkowe przemieszczenie kostki przyśrodkowej	2
• Płaskostopie	1
• Pneumothorax	2
• Przepuklina lędźwiowo-krzyżowa (w CT lub MR)	2
• Zwichnięcie stawu biodrowego (Protrusio acetabuli)	2
• zmiejszenie stosuneku górnej do dolnej części ciała (< niż 0,85) oraz wzrost stosunku rozpiętości ramion do wzrostu (> 1,05).	1
• Skolioza lub kifoza piersiowo-lędźwiowa	1
• Skolioza lub kifoza piersiowo-lędźwiowa	1
• Zmniejszony wyprost stawu łokciowego (<170°)	1
• Cechy budowy twarzoczaszki (3 z 5) zapadnięcie gałki ocznej (enophthalmus)	1
- wydłużona czaszka (dolichocefalia)	
- niedorozwój policzków	
- retrognathia	
- wydłużenie długiej osi gałki ocznej	
• Rozstępy skórne	1
• Wypadanie zastawki mitralnej	1

Strategia postępowania

Badanie echokardiograficzne

Badanie powinno zawierać szczegółową ocenę aorty wstępującej - pomiary na poziomie pierścienia, zatok Valsalwy, na poziomie połączenia opuszki z aortą wstępującą i dalszego odcinka aorty wstępującej. Należy zwrócić uwagę na funkcję lewej komory serca, pracę zastawki aortalnej, ocenić niedomykalności zastawki aortalnej lub zastawki mitralnej, wypadanie zastawki trójdzielnej i mitralnej.

Wytyczne ACC / AHA / AATS z 2010r. dla choroby aorty piersiowej zalecają wykonywane badania echokardiograficznego u chorych z zespołem Marfana w momencie diagnozy i sześć miesięcy później, w celu określenia szerokości aorty wstępującej oraz tempa poszerzania [12].

Jeśli średnica aorty jest stabilna w czasie i jest mniejsza niż 45 mm badanie echokardiograficzne powinno być powtarzane co roku. Częstsze badanie jest konieczne, jeśli średnica aorty wynosi ≥45 mm lub znacząco rośnie[4].

CMR lub CT.

Każdy pacjent powinien mieć wykonane obrazowanie całej aorty [1]. Stwierdzono, że ocena elastyczności aorty piersiowej w części zstępującej w MR, była niezależnym predykatorem progresywnego rozszerzenie aorty zstępującej [11]. MR powinno być wykonywane na początku leczenia; jeśli wielkość jest prawidłowa, powinno się je powtarzac co 5 lat. Jeśli dochodzi do rozwoju tętniaka, MR należy powtarzać co najmniej raz w roku [1]. CT lub MR należy również wykonać, jeśli w badaniu echokardiograficznym nie udaje się precyzyjnie uwidocznić i zmierzyć aorty wstępującej [4].

Leczenie farmakologiczne

Beta adrenolityki zmniejszają kurczliwość mięśnia sercowego i ciśnienie tętna. Mogą one poprawić właściwości elastyczne aorty i zmniejszyć szybkość jej poszerzania [1,13].

Ważne jest, aby utrzymywać ciśnienie skurczowe krwi na poziomie 120 mm Hg. Jeśli nastąpi rozwarstwienie aorty należy wprowadzić rygorystyczne leczenie hipotensyjne, mające na celu uzyskanie ciśnienia skurczowego 110 mm Hg. Dane sugerują przydatność beta-blokerów i blokerów receptora angiotensyny lub inhibitorów konwertazy angiotensyny [1].

Odnotowano, że bloker receptora dla angiotensyny - losartan, w związku z antagonizmem wobec TGF-b, może także wpływać na

zmniejszenie szybkości rozszerzania aorty. [13]. Leczenie powinno być kontynuowane po operacji

Leczenie chirurgiczne

Pacjentom z zespołem Marfana i tętniakiem aorty wstępującej zaleca się obecnie planową operację zastawki aortalnej i aorty wstępującej. Regularna diagnostyka obrazowa i wczesne planowanie operacji może uchronić pacjentów przed nadmiernym poszerzeniem aorty oraz zagrażającemu życiu rozwarstwienia aorty[14].Zastawka aortalna może zostać wymieniona na sztuczną lub z homogenną protezę, przy czym implantacja homograftu zastawki aortalnej nie wymaga pooperacyjnego leczenia przeciwzakrzepowego [15].

Wytyczne ESC 2010 [1] w celu uniknięcia ostrego rozwarstwienia lub pęknięcia tętnicy główej, zalecają planową operację u chorych z zespołem Marfana, jeśli średnica aorty (aorty wstępującej (IC) lub jakiejkolwiek innej części (IIaC)) jest ≥50 mm. Jeśli średnica jest między 46 i 50 mm wskazania do operacji dodatni wywiad rodzinny dotyczący rozwarstwienia aorty, postęp dylatacji (> 2 mm / rok), ciężką niedomykalność aortalną lub planowanie ciąży.

Bibliografia

1. "Rare Cardiovascular Diseases: From Classification to Clinical Examples". Textbook, ed. P. Podolec. Medycyna Praktyczna, Cracow 2013.

2. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H,Kilner P, Meijboom F, Mulder BJ, Oechslin E, Oliver JM, Serraf A, Szatmari A, Thaulow E, Vouhe PR, Walma E; Task Force on theManagement of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); Association for European Paediatric Cardiology (AEPC). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (newversion 2010). Eur Heart J. 2010 Dec;31(23):2915-57. Epub 2010 Aug 27.

3. Yuan SM, Jing H. Marfan's syndrome: an overview. Sao Paulo Med J. 2010 Dec;128(6):360-6.

4. Collins MJ, Dev V, Strauss BH, et al. Variation in the histopathological features of patients with ascending aortic aneurysms: a study of 111 surgically excised cases. J Clin Pathol 2008; 61:519.

5. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. J Med Genet 2010; 47:476.

6. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. Am J Med Genet 1996; 62:417.

7. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. Am J Cardiol 1989; 64:507.

8. Radonic T, de Witte P, Groenink M, et al. Critical appraisal of the revised Ghent criteria for diagnosis of Marfan syndrome. Clin Genet 2011.

9. Rybczynski M, Mir TS, Sheikhzadeh S, et al. Frequency and age-related course of mitral valve dysfunction in the Marfan syndrome. Am J Cardiol 2010; 106:1048.

10. Sohn GH, Jang SY, Moon JR, Yang JH, Sung K, Ki CS, Oh JK, Choe YH, Kim DK. The usefulness of multidetector computed tomographic angiography for thediagnosis of Marfan syndrome by Ghent criteria. Int J Cardiovasc Imaging. 2011 Jun;27(5):679-88.

11. Lundby R, Rand-Hendriksen S, Hald JK, Lilleås FG, Pripp AH, Skaar S, Paus B, Geiran O, Smith HJ. Dural ectasia in Marfan syndrome: a case control study. AJNR Am J Neuroradiol. 2009 Sep;30(8):1534-40.

12. Nollen GJ, Groenink M, Tijssen JG, van der Wall EE, Mulder BJ. Aortic stiffness and diameter predict progressive aortic dilatation in patients with Marfan syndrome. Eur Heart J 2004;25:1146–1152

13. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. Circulation 2010; 121:e266.

14. Hartog AW, Franken R, Zwinderman AH, Groenink M, Mulder BJ.Current and future pharmacological treatment strategies with regard to aorticdisease in Marfan syndrome. Expert Opin Pharmacother. 2012 Apr;13(5):647-62.

15. Song HK, Kindem M, Bavaria JE, Dietz HC, Milewicz DM, Devereux RB, Eagle KA, Maslen CL, Kroner BL, Pyeritz RE, Holmes KW,Weinsaft JW, Menashe V, Ravekes W, LeMaire SA; Genetically Triggered Thoracic Aortic Aneurysms and Cardiovascular Conditions Consortium. Long-term implications of emergency versus elective proximal aortic surgery in patients with Marfan syndrome in the Genetically Triggered Thoracic AorticAneurysms and Cardiovascular Conditions Consortium Registry. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012 Feb;143(2):282-6.

VI.2.1.3. Wrodzone wady serca.

Lidia Tomkiewicz-Pająk

Czas trwania

2 x 45 min

Nabyte umiejętności

- student potrafi wymienić rzadkie wrodzone wady serca;
- student zna objawy oraz patofizjologię wybranych rzadkich wrodzonych wad;
- student zna powikłania odległe dorosłych chorych z rzadkimi wadami serca po leczeniu w dzieciństwie;
- student potrafi zaproponować plan diagnostyczny u chorych z wadami wrodzonymi serca;
- student potrafi zinterpretować wyniki badań laboratoryjnych oraz badań dodatkowych u chorego wadami wrodzonymi serca;
- student rozumie specyfikę opieki nad pacjentem z rzadką chorobą układu krążenia;
- student rozumie zasady współpracy wielodyscyplinarnej w opiece nad chorymi z wrodzonymi wadami serca..

Sposób prowadzenia zajęć

W trakcie tych zajęć przedstawionych zostanie 5 przypadków pacjentów z chorobami rzadkimi. W każdym przypadku po przedstawieniu objawu/wyniku badania dodatkowego studenci będą proszeni o jego diagnostykę różnicową (burza mózgów). Podsumowaniem będzie propozycja algorytmu diagnostyczno terapeutycznego.

Zajęcia powinny wzbudzać zainteresowanie studentów oraz stymulować ich twórcze zaangażowanie. Przekazywanie informacji powinno odbywać się etapami. Każda kolejna odsłona – część scenariusza – powinna w logiczny sposób odzwierciedlać przeprowadzony w danym przypadku proces diagnostyczno – terapeutyczny. Takie krokowe podejście umożliwi studentom „uruchomienie" i wykorzystanie dotychczas zdobytej wiedzy i doświadczeń w celu formułowania hipotez, proponowania logicznych rozwiązań i wniosków.

Do przedstawionego tematu przygotowano slajdy edukacyjne zawierające wprowadzenie oraz prezentacje przypadków. Plik załączono w wersji elektronicznej („Zestaw 2.1.3.Wrodzone wady serca").

Przypadek 1. Chora po operacji kardiochirurgicznej z różnicą ciśnień pomiędzy kończynami górnymi.

Opis przypadku

30 letnia chora po operacji koarktacji aorty w dzieciństwie, z mozaiką Zespołu Turnera (kariotyp 80% 45,X0, 15% 46,XX, 5% 47, XXX) bez systematyczny kontroli kardiologicznych zgłosiła się w 12 tygodniu pierwszej ciąży. Chora bez objawów, w stanie ogólnym dobrym, z dobra wydolnością fizyczną. W badaniu fizykalnym stwierdzono: krępą budowę ciała, bliznę po lewej torakotomii tylno-bocznej, szmer skurczowy promieniujący do przestrzeni międzyłopatkowej, ciśnienie tętnicze na kończynach górnych: lewa:107/78 mmHg; prawa:130/76mmHg; na kończynach dolnych: lewa132/71 mmHg prawa126/27 mmHg, szmer skurczowy nad sercem promieniujący między łopatki. Uwagę zwracał niski wzrost chorej – 139 cm. Zapis EKG oraz 24 godzinne monitorowanie EKG nie wykazały istotnych zmian. Badanie echokardiograficzne wykazało: prawidłowa wielkość jam serca, prawidłową funkcję skurczową i rozkurczową lewej komory, znaczne poszerzenie aorty wstępującej do 54 mm (37 mm/m2 BSA), podwyższony gradient ciśnień w cieśni aorty do 45 mmHg. Chorą zakwalifikowano do IV klasy WHO określającej ryzyko ciąży u matki z choroba serca. Jest to klasa bardzo wysokiego ryzyka, ciąża jest przeciwskazana. O ryzyku poinformowano zarówno chora jak i ojca dziecka, mimo to podjęli decyzję o kontynuowaniu ciąży. Chora została przedstawiona na multidyscyplinarnym spotkaniu Ekspertów Centrum Chorób Rzadkich układu krążenia. Pozostała w ścisłej kontroli kardiologicznej i ginekologicznej. Wizyty odbywały się co 2 tygodnie. Do leczenia włączono metoprolol w dawce 50 mg/dobę. Przez cały okres ciąży chora była stabilna klinicznie, nie obserwowano również zmian w wymiarze aorty. W 20 tygodniu ciąży wykonano rezonans magnetyczny aorty piersiowej, w którym uwidoczniono znaczne poszerzenie aorty wstępującej i zwężenie cieśni aorty powyżej 50% w stosunku do średnicy aorty w miejscu przejścia przez przeponę. W 24 tygodniu matce podano sterydy, jako w celu przygotowania płodu do przedwczesnego porodu. W 34 tygodniu rozwiązana ciążę przez cięcie cesarskie w Oddziale Chirurgii Serca i Naczyń i Transplantologii w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im Jana Pawła II. Urodził się zdrowy noworodek płci męskiej. Bezpośrednio po cięciu w zabezpieczeniu kardiochirurgicznym wykonano w Zakładzie Hemodynamiki zabieg angioplastyki cieśni aorty z implantacją stentu. Zabieg skuteczny bez powikłań. Po zabiegu stan chorej nadal był stabilny,

sześć miesięcy po porodzie wykonano operację Bental de Bono. Obecnie dwa lata po operacji zarówno matka jak i dziecko są w dobrym stanie ogólnym.

Burza mózgów

1. Jakie jest rozpoznanie podstawowe i wady towarzyszące ?
2. Czy ciąża może być bezpiecznie prowadzona u chorej
3. Jakie jest dalsze postępowanie?

Przypadek 2. Chora 31-letnia po operacji kardiochirurgicznej w dzieciństwie z różnicą ciśnień pomiędzy kończynami górnymi i dolnymi.

Opis przypadku

31 letnia chora po operacji koarktacji aorty w dzieciństwie została skierowana do diagnostyki i leczenia nadciśnienia tętniczego. Wysokie wartości ciśnienia utrzymywały się od drugiej ciąży i były oporne na leczenie. W badaniu fizykalnym stwierdzono bliznę po lewej torakotomii tylno-bocznej, szmer skurczowy nad sercem promieniujący między łopatki ciśnienie tętnicze na kończynach górnych: lewa:120/70 mmHg; prawa:140/90mmHg; na kończynach dolnych: lewa110/70 mmHg. Badanie ekg, Rtg klatki piersiowej nie wykazały zmian. Wyniki podstawowych badań laboratoryjnych mieściły się w granicach normy. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono prawidłowa wielkość jam serca, prawidłową funkcję skurczową i rozkurczową lewej komory. Zarejestrowano wysoki gradient ciśnień w miejscu cieśni aorty 74/44 mmHg. W wykonanej tomografii komputerowej łuku aorty stwierdzono istotne zwężenie cieśni aorty. Na podstawie przeprowadzonej diagnostyki u chorej rozpoznano rekoarktację aorty. U chorej wykonano skuteczny zabieg przezskórnej angioplastyki cieśni aorty z implantacją stenu. Po zabiegu chora nadal wymagała farmakoterapii nadciśnienia tętniczego: bisoprolol 5 mg 1x1, Ramipril 10 mg 1x1.

Burza mózgów

1. Jakie jest rozpoznanie podstawowe?
2. Jakie należy zaplanować badania?

Podstawy teoretyczne – (przypadek 1 i 2)

Koarktacja aorty
Wprowadzenie

Koarktacja aorty polega na zwężeniu cieśni aorty pomiędzy odejściem lewej tętnicy podobojczykowej a przyczepem więzadła tętniczego. Stanowi 5-8 % wszystkich wrodzonych wad serca. Częściej występuje u chłopców niż u dziewczynek 2:1. Wada jest zwykle rozpoznawalna we wczesnym dzieciństwie, czasem jednak może być rozpoznana dopiero u dorosłych leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego. Do najczęstszych anomalii towarzyszących zaliczmy: dwupłatkowa zastawkę aortalną, zwężenie zastawki dwudzielnej, podzastawkowe zwężenie zastawki aortalnej, ubytek w przegrodzie międzykomorowej. Koarktacja występuję również w wadach złożonych. Zwężenie aorty w miejscu cieśni prowadzi do obciążenia ciśnieniowego lewej komory i niedokrwienia dolnej części ciała.

Gradient ciśnień w miejscu zwężenia cieśni aorty prowadzi do powstania różnicy ciśnień pomiędzy kończyną górną i dolną, która zależy od rozwoju krążenia obocznego. Krążenie oboczne rozwija się stopniowo, zabezpiecza perfuzję dolnej połowy ciała.

Przebieg kliniczny zależy od stopnia zwężenia i od rozwoju krążenia obocznego.

Diagnostyka

U osób dorosłych przebieg wady może być bezobjawowy:

Objawy kliniczne

- krwawienia z nosa
- bóle głowy
- nadmierna męczliwość kończyn dolnych
- duszność wysiłkowa jako objaw niewydolności serca

Badanie fizykalne

- nadciśnienie tętnicze
- ciśnienie na kończynach dolnych niższe niż na prawej kończynie górnej.
- późnoskurczowy/ciągły szmer w II/III międzyżebrzu wzdłuż LBM lub w okolicy miedzyłopatkowej
- osłabienie i opóźnienie lub brak tętna na tętnicach udowych
- tętnienie tylnych przestrzeni międzyżebrowych przy pochyleniu do przodu

EKG

- u dorosłych cechy przerostu lewej komory lub zapis prawidłowy

RTG klatki piersiowej

- sylwetka serca prawidłowa lub powiększenie lewej komory
- poszerzenie aorty wstępującej
- nadżerki na dolnych krawędziach żeber rozwijające się na skutek ucisku naczyń krążenia obocznego.

Badanie echokardiograficzne

- ocena lokalizacji i stopnia zwężenia
- rozpoznanie wad towarzyszących

- ocena funkcji lewej komory
- ocena spektrum przepływu w aorcie brzusznej (dopler pulsacyjny)

Tomografia komputerowa/ Rezonans magnetyczny

- ocena lokalizacji i stopnia zwężenia – istotne zwężenie rozpoznaje się jeżeli średnica cieśni aorty stanowi <50% średnicy aorty w miejscu przejścia przez przeponę.
- Cewnikowanie serca
- bezpośredni pomiar gradientu ciśnień – istotne zwężenie definiuje się jeśli gradient ciśnień przez zwężenie jest powyżej 20 mmHg.
- ocena funkcji lewej komory
- ocena naczyń wieńcowych.

Kwalifikacja do leczenia

U wszystkich chorych z nadciśnieniem tętniczym należy włączyć leczenie farmakologiczne w celu uzyskania optymalnych wartości ciśnień.

Do leczenia interwencyjnego kierujemy chorych z istotnym zwężeniem lub istotnym nawrotem zwężenia ocenianym na podstawie badań obrazowych (CT/MR) lub na podstawie bezpośredniego pomiaru gradientu ciśnień.

Metody leczenia

Przezskórna angioplastyka balonowa z implantacja stentu.

Leczenie operacyjne (zespolenie „koniec do końca", plastyka z użyciem własnej tętnicy podobojczykowej-metoda Waldhausena, plastyka z użyciem łaty z tworzywa sztucznego).

Powikłania odległe

- nawrót zwężenia-rekoarktacja (7-60%)
- nadciśnienie tętnicze
- tętniak aorty 2-27% - ryzyko pęknięcia, rozwarstwienia aorty
- przedwczesny rozwój miażdżycy naczyń wieńcowych

Przypadek 3.
Chora 19-letnia z dusznością wysiłkową.

Opis przypadku

19 letnia chora od dzieciństwa obserwowana z powodu łatwego męczenia, zwolniona z zajęć wychowania fizycznego, skierowana celem diagnostyki. Przy przyjęciu stan ogólny chorej dobry, krążeniowo i oddechowo wydolna, nad sercem słyszalny szmer skurczowy promieniujący do koniuszka. W badaniu EKG cechy przerostu i przeciążenia lewej komory. W 24 godzinnym monitorowaniu EKG bez istotnych zaburzeń rytmu i przewodzenia. Wykonano wysiłkowy test spiroergometryczny, który wykazał znaczne upośledzenie tolerancji wysiłku – zużycie tlenu na szczycie wysiłku 17 ml/kg/min – co stanowi 52% normy. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono prawidłowa wielkość jam serca, łagodne obniżenie kurczliwości lewej komory (EF 50%), umiarkowana niedomykalność zastawki mitralnej. Dodatkowo stwierdzono w Dopplerze kolorowym przepływ w naczyniach krążenia obocznego, widoczny w ścianie mięśnia lewej komory. Wykonano tomografię komputerowa naczyń wieńcowych, która uwidoczniła nieprawidłowe odejście lewej tętnicy wieńcowej od tętnicy płucnej – Zespół Garlanda. Scyntygrafia perfuzyjna mięśnia serca wykazała znaczny obszar niedokrwienia mięśnia lewej komory. Chora skierowana została do leczenia operacyjnego.

Podstawy teoretyczne

Zespół Blanda White'a Garlanda
Wprowadzenie

Zespół Blanda White'a Garlanda (ALCAPA) jest rzadką wrodzoną anomalią naczyń wieńcowych, polegającą na nieprawidłowym odejściu lewej tętnicy wieńcowej od tętnicy płucnej. Najczęściej lewa tętnica wieńcowa odchodzi od lewej tylnej zatoki płucnej, rzadziej prawej, wyjątkowo od prawej tętnicy płucnej. Zespół Blanda White'a Garlanda występuje z częstością 0,2 - 0,5 % wszystkich wad układu sercowo – naczyniowego i powstaje na skutek nieprawidłowości w trakcie embriogenezy. Nieco częściej podawano występowanie tej wady u dziewczynek. ALCAPA wiąże się z 90% ryzykiem śmiertelności w pierwszym roku życia. Dzięki wytworzeniu bogatej sieci naczyń krążenia obocznego10 -15% chorych dożywa wieku dorosłego. U tych pacjentów objawy kliniczne zespołu ALCAPA różnią się od symptomów, występujących u noworodków, dlatego też wyróżniamy dwa typy zespołu ALCAPA – dziecięcy oraz dorosły.

Diagnostyka

W dzieciństwie objawy prezentują się głównie pod postacią objawów niewydolności krążenia z powodu niedomykalności zastawki mitralnej; zawału mięśnia sercowego, spowodowanego przez spadek perfuzji w związku z obniżonym przepływem przez lewą tętnicę wieńcową. U osób dorosłych dolegliwości mogą być niespecyficzne i manifestować się pod postacią bezobjawowego szmeru, tachykardii, duszności, omdleń lub też nagłego zgonu sercowego. Bezobjawowe przypadki ALCAPA są wynikiem obecności sieci przegrodowych naczyń dobrze rozwiniętego krążenia obocznego odpowiedzialnego za zachowanie kurczliwości lewej komory. Jednak mimo istnienia krążenia obocznego może dochodzić do niedokrwienia podwsierdziowych warstw mięśnia sercowego, co skutkuje włóknieniem oraz niedokrwiennym uszkodzeniem strun ścięgnistych i mięśni brodawkowatych. Uszkodzenia te powodują upośledzenie kurczliwości lewej komory, niedomykalność zastawki mitralnej oraz postępującą niewydolność serca.

Elektrokardiograficznie nieprawidłowości zespołu Garlanda to: patologiczne załamki Q (występujące u 50% chorych), lewogram patologiczny (dotyczący 15% chorych), mała progresja załamka R oraz cechy przerostu lewej komory (28%).

W badaniu echokardiografii przezklatkowej możliwe jest zaobserwowanie przerostu mięśnia lewej komory, odcinkowych zaburzeń kurczliwości, a także poszerzonej prawej tętnicy wieńcowej, turbulentnego przepływu w obrębie przegrody międzykomorowej, pnia płucnego oraz opuszki aorty na skutek rozwiniętego krążenia obocznego. Wyżej wymienione parametry wraz ze wzrostem wieńcowego przepływu w trakcie skurczu obserwowanego w dopplerze pulsacyjnym, stanowią charakterystyczne kryteria diagnostyczne.

Spośród metod diagnostyki nieinwazyjnej użyteczne jest wykonanie tomografii komputerowej, bądź rezonansu magnetycznego. Tomografia komputerowa umożliwia dokładne zobrazowanie ujścia lewej tętnicy wieńcowej od tętnicy płucnej, poszerzonej prawej tętnicy wieńcowej, a także w przypadku obecności rozbudowanego krążenia obocznego. Podobnie jak tomografia komputerowa, badanie rezonansu magnetycznego pozawala na ocenę ujścia tętnic wieńcowych, a także ocenę funkcji skurczowej lewej komory i jej remodeling. Badanie rezonansu magnetycznego dodatkowo dostarcza informacji o żywotności mięśnia sercowego i o kierunku przepływu krwi w nieprawidłowych naczyniach.

Ostateczne rozpoznanie zostaje postawione na podstawie cewnikowania serca i pełnego badania angiograficznego. Wykonanie koronarografii dodatkowo wykluczenie zmian miażdżycowych.

Leczenie

Ze względu na wysoką śmiertelność rozpoznanie wady jest niemal zawsze jednoznacznym wskazaniem do leczenia operacyjnego, które polega na odtworzeniu prawidłowego dwunaczyniowego ukrwienia wieńcowego lub też, na mniej zalecanym, podwiązaniu tętnicy, tuż przy jej nieprawidłowym odejściu, w przypadku wydolnego krążenia obocznego. Rekonstrukcja właściwego układu tętniczego może polegać na: przeszczepieniu tętnicy do pozycji anatomicznie pożądanej; zastosowaniu pomostu wieńcowego lub tunelizacji wewnątrz tętnicy płucnej sposobem Takeuchi, której plusem jest pozostawienie nieprawidłowo odchodzącego naczynia na swoim miejscu, bez konieczności jego uwalniania i dzięki temu uniknięcie przygięcia czy skręcenia.

Wyniki leczenia operacyjnego są na ogół dobre, w głównej mierze zależne od stanu mięśnia sercowego i szkód niedokrwiennych wyrządzonych przez wadę przed operacją.

Burza mózgów

1. Jakie jest rozpoznanie podstawowe?
2. Jakie należy zaplanować badania?

Przypadek 4.
Chora 23-letnia z wrodzoną wadą serca oraz ograniczeniem tolerancji wysiłku.

Opis przypadku

Wada rozpoznana w dzieciństwie, chora obserwowana w ośrodku pediatrycznym. W badaniu fizykalnym krążeniowo i oddechowo wydolna, bez istotnych zmian. W EKG blok przedsionkowo-komorowy III stopnia, który potwierdzono w 24 godzinnym monitorowaniu EKG. Wykonano test spiroergometryczny w którym stwierdzono obniżoną wydolność fizyczną - VO2peak 14 ml/kg/min co stanowiło 43% normy. W wykonanym badaniu echokardiograficznym wykazano cechy skorygowanego przełożenia wielkich naczyń – lewostronnie położona anatomicznie prawa komora pełni funkcje komory systemowej – od niej odchodzi aorta. Stwierdzono zachowaną funkcję skurczową komory systemowej, umiarkowaną niedomykalność systemowej zastawki przedsionkowo-komorowej. Chora została zakwalifikowana do wszczepienia układu stymulującego. Po półrocznym okresie obserwacji wykonano kontrolne badanie spiroergometryczne, w którym stwierdzono poprawę wydolności fizycznej – zużycie tlenu na szczycie wysiłku 26 ml/kg/min – co stanowi 82% normy. Chora pozostaje w stałej obserwacji kardiologicznej.

Podstawy teoretyczne

Skorygowane przełożenie wielkich naczyń (LGTA)
Wprowadzenie

Istotą skorygowanego przełożenia wielkich naczyń jest przełożenie aorty i pnia płucnego na przeciwległe strony przegrody międzykomorowej wraz z inwersją komór i zastawek przedsionkowo-komorowych. Prawa komora pełni funkcję komory systemowej a anatomicznie zastawka trójdzielna jest systemową zastawką przedsionkowo-komorową. Wada może występować w postaci izolowanej lub wchodzi w skład innych złożonych wad serca. Częstość występowania skorygowanego przełożenia wielkich naczyń wynosi 1%,w 5% współistnieje blok przedsionkowo-komorowy III stopnia.

Diagnostyka

Skorygowane przełożenie wielkich naczyń bywa u większości chorych asymptomatyczne. Wada przez długi czas może być bezobjawowa, mogą występować kołatania serca, ograniczenie tolerancji wysiłku, objawy niewydolności serca. W EKG stwierdza się wydłużenie odstępu PQ lub całkowity blok przedsionkowo-komorowy. Ponieważ odnogi pęczka Hisa leżą odwrotnie, obecna jest wczesna aktywacja przegrody od strony prawej do lewej, co może dawać obraz głębokich załamków Q w odprowadzeniach II, III, aVF oraz V1–V3. Zmiany te mogą być mylnie interpretowane jako obraz zawału serca. U 2–4% pacjentów stwierdza się cechy zespołu preekscytacji.

Podstawowym badaniem diagnostycznym jest badanie echokardiograficzne. Anatomiczna prawa komora ma wzmożone beleczkowanie, beleczkę przegrodowo-brzeżną oraz zastawkę trójdzielną osadzoną bliżej wierzchołka komory. Nie ma ciągłości pomiędzy zastawką AV i zastawką tętniczą. Echokardiografia pozwala na ocenę funkcji komory systemowej i systemowej zastawki przedsionkowo-komorowej (anatomicznie trójdzielnej)

W ocenie funkcji komory systemowej o anatomii komory prawej stosuje się badanie rezonansu magnetycznego.

Leczenie

Bezwzględne wskazanie do leczenia operacyjnego stanowi stwierdzenie wad towarzyszących (najczęściej ubytku międzykomorowego czy zwężenia drogi wypływu z lewej komory). Rodzaj zabiegu zależy od szczegółowej anatomii wady. U dorosłych głównym wskazaniem do leczenia operacyjnego jest niedomykalność systemowej zastawki przedsionkowo-komorowej (trójdzielnej). Należy przeprowadzić leczenie operacyjne ciężkiej niedomykalności zastawki, zanim EF komory systemowej spadnie poniżej 45%. U chorych z blokiem przedsionkowo-komorowym III stopnia z objawami należy wszczepić kardiostymulator.

Burza mózgów

1. Jakie jest rozpoznanie podstawowe?
2. Jakie należy zaplanować badania?

Przypadek 5.
Chora 42-letnia z kołataniem serca.

Opis przypadku

42 – letnia chora zgłosiła się z powodu kołatania serca. W badaniu fizykalnym bez istotnych odchyleń od normy. W 24-godzinnym monitorowaniu EKG metodą Holter stwierdzono wstawki częstoskurczu nadkomorowego – do leczenia włączono beta-bloker uzyskując poprawę stanu klinicznego. W wykonanym badaniu echokardiograficznym stwierdzono prawidłową wielkość jam serca, projekcji przymostkowej w osi długiej uwidoczniono nieprawidłowy obraz zastawki mitralnej odpowiadający dwuujściowej zastawce mitralnej – funkcja zastawki prawidłowa. Chora została zakwalifikowana do dalszej obserwacji.

Podstawy teoretyczne

Dwuujściowa zastawka mitralna
Wprowadzenie

Dwuujściowa zastawka mitralna jest rzadką wrodzoną wadą serca charakteryzującą się obecnością pomostu z tkanki włóknistej, dzielącego ujście mitralne na dwa oddzielne otwory posiadające własne aparaty podzastawkowe. Zmienna może być liczba mięśni brodawkowatych. Płatki mogą być zbudowane prawidłowo, ale często stwierdza się ich rozszczep. U około 50% pacjentów z dwuujściową zastawką mitralną nie rejestruje się istotnych zaburzeń hemodynamicznych i anomalia wykrywana jest przypadkowo. W pozostałych przypadkach obserwuje się różnego stopnia niedomyślność /lub zwężenie zastawki. Chorzy wymagają systematycznej kontroli kardiologicznej.

Burza mózgów

1. Jakie jest rozpoznanie u chorej?

Bibliografia

1.Kubicka K, Kawalec W Wady wrodzone serca u młodocianych i dorosłych. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2008

2. Kubicka K, Kawalec W. Kardiologia dziecięca. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2003

3. Gatzoulis M, Webb GD, Daubeney PEF Diagnosis and management of agult congenital heart diseases. Elsevier 2009

4. Wytyczne Europejskie dotyczące leczenia dorosłych chorych z wrodzonymi wadami serca. Kardiologia Polska 2010; 68, supl. IX: 639–696

5. Rare Cardiovascular Diseases: From Classification to Clinical Examples". Podręcznik pod redakcją P. Podolca. Medycyna Praktyczna , Kraków 2013

VI.2.1.4. Anomalie tętnic wieńcowych.

Jakub Podolec

Czas trwania

1 x 45 min

Nabyte umiejętności

- student potrafi wymienić przykładu anomalii tętnic wieńcowych;
- student zna objawy i stany kliniczne mogące przebiegać jako skutek anomalii tętnic wieńcowych;
- student potrafi wymienić powikłania anomalii tętnic wieńcowych, w tym zna mechanizmy nagłego zatrzymania krążenia;
- student potrafi wskazać na zwiększone ryzyko nagłego zgonu sercowego w przypadku występowania anomalii tętnic wieńcowych;

Do przedstawionego przypadku przygotowano slajdy edukacyjne – załączone w wersji elektronicznej (Zestaw 2.1.4. Anomalie tętnic wieńcowych).

Wprowadzenie

- Anomalie tętnic wieńcowych występują u 5.6% pacjentów (Angelini i wsp.)
- Przecieki wieńcowo-przedsionkowe i komorowe stwierdza się w 0.2-2.1% angiografii (najwięcej w populacji japońskiej)
- Brak odpowiedniej klasyfikacji – większość wyników pochodzi z analiz przypadków klinicznych, opracowań badań obrazowych oraz pośmiertnych.
- Leczenie:

zazwyczaj chirurgiczne (46% - dzieci, 38% - dorośli)
zachowawcze (18% dzieci, 5% - dorośli)
przezskórne (rzadko)

- Obraz kliniczny: różnorodny
- Najczęstsze objwy: stenokardia i duszność = 71% (Said i wsp.)
- Ocena przecieku podczas cewnikowania prawostronnego
- Może dochodzić do wzrostu rzutu serca i przeciążenia objętościowego prawej komory serca
- Może dochodzić do objawu podkradania z tętnic wieńcowych – objawy jak w niedokrwieniu serca

Przypadek 1. Odejście prawej tętnicy wieńcowej od gałęzi okalającej.

Dane demograficzne

- Płeć: mężczyzna
- Wiek: 56
- Wywiad rodzinny: ujemny w kierunku chns
- Nadciśnienie tętnicze 2 st.

Historia choroby

Październik 2014 roku:

- Dotychczas nie leczony kardiologicznie
- pierwsza manifestacja choroby
- Ostry zawał mięśnia serca: STEMI ściany przednio-bocznej
- Nagłe zatrzymanie krążenia i reanimacja w warunkach przedszpitalnych
- Uraz głowy w okolicy łuku brwiowego

Badania dodatkowe

Tomografia komputerowa głowy:

- Stan po urazie
- Prawidłowy obraz mózgu i móżdżku
- Brak cech wynaczynienia krwi
- Układ komory nie uciśnięty, nieprzemieszczony, symetryczny
- Struktury kostne bez uchwytnych patologii

Badania laboratoryjne

- TnT: 6635, 4047, 1383 pg/ml
- CK/CK-MB: 2488/413, 295/39, 165/28 U/l
- Kreatynina = 1.0 mg/dl
- eGFR = > 60 ml/min/1.73m^2
- Glukoza = 140 mg/dl
- AST = 268 U/l
- ALT = 166 U/l
- CRP 65, 21
- HgB 13.0 g/dl

Echokardiografia przyłóżkowa

- łagodna niedomykalność zastawki mitralnej
- Przegroda międzykomorowa = 14 mm
- lewy przedsionek 38 mm, lewa komora 40/54 mm
- Aorta wstępująca = opuszka 38mm
- frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) 35-40 %
- Akineza koniuszka, hypokineza ściany przedniej

Koronarografia
Niedrożna gałąź międzykomorowa przednia lewej tętnicy wieńcowej i anomalia odejścia prawej tętnicy wieńcowej od gałęzi okalającej (schematy angiograficzne zawarto na slajdach – „Zestaw 2.1.4.Anomalie tętnic wieńcowych").

Podsumowanie
- 8 dni hospitalizacji
- IT 4 doby
- Wypis na oddział rehabilitacji
- Zapalenie płuc – antybiotykoterapia
- NYHA II
- Zaburzenia zachowania poreanimacyjne

Przypadek 2.
Wieńcowa przetoka tętniczo-żylna.

Dane demograficzne
- Płeć: mężczyzna
- Wiek: 44
- Wywiad rodzinny: Brat – zawał mięśnia serca w wieku 44 lat

Historia choroby
Listopad 2012: pierwszy kontakt z kardiologiem, pacjent dotychczas nie leczony, świeżo wykryty blok lewej odnogi pęczka Hisa

Ponadto w wywiadzie
Chirurgia ogólna: usunięcie krwiaka po mechanicznym urazie lewej kończyny dolnej

- Bez dolegliwości dotychczas
- Postępujące zmniejszenie tolerancji wysiłku

Czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca:

- Nadciśnienie tętnicze
- Otyłość

EKG – obraz elektrokardiograficzny przedstawiono na załączonych do przypadku slajdach („Zestaw 2.1.4.Anomalie tętnic wieńcowych").

Badania laboratoryjne
- INR = 1.00
- APTT 23.6 sec.
- Kreatynina = 94 umol/l
- eGFR = 75.2
- Glukoza = 5.1 mmol/l
- AST = 28 U/l
- ALT = 36 U/l
- Cholesterol całkowity = 6.41 mmol/l, LDL = 4.69 mmol/l, HDL = 1.31 mmol/l, TG = 1.83 mmol/l
- TSH = 0.530 uIU/mL
- NT-pro BNP = 364 pg/mL
- HgB 14.6 g/dl, HcT = 41.6 %, Plt = 208 10^{*3}/ul

Echokardiografia
- Umiarkowana niedomykalność zastawki mitralnej (st. II/III)
- powiększenie lewej komory (6.5/4.9cm),
- Przegroda m/komorowa = 11mm
- lewy przedsionek 4.5cm, prawa komora 2.8cm
- Podejrzenie skrzepliny w lewej komorze 3x2.5cm
- Aorta wstępująca = 38mm
- frakcja wyrzutowa lewej komory 48%

Badanie stress echo z dobutaminą
- Przed podaniem dobutaminy:

Hipokineza koniuszka i przegrody międzykomorowej

W EKG blok lewej odnogi pęczka Hisa
Po podaniu DB:
Poprawa kurczliwosci przegrody międzykomorowej i niewielka poprawa kurczliwości koniuszka lewej komory
niedomykalność zastawki mitralnej II/III st.
frakcja wyrzutowa lewej komory = 45%
EKG: rytm zatokowy, 45-50/min., obniżenie odcinka ST w V2-V6
ciśnienie tętnicze 190/110 mmHg,
Ból w klatce piersiowej: nieobecny

Wnioski
Dodatni wynik badania – wskazana diagnostyka inwazyjna

Wynik badania angio-CT
- Gałąź okalająca: poszerzona na całej długości – proksymalnie = 8 x 9 mm, dystalnie = 9 x 10 mm, oddaje dwie gałęzi marginalne. Łączy się dustalnie z zatoką wieńcową (przetoka tętniczo-żylna śr. ok. 25 mm przed ujściem do prawego przedsionka).
- Pień główny: szeroki, nie zmieniony miażdżcyowo
- Gałąź miedzykomorowa przednia: zakoniuszkowa, wraz z dwoma g. diagonalnymi bez przewężeń.
- Prawa tętnica wieńcowa – recesywna, bez przewężeń.

Wirtualne projekcje tętnic wieńcowych wygenerowane na podstawie obrazu otrzymanego w tomografii komputerowej zawarto na załączonych do przypadku slajdach („Zestaw 2.1.4.Anomalie tętnic wieńcowych").

Wyniki cewnikowania prawostronnego
Wyniki cewnikowania prawostronnego przedstawiono w tabeli VI.2.1.4.1.

Tabela VI.2.1.4.1. Wyniki cewnikowania pawostronnego.

Cewnikowanie prawego serca

pomiar	ciśnienie [mmHg]	saturacja [%]	parametr	wynik
Aorta	143/79/102	98,8	Rzut serca	4,7l/min
Prawy przedsionek	7/4/3	78,5	Index sercówy	2,15l/min/m2
Tętnica płucna	28/4/15	78,3	naczyniowy opór płucny	34,48 dynes*sec/cm5
Ciśnienie zaklinowania	14/19/12		systemowy opór płucny	1,660,38 dynes*sec/cm5
Żyła próżna górna	7/4/3	67,6	Qp/Qs	1,46:1
Żyła próżna dolna	8/4/5	71,5		

Leczenie farmakologiczne

- Aspirin 75mg
- Carvedilol 2 x 12.5 mg
- Ramipril 1 x 2.5 mg

Pytania

Czy pacjent jest kandydatem do leczenia chirurgicznego?
Jaki rodzaj leczenia chirurgicznego jest najlepszy:
- Zamknięcie przecieku?
- Zamknięcie przecieku i naprawa zastawki mitralnej?
lub
- Leczenie zachowawcze?
- Kiedy leczenie chirurgiczne?

Czy wskazane jest leczenie doustnymi lekami antykoagualcyjnymi?

Przypadek 3. Nieprawidłowe odejście lewej tętnicy wieńcowej z prawej zatoki wieńcowej.

Dane demograficzne i historia choroby

- Pacjentka lat 59
- dusznica bolesna stabilna
- Stan po przebytym zawale serca z uniesieniem odcinka ST leczonym pierwotną angioplastyką prawej tętnicy wieńcowej z implantacją stentu powlekanego lekiem antymitotycznym – 26.09.2014r.
- Hipercholesterolemia
- Cukrzyca typu 2
- Niedoczynność tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej
- Nadwaga
- Przewlekły nikotynizm
- Stan po cholecystektomii w wywiadzie

Koronarografia

Nieprawidłowe odejście lewej tętnicy z prawej zatoki wieńcowej – ALCA

Obraz angiograficzny do zawarto na załączonych do przypadku slajdach („Zestaw 2.1.4.Anomalie tętnic wieńcowych").

Badanie FFR (Fractional Flow Reserve):

- FFR dystalnego odcinka pnia/gałęzi okalającej: po podaniu adenozyny ic. FFR 0.96.
- FFR prawej tętnicy wieńcowej: po podaniu adenozyny ic. FFR 0.93.
- Wniosek: leczenie zachowawcze w ścisłej grupie obserwacyjnej

Leczenie farmakologiczne

- Clopidogrel 75 mg
- Acard 75 mg
- IPP 20 mg
- Sortis 40 mg
- Beto ZK 25 mg
- Tritace 2,5 mg
- Metformax 500 mg
- Euthyrox 75 ug codziennie za wyjątkiem poniedziałków i piątków
- Euthyrox 100 ug w poniedziałki i piątki

Podstawy teoretyczne dla przypadków 1-3

Wrodzone anomalie wieńcowe

- Nieprawidłowe odejście tętnicy wieńcowej:
– Lewej tętnicy od tętnicy płucnej (ALCAPA)
– Prawej tętnicy od tętnicy płucnej
– Lewej tętnicy z prawej zatoki wieńcowej (ALCA)
– Prawej tętnicy od lewej zatoki wieńcowej (ARCA)
- Przetoki tętnic wieńcowych
- Anomalia przebiegu tętnicy wieńcowej

Nagła śmierć sercowa u młodych sportowców

- Kardiomiopatia przerostowa – najczęściej

- Kardiomiopatia prawej komory – najczęściej we Włoszech
- Wrodzone anomalie tętnic wieńcowych odpowidają za ok. 20% tych przypadków I dotyczą 0.2% ludzi

ARCA – występuje częściej

ALCA – bardziej niebezpieczna

Anomalie odejścia tętnic wieńcowych od przeciwległych zatok wieńcowych, a śmierć sercowa:

- Rzadko wykrywane i rzadko brane pod uwagę w diagnostyce podczas życia
- Objawy przepowiadające – u ok 30% pacjentów
- Próba wysiłkowa rzadko dodatnia
- U dzieci zazwyczaj wykrywana podczas badania echokardiograficznego
- Echokardiografia przezprzełykowa lub rezonans magnetyczny serca jeżeli w echo brak możliwości diagnorstycznych

Anomalie odejścia tętnic wieńcowych – przyczyny zgonów

- Ostry kąt odejścia tętnicy wieńcowej
- Zatkanie tętnicy poprzez nagłe odcięcie dopływu w ostium tętnicy
- Ucisk na nieprawidłowo przebiegającą tętnicę pomiędzy aortą i tętnicą płucną podczas wysiłku
- Skurcz nieprawidłowej tętnicy wieńcowej, prawdopodobnie spowodowany przez uszkodzenie śródbłonka tętnicy
- 30 pacjentów z nieprawdiłowym odejściem tętnic wieńcowych od przeciwległej zatoki:
  - 12 zmarło nagle
  - 18 zmarło z innych powodów
- Osoby umierające nagle podczas wysiłku zazwyczaj wielokrotnie wykonywały podobny wysiłek bez objawów
- Brak zależności w:
  - Wielkości ostium tętnic
  - Kącie odejścia tętnic
  - Długości odcinka przebiegającego śródściennie

Przyczyny nagłych zgonów u młodych sportowców - wyniki badania [1]

- 27 nagłych śmierci sercowych u młodych sportowców
- ALCA (n = 23) ARCA (n = 4)
- Zmarli podczas (n = 25) lub zaraz po (n = 2) intensywnym wysiłku
- 15 sportowców (55%) nie miało objawów klinicznych przed zdarzeniem
- objawy:
  - wystątiły w 10 przypadkach na 27
  - Omdlenia – 4
  - Ból w klatce piersiowej – 5
  - Wszystkie badania układu krążenia były w normie

(wszystkie obajawy wystąpiły 3 do 24 miesięcy przed śmiercią)

Wnioski:

- Stwierdzenie niedokrwienia w standardowej próbie wysiłkowej jest mało prawdopodobne u tych pacjentów
- Objawy przepowiadające – rzadko występują przed śmiercią
- Wywiad omdleń wysiłkowych lub dolegliwości bólowych w klatce piersiowej wymaga wykluczenia anomalii wieńcowych

Mechanizmy nagłego zatrzymania krążenia

- W większości przypadków: przebieg tętnicy pomiędzy aortą i tętnicą płucną lub drogą wypływu prawej komory.
- Podczas wysiłku fizycznego może dojść do uciśnięcia tętnicy lub jej ugięcia = niedokrwienie.

Klasyfikację wariancji ujścia tętnic wieńcowych zawarto na załączonych do przypadku slajdach („Zestaw 2.1.4.Anomalie tętnic wieńcowych").

Leczenie

- Brak kontrowersji w przypadku pacjentów objawowych z ALCA lub ARCA:
  - omdlenia, stenokardia, komorowe zaburzenia rytmu serca, NZK, bez względu na wiek pacjenta.

W przypadku brak objawów: trudna decyzja!

- Leczenie chirurgiczne powinno zostać rozważone u pacjentów:
  - poniżej 30-35 r.ż.
  - z ALCA
  - objawowi i ewidencją niedokrwienia miokardium
  - 35 rż. – leczenie chirurgiczne nie jest zalecane!
  - Pacjenci i ich rodziny powinny być poinformowane o kontrowersjach leczenia chirurgicznego oraz ryzyku i korzyściach takich decyzji

Leczenie chirurgiczne anomalii wieńcowych:

Operacja pomostowania aortalno-wieńćowego (CABG) – wczesna dysfunkcja graftu z powodu konkurencji napływu.

Inne techniki chirurgiczne:

- Re-implantacja tętnicy do odpowiedniej zatoki
- Przełożenie tętnicy płucnej w celu zmniejszenia ryzyka ucisku ściany tętnicy wieńcowej
- Najczęściej stosowaną i najskuteczniejszą techniką jest odkrycie („unroofing") segmentu tętnicy wieńcowej przebiegającego śródściennie

Piśmiennictwo

1. Basso et al. J Am Coll Cardiol. 2000;35:1493-501.

VI.2.1.5. Choroby krążenia płucnego.

Grzegorz Kopeć, Marcin Waligóra, Jakub Stępniewski, Anna Tyrka

Czas trwania:

3 x 45 min

Nabyte umiejętności

Po zakończeniu zajęć student powinien umieć:

- zdefiniować nadciśnienie płucne
- omówić zasady diagnostyki nadciśnienia płucnego
- wymienić leki stosowane w nadciśnieniu płucnym
- odróżniać poszczególne grupy nadciśnienia płucnego
- rozumieć zastosowanie testu reaktywności tętnic płucnych
- znać podstawowe objawy nadciśnienia płucnego
- znać obraz echokardiograficzny nadciśnienia płucnego
- znać sposoby obrazowania tętnic płucnych
- wymienić sposoby leczenia interwencyjnego przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego
- znać czynniki ryzyka zatorowości płucnej
- znać sposoby postępowania u pacjenta z zatorowością płucną
- rozumieć znaczenie leczenia przeciwkrzepliwego u pacjenta po zatorowości płucnej

Sposób prowadzenia zajęć

pytania, które pozwalają studentom przejść do kolejnych kroków diagnostycznych. Student przed przyjściem na zajęcia powinien przeczytać rozdział w obowiązującym podręczniku chorób wewnętrznych na temat nadciśnienia płucnego oraz zatorowości płucnej.

Ponadto zachęcamy do używania różnych technik dydaktycznych w ramach prezentowania przypadku, w tym zastosowanie Problem Based Learning (PBL) – przykładowe poprowadzenie lekcji wraz z omówieniem umieszczono przy trzecim przypadku.

Do przedstawionych przypadków przygotowano slajdy edukacyjne zawierające prezentację omawianych przypadków. Pliki załączono w wersji elektronicznej („Zestaw 2.1.5. Choroby krążenia płucnego" – zestaw składa się z trzech części).

Lista przypadków

1. Kiedy leki hipotensyjne mogą być przydatne u chorego z niedociśnieniem?
2. Policjant 41-letni z postępującą dusznością.
3. Kobieta 23-letnia, która nie chciała zajść w ciążę

Przypadek 1. Kiedy leki hipotensyjne mogą być przydatne u chorego z niedociśnieniem?

Do przypadku przygotowano slajdy multimedialne zawierające omówienie przypadku wraz z obrazami badań diagnostycznych („Zestaw 2.1.5. Choroby krążenia płucnego cz.1").

OPIS PRZYPADKU - CZĘŚĆ 1

Pacjentka lat 29, dotychczas zdrowa, z zawodu sprzedawca, mama 3 letniej dziewczynki została skierowana do centrum nadciśnienia płucnego ze szpitala rejonowego z powodu szybko postępującej duszności i nawracających epizodów omdlenia.

Objawy rozpoczęły się 2 miesiące wcześniej i stopniowo narastały. W chwili przyjęcia do szpitala pacjentka była w klasie czynnościowej IV. W badaniu duszność spoczynkowa, osłuchowo nad polami płucnymi szmer pęcherzykowy symetryczny, częstość oddechów 20/min. Saturacja tętnicza mierzona pulsoksymetrem 95%, rytm serca regularny 85/min, wzmocnienie drugiego tonu nad zastawką tętnicy płucnej, ciśnienie tętnicze 90/60 mmHg, bez sinicy, bez obrzęków obwodowych. W pierwszym dniu hospitalizacji u chorej wystąpiło omdlenie. Po odzyskaniu przytomności hipotensja - ciśnienie około 70/40 mmHg.

Z uwagi na hipotensję do leczenia włączono ciągły wlew dobutaminy. Po stabilizacji hemodynamicznej, na wlewie dobutaminy, przeprowadzono dalsze testy diagnostyczne.

PYTANIA - CZĘŚĆ 1

Dlaczego chora ma duszność?
Dlaczego u chorej występują omdlenia?

SPOSÓB PROWADZENIA ZAJĘĆ - CZĘŚĆ 1

Prowadzący po przedstawieniu podstawowych danych z badania podmiotowego i przedmiotowego pyta studentów o możliwe przyczyny duszności i omdleń. Prowadzący zachęca do wymienienia możliwie wyczerpującej liczby potencjalnych przyczyn

a następnie dyskutuje ich prawdopodobieństwo w odniesieniu do sytuacji klinicznej. Studenci są też poproszeni o przedstawienie klasyfikacji duszności wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO),którą zawarto w tabeli VI.2.1.5.1.

Oczekuje się że studenci wymienią następujące przyczyny duszności i omdleń.

Przyczyny duszności:

- duszność uwarunkowana głodem tlenowym tkanek: hipoksemia, zmniejszenie pojemności minutowej serca, niedokrwistość, utrudnione wiązanie się hemoglobiny z tlenem w przebiegu zatruć tlenkiem węgla lub substancjami powodującymi methemoglobinemię, niedostateczna zawartość tlenu w powietrzu oddechowym,
- duszność bez głodu tlenowego tkanek: toksyny/leki pobudzające ośrodek oddechowy, nerwica, zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, choroby ośrodkowego układu nerwowego (nowotwory, stany zapalne, zmiany naczyń mózgowych)

Przyczyny omdleń:

- odruchowe: odruch wazowagalny, omdlenia sytuacyjne, nadwrażliwość zatoki szyjnej,
- omdlenia w przebiegu hipotonii ortostatycznej
- omdlenia kardiogenne: wywołane arytmią serca, wywołane chorobą organiczną serc zmniejszającą rzut serca

Tabela VI.2.1.5.1. Klasyfikacja duszności wg WHO

Klasa WHO	Definicja
I	Chorzy bez ograniczeń aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie powoduje (nadmiernej) duszności ani zmęczenia, bólu w klatce piersiowej ani stanu przedomdleniowego.
II	Chorzy z niewielkim ograniczenie aktywności fizycznej. Bez dolegliwości w spoczynku. Zwykła aktywność fizyczna powoduje (nieproporcjonalną) duszność lub zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy.
III	Chorzy ze znacznym ograniczeniem aktywności fizycznej. Bez dolegliwości w spoczynku. Aktywność mniejsza od zwykłej powoduje duszność, zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy.
IV	Chorzy niezdolny do podejmowania jakiejkolwiek aktywności fizycznej bez pojawienia się objawów. Duszność i/lub zmęczenie mogą występować już w spoczynku. Wszelka aktywność fizyczna nasila objawy.

OPIS PRZYPADKU - CZĘŚĆ 2

Badania dodatkowe EKG:

Opis - rytm zatokowy ok. 100/min, oś serca nieodchylona, zespół qR w odprowadzeniu V1, niepełny blok prawej odnogi pęczka Hissa, ujemne załamki T w odprowadzeniach przedsercowych. Zapis elektrokardiogramu dostępny na slajdach.

PYTANIA - CZĘŚĆ 2

Jakie nieprawidłowości obecne są w zapisie EKG?

SPOSÓB PROWADZENIA ZAJĘĆ - CZĘŚĆ 2

Nauczyciel prosi studentów o opis w formie pisemnej przedstawionego na slajdzie badania EKG. Czas przeznaczony na opis wynosi 5 min. Następnie studenci opisują na głos zapis EKG. Opis jest korygowany przez nauczyciela.

OPIS PRZYPADKU - CZĘŚĆ 3

Wyniki badań laboratoryjnych przedstawiono na załączonych slajdach.

W badaniach laboratoryjnych uwagę zwracają wysoki poziom N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B, dimeru D, transaminaz wątrobowych oraz gamma glutamylotransferazy.

PYTANIA - CZĘŚĆ 3

Jakie mogą być przyczyny zwiększonego poziomu N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B, dimeru D (NT-ptoBNP)?

SPOSÓB PROWADZENIA ZAJĘĆ - CZĘŚĆ 3

Prowadzący po przedstawieniu wyników badań laboratoryjnych pyta studentów o możliwe przyczyny obserwowanych nieprawidłowości. Prowadzący zachęca do wymienienia możliwie wyczerpującej liczby potencjalnych przyczyn a następnie dyskutuje ich prawdopodobieństwo w odniesieniu do sytuacji klinicznej.

Przyczyny zwiększonego stężenia NT-proBNP:

- niewydolność serca skurczowa lub rozkurczowa
- zawał serca
- nadciśnienie tętnicze
- zatorowość płucna
- nadcisnienie płucne
- nadczynność tarczycy
- zespół Cushinga
- hiperaldosteronizm pierwotny
- marskość wątroby z wodobrzuszem
- niewydolność nerek
- krwotok podpajęczynówkowy

Przyczyny zwiększonego stężenia dimeru D:

- żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
- zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego DIC
- ostry zespół wieńcowy
- reakcja zapalna
- niektóre nowotwory złośliwe, np. rak jajnika

OPIS PRZYPADKU CZĘŚĆ 4.

Echokardiogram - obraz badania echokardiograficznego przedstawiono na załączonych do przypadku slajdach

W badaniu echokardiograficznym stwierdzono typowe objawy prekapilarnego nadciśnienia płucnego - przedstawiono w tabeli VI.2.1.5.2.:

Tabela VI.2.1.5.2. Wyniki badania echokardiograficznego wskazujące na nadciśnienie płucne.

Średnica drogi wypływu z prawej komory - proks. [mm]	34
TAPSE [mm]	14
Powierzchnia prawego przedsionka [cm^2]	24
Średnica pnia płucnego [mm]	42
Ciśnienie skurczowe w prawej komorze [mmHg]	88
Płyn w osierdziu	Obecny

PYTANIA - CZĘŚĆ 4.1

Co można zobaczyć w badaniu echokardiograficznym i co wyróżnia przedstawiony echokardiograficzny obraz serca?

SPOSÓB PROWADZENIA ZAJĘĆ - CZĘŚĆ 4.1

Prowadzący omawia ze studentami zastosowanie badania echokardiograficznego. Pyta o możliwe do uzyskania informacje w tym badaniu. Następnie przedstawia ryciny z obrazami uzyskanymi w badaniu echokardiograficznym, przedstawia uzyskane z pomiarów wartości i dyskutuje ze studentami na temat widocznych nieprawidłowości.

Studenci powinni zidentyfikować:

- powiększone jamy prawego serca dominujące nad jamami lewego serca
- niedomykalność zastawki trójdzielnej
- poszerzony pień płucny

Studenci powinni poznać zasadę szacowania ciśnienie skurczowego w prawej komorze na podstawie pomiaru prędkości fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną.

PYTANIA - CZĘŚĆ 4.2

Jakie mogą być przyczyny nadciśnienie płucnego?

SPOSÓB PROWADZENIA ZAJĘĆ - CZĘŚĆ 4.2

Prowadzący zajęcia pyta studentów o możliwe przyczyny nadciśnienia płucnego - „burza mózgów".

Następnie przedstawia aktualną klasyfikację nadciśnienia płucnego opartą o etiologię tej choroby (tabela znajduje się na załączonych slajdach w prezentacji „Zestaw 2.1.5. Choroby krążenia płucnego cz.1").

OPIS PRZYPADKU - CZĘŚĆ 5.

Wykonano następujące badania dodatkowe celem oceny przyczyny nadciśnienia płucnego:

- anty HIV,
- badania czynnościowe płuc
- scyntygrafię perfuzyjną płuc
- USG jamy brzusznej i badania laboratoryjne oceniające czynność wątroby wątroby.
- badania laboratoryjne i badanie fizykalne w kierunku chorób tkanki łącznej
- badanie echokardiograficzne z kontrastem w kierunku wady wrodzonej serca.

Wyniki badań przemawiały przeciwko wtórnej przyczynie nadciśnienia płucnego i za rozpoznaniem idiopatycznego nadciśnienia płucnego. Wykonano cewnikowanie serca, na podstawie którego

rozpoznano idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne. Wyniki cewnikowania przedstawiono w tabeli VI.2.1.5.3.

Tabela VI.2.1.5.3. Wyniki cewnikowania prawostronnego serca.

Ciśnienie w tętnicy płucnej skurczowe/średnie/ rozkurczowe [mmHg]	72/49/38
Średnie ciśnienie w prawym przedsionku [mmHg]	1
Wskaźnik serca [l/min/m^2]	2.1
Średnie ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej [mmHg]	10
Naczyniowy opór płucny [WU]	10.2
Naczyniowy opór systemowy [WU]	25.9
Saturacja tlenowa w tętnicy płucnej [%]	66
Ciśnienie systemowe skurczowe/średnie/ rozkurczowe [mmHg]	120/97/85

PYTANIA - CZĘŚĆ 5

Przed pokazaniem wyników wyżej wymienionych badań prowadzący zadaje pytanie: W badaniu echokardiograficznym stwierdzono cechy nadciśnienia płucnego. Jakie dalsze badania należy wykonać u chorej?

SPOSÓB PROWADZENIA ZAJĘĆ - CZĘŚĆ 5

Prowadzący pyta studentów o to jakie badania pozwolą:

- potwierdzić rozpoznanie nadciśnienia płucnego: cewnikowanie prawostronne,
- określić jego przyczynę: badania laboratoryjne (HIV, enzymy wątrobowe, przeciwciałą przeciwcytoplazmatyczne, przeciwciała przeciwko podwójnej nici DNA), USG brzucha, scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna płuc, bodypletyzmografia, tomografia komputerowa klatki piersiowej wysokiej rozdzielczości, powtórna analiza badania przedmiotowego i podmiotowego,

Podsumowaniem jest analiza algorytmu diagnostycznego.

Prowadzący analizuje ze studentami wynik cewnikowania serca zwracając uwagę na definicję nadciśnienia płucnego, która opiera się na wyniku pomiarów inwazyjnych.

Dodatkowo prowadzący przedstawia obrazy otrzymane w badaniu rezonansu magnetycznego, który obecnie stanowi złoty standard w obrazowaniu prawej komory serca zwłaszcza w aspekcie pomiarów jej masy i objętości.

OPIS PRZYPADKU - CZĘŚĆ 6

W czasie cewnikowana prawostronnego u chorej wykonano test reaktywności tętnic płucnych polegający na inhalacji tlenku azotu w dawce 20 ppm przez 5 minut. Uzyskano istotne zmniejszenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (o >10 mmHg i do <40 mmHg) przy zachowanym rzucie serca w związku z czym postawiono rozpoznanie idiopatycznego nadciśnienia płucnego z dodatnim testem reaktywności tętnic płucnych. Wynik testu reaktywności w załączeniu.

Mimo konieczności ciągłego wlewu dobutaminy z uwagi na niskie wartości ciśnienia tętniczego podjęto decyzję o leczeniu chorej amlodypiną w dawce 2,5 mg. Stan kliniczny chorej stopniowo się poprawiał, po dwóch dniach możliwe było odstawienie dobutaminy. Przy wypisie pacjentka była w klasie czynnościowej II, w teście 6 minutowego marszu pokonywała 370 m. Zalecono stosowanie amlodypiny w dawce 20 mg i wizytę w poradni nadciśnienia płucnego za 3 miesiące, wówczas z uwagi na dobrą tolerancję zwiększono dawkę leku do 40 mg na dobę. Po 12 miesiącach obserwacji pacjentka była bezobjawowa (klasa czynnościowa I wg WHO), pokonywała dystans 490 m w teście 6 minutowego marszu; omdlenia nie powtarzały się.

PYTANIA - CZĘŚĆ 6

Czy na podstawie przeprowadzonych badań możliwe jest podjęcie decyzji co do sposobu leczenia nadciśnienia płucnego?

SPOSÓB PROWADZENIA ZAJĘĆ 6

Prowadzący powinien zwrócić uwagę studentom, że u pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym cewnikowanie prawostronne należy uzupełnić testem reaktywności tętnic płucnych. Pacjenci z dodatnim wynikiem testu mają stosunkowo dobre rokowanie i zwykle dobrze odpowiadają na leczenie blokerami kanału wapniowego. Pacjenci z ujemnym wynikiem testu mają złe rokowanie i powinni być leczeni lekami swoistymi dla nadciśnienia płucnego. Na podsumowanie prowadzący omawia algorytm terapeutyczny idiopatycznego nadciśnienia płucnego .

Następnie prowadzący omawia dalszy sposób leczenia chorej podkreślając niestandardowe podejście do terapii. Na końcu przedstawiane są wyniki 3 miesięcznej obserwacji pacjentki.

PODSTAWY TEORETYCZNE

I.1. DEFINICJA I KLASYFIKACJA NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO

Nadciśnienie płucne (PH, ang. pulmonary hypertension) to nieprawidłowy wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej, który może wystąpić w przebiegu różnych chorób serca, płuc oraz naczyń płucnych. Rozpoznaje się je, gdy średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP, ang. mean pulmonary artery pressure) jest równe lub przekracza 25 mmHg w spoczynku, w bezpośrednim pomiarze hemodynamicznym [1].

Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH, ang. Pulmonary arterial hypertension) jest to wzrost średniego ciśnienia w tętnicy płucnej ≥ 25mmHg w spoczynku oraz naczyniowego oporu płucnego (PVR, ang. pulmonary vascular resistance) powyżej 3 jednostek Wooda mierzonych w cewnikowaniu prawostronnym serca (RHC, ang. right heart catheterization) (5th World Syposium on Pulmonary Hypertension, Nicea 2013).

Klasyfikacja nadciśnienia płucnego przyjęta w Evian (1998), zmodyfikowana w Wenecji (2003), Dana Point (2008) a następnie w Nicei (2013) [2] wyróżniają 5 głównych grup klinicznych nadciśnienia płucnego:

1) tętnicze nadciśnienie płucne (PAH) – pulmonary arterial hypertension),
1') choroba zarostowa żył płucnych i/lub hemangiomatoza włośniczek płucnych,
1'') przetrwałe nadciśnienie płucne noworodków,
2) nadciśnienie płucne spowodowane chorobą lewej części serca,
3) nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksemii,
4) przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne,
5) nadciśnienie płucne o niewyjaśnionym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie.

Szczegółową klasyfikację kliniczną nadciśnienia płucnego przedstawiono w Tabeli VI.2.1.5.4.

Tabela VI.2.1.5.4.. Klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego (Nicea 2013).

1. Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH)
- 1.1. Idiopatyczne
- 1.2. Dziedziczone
  - 1.2.1. BMPR2
  - 1.2.2. ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
  - 1.2.3. Bez znanej przyczyny
- 1.3. Wywołane przez leki lub toksyny
- 1.4. W przebiegu wybranych chorób:
  - 1.4.1. Choroby tkanki łącznej
  - 1.4.2. Zakażenie HIV
  - 1.4.3. Nadciśnienie wrotne
  - 1.4.4. Wady wrodzone serca
  - 1.4.5. Schistosomatoza

1' Choroba zarostowa żył płucnych i/lub hemangiomatoza włośniczek płucnych
1'' Przetrwałe nadciśnienie płucne noworodków

2. Nadciśnienie płucne spowodowane chorobą lewej części serca
- 2.1. Zaburzenia czynności skurczowej
- 2.2. Zaburzenia czynności rozkurczowej
- 2.3. Wady zastawkowe
- 2.4. Wrodzone/nabyte zwężenie drogi napływu/odpływu lewej komory oraz wrodzone kardiomiopatie

3. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji
- 3.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc
- 3.2. Śródmiąższowa choroba płuc
- 3.3. Inne choroby płuc z mieszanymi zmianami restrykcyjnymi i obturacyjnymi
- 3.4. Zaburzenia oddychania w czasie snu
- 3.5. Zaburzenia wentylacji pęcherzykowej
- 3.6. Przewlekła ekspozycja na duże wysokości
- 3.7. Wady rozwojowe

4. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH)

5. Nadciśnienie płucne o niewyjaśnionym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie
- 5.1. Choroby układu krwiotwórczego: przewlekła anemia hemolityczna, choroby rozrostowe szpiku, splenektomia
- 5.2. Choroby układowe: sarkoidoza, histiocytoza płucna, limfangioleiomiomatoza
- 5.3. Zaburzenia metaboliczne: choroba spichrzania glikogenu, choroba Gauchera, choroby tarczycy
- 5.4. Obturacja przez guz, włókniejące zapalenie śródpiersia, przewlekła niewydolność nerek, segmentalne nadciśnienie płucne

BMPR – receptor typu II morfogenetycznego białka kości; CAV1-kaweolina 1, ENG – endoglina, HIV – ludzki wirus nabytego niedoboru odporności, PAH – tętnicze nadciśnienie płucne

Na podstawie wartości ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej (PAWP, ang. pulmonary artery wedge pressure) wyróżniono dwie grupy hemodynamiczne nadciśnienia płucnego: przedwłośniczkowe i pozawłośniczkowe. Przedwłośniczkowe nadciśnienie płucne obejmuje grupy 1,3,4,5 według klasyfikacji nicejskiej, natomiast pozawłośniczkowe nadciśnienie płucne (zwane także postkapilarnym lub „żylnym") obejmuje grupę 2 według klasyfikacji nicejskiej.

I.2. EPIDEMIOLOGIA NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO

Częstość występowania PH w populacji dorosłych szacuje się na 0,3%. W ostatnim retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Strange i in. wykazali, że najczęstszą przyczyną nadciśnienia płucnego są choroby lewego serca (250/100 000 populacji), następnie choroby układu oddechowego (37/100 000 populacji), tętnicze nadciśnienie płucne (15/100 000 populacji) i idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne (4.8/100 000 populacji) [3]. PAH jest rzadką chorobą. Rejestry pochodzące z ośrodków referencyjnych nadciśnienia płucnego szacują częstość występowania PAH na 15 przypadków na milion i zapadalność na 2,4 przypadków na milion mieszkańców na rok [4].

Na III Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Białymstoku (8-9 listopad 2013r) przedstawiono, iż w Polsce na dzień 1 listopada 2013r było 571 (chorobowość 15/mln) dorosłych chorych oraz 113 (chorobowość 15,8/mln) dzieci z rozpoznanym tętniczym nadciśnieniem płucnym. W 2012r u 110 pacjentów >18 roku życia de novo rozpoznano tętnicze nadciśnienie płucne. Zapadalność na ta chorobę w Polsce szacuje się na 2,8/mln/rok.

I.3. ROKOWANIE W NADCIŚNIENIU PŁUCNYM

Nadciśnienie płucne związane jest ze złym rokowaniem. Średnie przeżycie pacjentów z różnymi typami PH w badaniu obserwacyjnym Strange i in., w którym udział wzięło ponad 900 pacjentów z PH, w wieku 75 ± 15 lat wynosiło 4,3 ± 0,1 lat. Średni czas przeżycia był podobny u pacjentów z PH spowodowanym chorobą lewej części serca (4,2 lat) oraz z PH w przebiegu chorób układu oddechowego (4,1 lat). Nieco lepsze rokowanie było w grupie pacjentów z PAH (około 5 lat), jednak grupa ta była o 10 lat młodsza niż pozostałe. Dodatkowo, wszyscy pacjenci z PAH otrzymywali terapię celowaną [3]. Według rejestru NIH (ang. National Institutes of Health) przeprowadzonego w 32 ośrodkach w USA w latach 1981-1988, przed wprowadzeniem swoistego leczenia PAH, średnia długość życia pacjentów z IPAH wynosiła 2,8 lat od chwili rozpoznania [5]. Wyniki zmieniły się znacznie w przeciągu ostatnich trzech dziesięcioleci, na skutek wprowadzenie nowych leków oraz lepszej opieki nad chorymi. Według nowych rejestrów, prowadzonych po 2001r tj. po zatwierdzeniu w Stanach Zjednoczonych pierwszego doustnego leku swoistego dla PAH - bosentanu czas życia pacjentów z PAH uległ znacznemu wydłużeniu. Według rejestru REVEAL (ang. Registry to Evaluate Early And Long-term PAH Disease Management) 1-, 3-, 5- i 7- letnie przeżycie pacjentów z PAH wynosiło, od rozpoznania, odpowiednio 85%, 68%, 57% i 49%. Najwyższe 7-letnie przeżycie było w grupie pacjentów z nadciśnieniem płucnym związanym z wrodzoną wadą serca (67%), a najniższe u pacjentów z nadciśnieniem płucnym związanym z chorobą tkanki łącznej (35%) i nadciśnieniem wrotnym (29%). U pacjentów z IPAH, PAH związanym z zakażeniem wirusem HIV , rodzinnym PAH i innymi formami PAH, 7-letnie współczynniki przeżycia były podobne, odpowiednio 56,5%, 63,8%, 50,5%, 47% [6]. Szacuje się, że średni czas przeżycia wzrósł z 2,8 lat w erze leczenia konwencjonalnego do 9 lat w erze leczenia swoistego PAH. Jednak biorąc pod uwagę stosunkowo młody wiek pacjentów z PAH, rokowanie jest wciąż złe.

I.4. ETIOPATOGENEZA NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO

Zmiany chorobowe w naczyniach krążenia płucnego, niezależnie od etiologii, prowadzą do zwiększenia płucnego oporu naczyniowego (PVR, ang. pulmonary vascular resistance). Wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej jest mechanizmem kompensacyjnym pozwalającym na utrzymanie przepływu płucnego. Odpowiedzią prawej komory serca na wzrost obciążenia następczego jest powiększenie jej jamy oraz przerost ściany. Z czasem dochodzi do rozwoju prawokomorowej niewydolności serca [7].

Główną przyczyną zwiększenia PVR jest zmniejszenie przekroju poprzecznego małych tętnic płucnych (tętnic oporowych) na skutek ich skurczu, proliferacji mięśni gładkich i komórek śródbłonka oraz zakrzepicy w świetle naczyń. Opisane zmiany sugerują wystąpienie zaburzenia równowagi pomiędzy czynnikami:

- naczyniokurczącymi i naczyniorozszerzającymi,
- o działaniu mitogennym i inhibitorami wzrostu,
- prozakrzepowym i przeciwzakrzepowym

To zaburzenie hemostazy przypisuje się dysfunkcji lub uszkodzeniu śródbłonka [8].

Do czynników ryzyka rozwoju tętniczego nadciśnienia płucnego należą:

- leki/toksyny: np. amfetamina, metamfetamina, kokaina, selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, chemioterapeutyki, amnioreks, benfluoreks , toksyczny olej rzepakowy, dziurawiec (ziele), L-tryptofan, fenylopropanolamina, pergol , 9,5% przypadków PAH, wywołane jest stosowanie środków odchudzających (French PAH Registry)
- wybrane choroby choroby tkanki łącznej, 15,3% przypadków PAH (French PAH Registry)
- zakażenie HIV, 6,2% przypadków PAH (French PAH Registry)
- wady wrodzone serca, 11,3% przypadków PAH (French PAH Registry)
- nadciśnienie wrotne, 10,4% przypadków PAH (French PAH Registry)

W rejestrze francuskim 39,2% przypadków pacjentów miało idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne, 3,9% pacjentów miało PAH w wywiadzie rodzinnym (tzw. rodzinne nadciśnienie płucne). W grupie chorych z rodzinną postacią PAH, w co najmniej 70% przypadków wykrywa się mutacje w zakresie genu receptora typu 2 morfogenetycznego białka kości (BMPR-2), kodującego receptor dla transformującego czynnika wzrostu β (TGF-β). Dziedziczone PAH może być również związane z mutacją genu receptoropodobnej kinazy aktywiny typu 1 oraz genu endogliny [4].

PH spowodowane chorobą lewej części serca może mieć do 60% chorych z ciężką dysfunkcja skurczową lewej komory i do 70% z izolowaną dysfunkcją rozkurczową. Nadciśnienie płucne stwierdza się u znacznej większości chorych z ciężką objawową wadą zastawki dwudzielnej i u 65% pacjentów z objawową stenozą aortalną [1]. Ciśnienie w tętnicy płucnej początkowo wzrasta proporcjonalnie do podwyższania się ciśnienie w żyłach płucnych. Większy wzrost ciśnienia żylnego prowadzi do czynnego

skurczu tętniczek płucnych i przerostu ich błony środkowej prawdopodobnie wskutek nadmiaru endoteliny i nieprawidłowej czynności śródbłonka [9].

Nadciśnienie płucne związane z hipoksją pęcherzykową jest wynikiem fizjologicznej reakcji skurczowej tętniczek płucnych w okolicy pęcherzyków płucnych wypełnionych powietrzem o obniżonym ciśnieniu parcjalnym tlenu. W przypadku przewlekłej, uogólnionej hipowentylacji pęcherzykowej reakcja ta prowadzi nie tylko do skurczu ale również do przerostu mięśni ściany tętniczek i zwiększenia oporu naczyń płucnych [9]. W zaawansowanej przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc nadciśnienie płucne występuje z częstością > 50%, w przebiegu chorób śródmiąższowych płuc z częstością 32 do 39%. Włóknienie płuc a częściowo także rozedma prowadzą dodatkowo do mechanicznego zmniejszenia liczby drożnych naczyń, w związku z tym cechują się częstszym występowaniem PH [1].

Cechą zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego jest mechaniczne zamknięcie części łożyska płucnego przez zorganizowane skrzepliny. Postuluje się że najczęściej zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne jest powikłaniem ostrej zatorowości płucnej, po której nie nastąpiła pełna rekanalizacja tętnic płucnych. Stopniowa progresja choroby może zależeć od kolejnych epizodów nawracającej zatorowości płucnej, miejscowego tworzenia skrzeplin lub przerostu drożnych tętniczek wywołanym zwiększonym przepływem krwi [9]. Częstość występowania przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego po ostrej zatorowości płucnej wynosi 0,5–2%. Stwierdza się je też z częstością do 50% u osób, które nie przebyły klinicznie jawnego epizodu ostrej zatorowości płucnej oraz nie mają cech zakrzepicy żył głębokich [1].

I.5. OBJAWY I PRZEBIEG CHOROBY

Nadciśnienie płucne ma charakter postępujący, dominującymi objawami są: stopniowe ograniczenie tolerancji wysiłku, duszność oraz męczliwość. Z czasem dołączają się objawy i powikłania prawokomorowej niewydolności serca, takie jak obrzęki kończyn, powiększenie wątroby, marskość zastoinowa, przesięki do jamy opłucnej i worka osierdziowego, wodobrzusze, brak apetytu i wyniszczenie, w zaawansowanych przypadkach również ból dławicowy i zasłabnięcia. Obecne też są objawy choroby podstawowej.

I.6. REAKTYWNE I NIEREAKTYWNE IDIOPATYCZNE TĘTNICZE NADCIŚNIENIE PŁUCNE

Test reaktywności tętnic płucnych wykonywany jest u pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym w celu identyfikacji chorych, którzy dobrze odpowiedzą na długotrwałe leczenie z blokerami kanału wapniowego [1,10-11]. Wynik testu determinuje wybór leczenia i przewiduje przeżycia pacjenta [10,11]. W aktualnych wytycznych nadciśnienia płucnego [1,2] test reaktywności tętnic płucnych zaleca się u wszystkich chorych z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym, ale leczenie blokerami kanału wapniowego jest zalecane tylko u chorych w klasie czynnościowej I-III wg WHO. Brak jest wytycznych postępowania w przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem testu reaktywności tętnic płucnych będących w klasie czynnościowej IV wg WHO lub którzy są niestabilni hemodynamicznie.

Powyższy przypadek sugeruje, że u pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym z dodatnim testem reaktywności tętnic płucnych należy podjąć próbę terapii blokerami kanału wapniowego nawet gdy stabilizacja hemodynamiczna jest zależna od wsparcia inotropowego. Leczenie powinno być ściśle monitorowane. W przypadku niepowodzenia należy rozpocząć odstawić blokery kanału wapniowego i rozpocząć leczenie prostacyklinami podawanymi parenteralnie [1,12-13].

Piśmiennictwo:

1. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2009; 30:2493-537.
2. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton Ch, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Kumar RK, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. JACC 2013; 62: 25,34-41.
3. Strange G, Playford D, Stewart S, et al. Pulmonary hypertension: Prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort. Heart 2012; 98(24): 1805–181.
4. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: Results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 173(9): 1023–1030.
5. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. Ann Intern Med. 1991; 115(5): 343–349.
6. Benza RL, Miller DP, Barst RJ et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL registry. Chest. 2012; 142(2): 448–456.
7. Szczeklik A, Tendera M „Kardiologia" 2010; tom II, 19- Nadciśnienie płucne.
8. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2004;351(16):1655-1665.
9. „Choroby wewnętrzne" pod red. prof. A. Szczeklika 2014. I. N. 1.
10. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1992; 327:76-81
11. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation 2005; 111:3105–111
12. McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; 62:D73-81.
13. Bergot E, Sitbon O, Cottin V, et al. Current epoprostenol use in patients with severe idiopathic, heritable or anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension: data from the French pulmonary hypertension registry. Int J Cardiol. 2014;172:561-7.

Przypadek 2.
41-letni policjant z postępującą dusznością.

Czas trwania

2 x 45 min

Nabyte umiejętności

- student potrafi przeprowadzić diagnostykę różnicową duszności;
- student zna objawy i manifestację kliniczną ostrej zatorowości płucnej;
- student potrafi ocenić klinicznie ryzyko zatorowości płucnej oraz oceniać ciężkość jej manifestacji klinicznej;
- student wymienia przyczyny stanów nadkrzepliwości zwiększających ryzyko zatorowości płucnej;
- student potrafi wybrać leczenia pacjenta z zatorowością płucną;
- -student potrafi zadecydować kiedy pacjent po ostrej zatorowości płucnej wymaga dalszej diagnostyki kardiologicznej;
- student potrafi zinterpretować wyniki badań dodatkowych w diagnostyce nadciśnienia płucnego w tym znać obraz echokardiograficzny nadciśnienia płucnego, znać sposoby obrazowania tętnic płucnych, wymienić sposoby leczenia interwencyjnego przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego
- rozumieć znaczenie leczenia przeciwkrzepliwego u pacjenta po zatorowości płucnej

Sposób prowadzenia zajęć

Sugerowaną formą przeprowadzenia zajęć jest interaktywne seminarium, w czasie którego nauczyciel poprzez zadawane pytania będzie angażował w dyskusję studentów (preferowana forma: „burza mózgów").

W trakcie zajęć przedstawiony zostanie przykład młodego chorego, dotychczas nieleczonego zgłaszającego się z powodu duszności. W miarę przedstawiania kolejnych danych dotyczących pacjenta studenci zostaną poproszeni o:

- interpretację dotychczasowych danych, nazwanie głównego problemu („postępująca duszność"),
- zaproponowanie przeprowadzenia diagnostyki różnicowej zgłaszanej dolegliwości,
- wskazanie dalszych badań i testów mających na celu wykluczenie wcześniej wymienionych chorób (ukierunkowanie diagnostyki),
- postawienie wstępnego rozpoznania,
- wskazanie innych problemów, komplikacji i chorób pozasercowych mogących być zaangażowanych w obraz kliniczny,

Po interpretacji wyników badań klinicznych i zaproponowaniu wstępnego rozpoznania przez studentów, nauczyciel omówi kryteria diagnostyczne nadciśnienia płucnego oraz przedyskutuje leczenie i dalsze postępowanie. Pod koniec lekcji nauczyciel omówi dalsze losy pacjenta.

Do przypadku przygotowano slajdy multimedialne zawierające omówienie przypadku wraz z obrazami badań diagnostycznych („Zestaw 2.1.5. Choroby krążenia płucnego cz.2").

Omówienie przypadku

1. Pierwszy kontakt lekarski.
Dotychczas nie leczący się przewlekle 41-letni mężczyzna, z zawodu policjant – dotychczas czynny zawodowo - zgłosił się do lekarza z powodu postępującej od kilku miesięcy duszności z towarzyszącą obniżoną tolerancją wysiłku. Pacjent ostatnie badania zdolności do pracy przechodził 1 rok temu, wówczas lekarz nie stwierdził niepokojących objawów ani nieprawidłowości w podstawowych badaniach.

Pacjent zanim pojawiły się pierwsze objawy prowadził aktywne życie, pracował w terenie, poza tym 2-3 razy w tygodniu uczęszczał na siłownię, trenując głównie biegi. U pacjenta pierwsze niepokojące objawy pojawiły się 6 miesięcy temu, początkowo zaobserwował że nie nadąża za kolegami – policjantami wbiegając na czwarte piętro w bloku w czasie interwencji. Kilka tygodni później zaobserwował duszność przy próbie dogonienia złodzieja ulicznego. Od kilku tygodni u chorego duszność występuje już przy takich czynnościach jak wynoszenie śmieci z domu czy też przenoszenie lekkich przedmiotów.

Dotychczas chory nie leczył się na żadne choroby przewlekłe, nie przeszedł urazu, ani operacji, neguje używki. Infekcje: około 4 miesiące temu przeziębienie – wówczas nasilenie duszności, gorączka, silne bóle kostno-stawowe, zlewne poty w nocy.

W badaniu fizykalnym jedynymi stwierdzonymi nieprawidłowościami były powiększone węzły chłonne nadobojczykowe, oraz słyszalny szmer skurczowy polu osłuchiwania zastawki trójdzielnej (w punkcie Erba).

W badaniu elektrokardiograficznym stwierdzono cechy przeciążenia prawej komory, niezupełny blok prawej odnogi pęczka Hisa. W badaniach dodatkowych zwróciła uwagę łagodna leukocytoza.

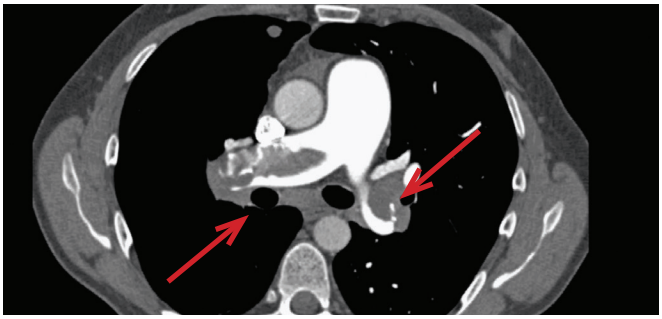
Oczekiwania od studentów: zinterpretowanie całości obrazu klinicznego, zaproponowanie możliwej przyczyny, zaproponowanie kolejności dalszej diagnostyki

Slajdy wyjaśniające: pokazanie nieprawidłowości w załączonym elektrokardiogramie, tj. obecność niezupełnego bloku prawej odnogi – zwłaszcza na obraz zespołów QRS w odprowadzeniu przedsercowym V1.

2. Pierwsze decyzje diagnostyczne.

Chory został skierowany do pilnej diagnostyki. Z uwagi na stwierdzone nieprawidłowości, w pierwszej kolejności przeprowadzono diagnostykę zatorowości płucnej. Wykonano tomografię klatki piersiowej w algorytmie zatorowości płucnej z podaniem kontrastu dożylnego, w której uwidoczniono obecność obustronnych, proksymalnych zmian zatorowych w tętnicach płucnych.

U chorego rozpoznano zatorowość płucną oraz przyjęto na oddział internistyczny, w leczeniu zastosowano początkowo dożylny wlew heparyny niefrakcjonowanej. W czasie pobytu podjęto diagnostykę hematologiczną pobierając węzeł chłonny do badania histopatologicznego (z czasowym odstawieniem heparyny). Leczenie przeciwkrzepliwe kontynuowano – początkowo dalszy wlew heparyny, następnie włączono doustnych antagonistów witaminy K. Wyniki badania histopatologicznego potwierdziły diagnozę przewlekłej białaczki limfoblastycznej w stopniu zaawansowania Binet A. Klasyfikację Bineta przedstawiono w tabeli VI.2.1.5.5.



Ryc 1. Obraz centralnej zatorowości płucnej – materiał zatorowy obecny zarówno w prawej jak i lewej tętnicy płucnej.

Tabela VI.2.1.5.5. Klasyfikacja kliniczna CLL wg Bineta

Stopień	Odsetek chorych	Charakterystyka kliniczna i hematologiczna	Mediana przeżycia
A	60%	zajęcie <3 obszarów limfatycznych*	>10 l.
B	30%	zajęcie ≥3 obszarów limfatycznych*	5 l.
C	10%	niedokrwistość (Hb <10 g/dl) lub małopłytkowość (<100 000/µl)	2 l.

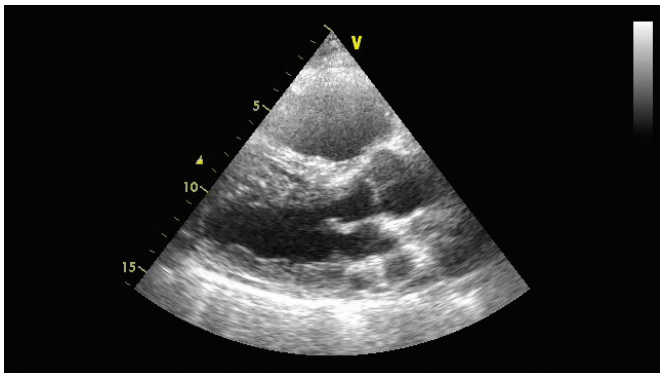
*spośród 5 obszarów: powiększenie węzłów chłonnych (jedno- lub obustronnie) szyjnych, pachowych, pachwinowych, śledziony, wątroby

Chorego konsultowano z hematologami – aktualnie nie wymaga specyficznego leczenia hematologicznego – zakwalifikowano do leczenia zachowawczego.

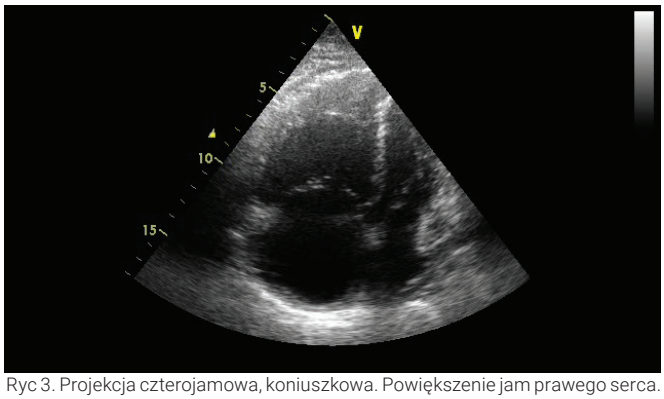
3. Utrzymująca się duszność wysiłkowa.

U pacjenta, pomimo 3-miesięcznej skutecznej antykoagulacji objawy nie ustąpiły – duszność i obniżenie tolerancji wysiłku występowała już przy niewielkich czynnościach życia codziennego (NYHA III).

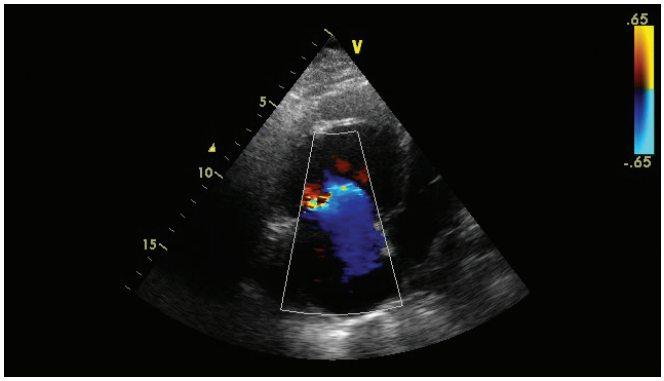
U chorego wykonano badanie echokardiograficzne (ryciny 2-5 poniżej).



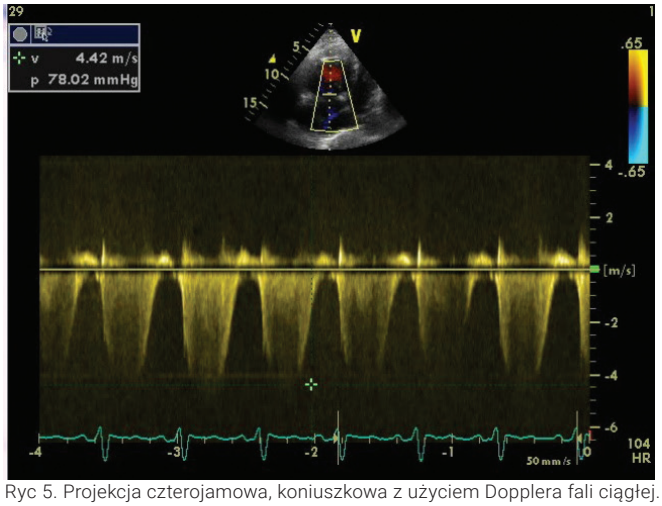
Ryc 2. Projekcja przymostkowa w osi długiej. Powiększenie drogi wypływu z prawej komory.



Ryc 3. Projekcja czterojamowa, koniuszkowa. Powiększenie jam prawego serca.



Ryc 4. Projekcja czterojamowa, koniuszkowa z użyciem kolorowego Dopplera. Ciężka niedomykalność trójdzielna.



Ryc 5. Projekcja czterojamowa, koniuszkowa z użyciem Dopplera fali ciągłej. Znacznie podwyższona maksymalna prędkość fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną. Szacowane ciśnienie skurczowe w prawej komorze 93mmHg.

Doświadczony echokardiografista dostarczył następującą interpretację badania echokardiograficznego:

- Mały wymiar jam lewej części serca. Prawidłowa kurczliwość globalna i odcinkowa lewej komory. Upośledzenie funkcji rozkurczowej lewej komory.
- Paradoksalny ruch przegrody międzykomorowej.
- Powiększenie jam prawego serca, przerost mięśnia prawej komory.
- Umiarkowana niedomykalność zastawki płucnej, skrócenie czasu akceleracji przepływu przez zastawkę płucną.
- Ciężka niedomykalność zastawki trójdzielnej. Szacowane ciśnienie skurczowe w prawej komorze 93mmHg.
- Obniżona funkcja skurczowa prawej komory.
- Poszerzona żyła główna dolna, nieruchoma oddechowo.
- Obecny płyn w osierdziu do 7mm w rozkurczu, zwłaszcza za tylną ścianą lewej komory.

Pacjenta ponownie oceniono klinicznie, w badaniu fizykalnym jedynym odchyleniem od normy pozostawał cichy szmer skurczowy w punkcie Erba (2/6 wg Levine'a). W teście 6-minutowego marszu pacjent osiągnął dystans 400m z towarzyszącą desaturacją z 87% w spoczynku do 80% po wysiłku. W teście ergospirometryznym na bieżni ruchomej w zmodyfikowanym protokole Naughtona pacjent osiągnął maksymalne szczytowe zużycie tlenu 7,9 ml/kg/min (próg beztlenowy: 6,1 ml/kg/min; obciążenie: 3,5 METs). W badaniach czynnościowych płuc stwierdzono prawidłowy wynik badania bodypletyzmograficznego, natomiast w badaniu dyfuzji tlenku węgla stwierdzono znacznie obniżony DLCO.

Oczekiwania od studentów: zinterpretowanie obecnego stanu klinicznego chorego, próba wyjaśnienia przyczyn aktualnie zgłaszanych dolegliwości, zaproponowanie dalszych kroków diagnostycznych; próba interpretacji przyczyny niewydolności prawokomorowej pomimo skutecznej antykoagulacji

Slajdy wyjaśniające: slajdy zawierają dokładne wyniki przeprowadzonych testów w tym czynnościowych oraz obrazy z nagrań echokardiograficznych

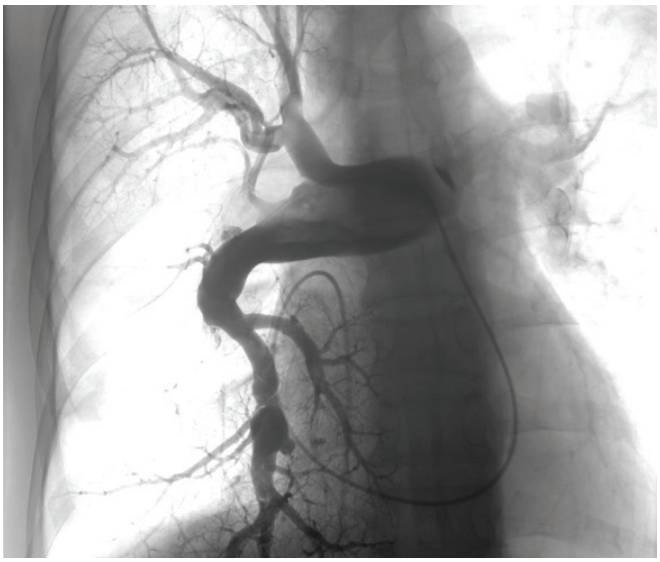
W dalszej kolejności u pacjenta zaplanowano inwazyjną diagnostykę układu krążenia – wykonano cewnikowanie prawostronne – wynik w tabeli VI.2.1.5.6.

Tabela VI.2.1.5.6. Wyniki cewnikowania prawostronnego serca.

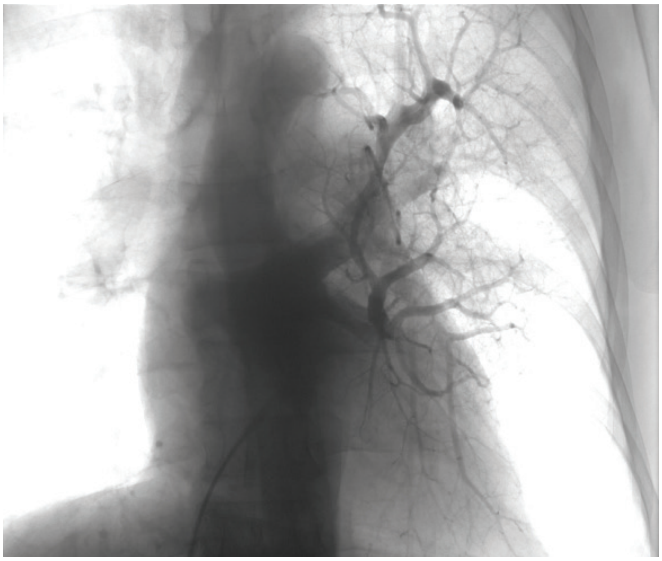
Ciśnienia [mmHg]	W spoczynku	Po inhalacji tlenku azotu (5min)
Prawy przedsionek	6	6
Pień płucny	106/46/64	103/41/59
Prawa komora	99/-1/10	-
Ciśnienie zaklinowania kapilar płucnych	9	4
Aorta	118/67/79	111/60/73
Saturacje [%]		
Żyła główna dolna	49,2	-
Żyła główna górna	38,0	-
Prawa komora	42,9	-
Pień płucny	44,7	57,2
Aorta	83,2	87,9
Rzut minutowy [l/min]	3,21	4,05
Indeks serca[l/min/m2]	1,63	2,06
Qp/Qs	1	-
Opór płucny naczyniowy [ARU]	1370	1086
Całkowity opór płucny [ARU]	1595	1165
Opór systemowy naczyniowy [ARU]	1819	1441

U chorego potwierdzono prekapilarne nadciśnienie płucne. Zwraca uwagę niska saturacja w układzie żylnym (mieszana krew żylna, tętnica płucna – wartości <65%), bardzo wysokie wartości ciśnienia w krążeniu małym (jedynie nieco niższe od wartości w krążeniu systemowym) oraz bardzo wysokie opory w krążeniu małym.

U pacjenta w trakcie cewnikowania prawostronnego wykonano angiografię klasyczną tętnic płucnych z podaniem kontrastu (ryciny 6 i 7 poniżej).



Ryc. 6. Obraz angiografii klasycznej prawej tętnicy płucnej. Zwracają uwagę liczne ubytki zakontrastowania o charakterze proksymalnym.



Ryc. 7. Obraz angiografii klasycznej lewej tętnicy płucnej. Zwracają uwagę liczne ubytki zakontrastowania o charakterze proksymalnym.

Oczekiwania od studentów: zinterpretowanie wyniku badania hemodynamicznego, a w szczególności zwrócenie uwagi na takie parametry jak wartość średniego ciśnienia w tętnicy płucnej, rzutu serca oraz oporu naczyń płucnych; wskazanie ubytków zakontrastowania w badaniu angiografii klasycznej

Slajdy wyjaśniające: załączono tabelę z wynikiem cewnikowania prawostronnego serca oraz obrazy diagnostyczne z angiografii klasycznej tętnic płucnych

U pacjenta rozpoznano przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne z obecnością licznych zmian zakrzepowo-zatorowych o proksymalnej lokalizacji. Chorego zakwalifikowano kardiochirurgiczne pod kątem możliwości wykonania endarterektomii tętnic płucnych w ramach zespołu kardiologiczno-kardiochirurgicznego. Po 3 tygodniach chory przeszedł wielogodzinny zabieg operacyjny w krążeniu pozaustrojowym i głębokiej hipotermii. Okres rekonwalescencji i rehabilitacji wyniósł 4 tygodnie, w tym 1 tydzień pacjent pozostawał na oddziale intensywnej terapii. Po 3 miesiącach podczas rutynowej kontroli chory zgłosił całkowite ustąpienie objawów (klasa czynnościowa I wg WHO), w teście 6-minutowego marszu uzyskał dystans 600m, w badaniu echokardiograficznym nie stwierdzono cech przetrwałego nadciśnienia płucnego. Pacjent pozostaje w dalszej kontroli w ramach poradni nadciśnienia płucnego. Leczenie przeciwkrzepliwe utrzymano bezterminowo.

Przypadek 3.
23-latka, która nie chciała zajść w ciążę.

Nabyte umiejętności

- student zna objawy nadciśnienia płucnego
- student potrafi zinterpretować wynik badania fizykalnego pacjenta z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH).
- student potrafi zaproponować diagnostykę różnicową przyczyn nadciśnienia płucnego.
- student rozumie patofizjologię CTEPH.
- student potrafi zaproponować plan diagnostyczny u pacjenta z CTEPH.
- student potrafi zinterpretować wyniki badań laboratoryjnych oraz badań dodatkowych u pacjenta z CTEPH.
- student zna metody leczenia CTEPH.
- student rozumie specyfikę opieki nad pacjentem z rzadką chorobą układu krążenia.
- student rozumie zasady współpracy wielodyscyplinarnej w opiece nad chorymi z rzadkimi chorobami układu krążenia.

Sposób prowadzenia zajęć

Przebieg zajęć

Sugerowaną formą prowadzenia zajęć jest nauczanie oparte o problem (ang. Problem Based Learning, PBL). PBL jest metodą dydaktyczną, w której studenci zdobywają wiedzę poprzez rozwiązywanie konkretnego problemu. W trakcie tych zajęć problemem jest przypadek kliniczny pacjenta z chorobą rzadką. Powinien on przybrać formę scenariusza opartego

o rzeczywistą sytuację kliniczną, tak by wzbudzać zainteresowanie studentów oraz stymulować ich twórcze zaangażowanie. Przekazywanie informacji powinno odbywać się etapami. Każda kolejna odsłona – część scenariusza – powinna w logiczny sposób odzwierciedlać przeprowadzony w danym przypadku proces diagnostyczno – terapeutyczny. Takie krokowe podejście umożliwi studentom „uruchomienie" i wykorzystanie dotychczas zdobytej wiedzy i doświadczeń w celu formułowania hipotez, proponowania logicznych rozwiązań i wniosków. W miarę jednak trwania dyskusji, studenci stają w obliczu niedostatków swojej wiedzy. Odpowiednio zmotywowani i zaangażowani identyfikują te braki jako zagadnienia konieczne do przeanalizowania w celu zrozumienia przekazywanych treści. Przygotowywaniem opracowań poszczególnych tematów studenci zajmują się poza zajęciami, a zdobytą wiedzą dzielą się na forum grupy w trakcie kolejnych spotkań. Stają się niejako ekspertami w swojej dziedzinie. Grupa każdorazowo poddaje te nowe informacje krytycznej ocenie zwracając uwagę na ich wartość poznawczą w ogóle, ale również w odniesieniu do analizowanego przypadku czego efektem jest tworzenie nowych koncepcji i strategii rozwiązania problemu. Takie systematyczne podejście stymuluje rozwijanie umiejętności twórczego i krytycznego myślenia, umożliwia integrację wiedzy z wielu dziedzin medycyny klinicznej i nauk podstawowych, poszerza zdolności rozwiązywania kompleksowych, rzeczywistych problemów klinicznych, uczy podejmowanie decyzji, efektywnej pracy w grupie, komunikacji interpersonalnej, identyfikowania własnych słabych i silnych stron.

Rola studenta

W odróżnieniu od klasycznych metod nauczania, PBL kładzie nacisk na samodzielność studentów, przenosząc na nich ciężar odpowiedzialności za zdobywaną wiedzę ale również za ich wkład w pracę grupy. Punkt ciężkości przesuwa się z „czego nauczyciel uczy/ł" na „czego student się nauczył". Świadomość odpowiedzialności za swoją wiedzę, jej zdobywanie i formowanie, realizowane jest poprzez aktywny udział i zaangażowanie w pracy nad problemem – przypadkiem klinicznym. Zadaniem studentów jest:

1. Identyfikacja i uściślenie natury problemów - zagadnień wynikających z przypadku; formułowanie hipotez
2. Ocena dostępnej w grupie wiedzy i doświadczeń na temat zidentyfikowanych zagadnień
3. Określenie braków w wiedzy koniecznych do ich wyjaśnienia
4. Ustalenie strategii uzupełnienia tych luk (w trakcie zajęć vs zadanie domowe)
5. Samodzielne zdobycie niezbędnej wiedzy poza zajęciami
6. Prezentacja wyników przeprowadzonej pracy podczas kolejnego spotkania
7. Krytyczna analiza przedstawionej nowej wiedzy, jej wartości merytorycznej oraz wiarygodności (źródła) oraz ocena jej użyteczności w kontekście dyskutowanego przypadku; feedback
8. Zastosowanie nowej wiedzy do rozwiązania problemu; formułowanie wniosków
9. Identyfikacja kolejnych problemów; formułowanie kolejnych hipotez

Rola tutora

Nauczyciel/tutor pracujący metodą PBL przestaje być wszechwiedzącym mistrzem, którego zadaniem jest przekonanie ucznia do najlepszej i jedynie prawdziwej wyznawanej przez siebie teorii. Rolą nauczyciela jest bycie obserwatorem, wspomaganie i ew. wskazywanie możliwych kierunków dalszych działań. W języku angielskim ta rola określana jest słowem „facilitator". Zadaniem prowadzącego kurs jest ułatwienie studentom naukę metodą PBL, ale w żadnej mierze nie wyręczanie ich. Tak więc, nauczyciel nie dostarcza wiedzy merytorycznej, ale może pomóc ją znaleźć, nie kieruje bezpośrednio dyskusją, ale czuwa, by nie skierowała się na manowce lub nie została w ślepym zaułku. Tutor nie jest osobą, której studenci zadają pytania, mają raczej je zadawać sobie nawzajem. Może on wskazać istotne punkty, które zostały pominięte w rozważaniach studenckich lub źródła informacji, warte wykorzystania. Czasami może zadać prowokujące pytania sprawdzające poziom zrozumienia tego, o czym studenci mówią. Jego zadaniem jest dopilnowanie, by każdy członek grupy uczestniczył w jej pracach czynnie, żeby każdy wiedział i rozumiał, co zostało zdecydowane, żeby prezentowana wiedza była adekwatna tematycznie. Obserwując jednak pracę grupy prowadzący zajęcia nie powinien poprawiać od razu błędnych merytorycznie wypowiedzi studentów. Powinien poczekać, co powiedzą pozostali studenci i dopiero gdy nie skorygują błędu, doprowadzić do tego, by go zauważyli i poprawili. Tutor powinien reagować gdy tworzą się nowe trudności np. związane z zachowaniem członków grupy.

Do przedstawionego tematu przygotowano slajdy edukacyjne zawierające wprowadzenie oraz prezentacje przypadków. Plik załączono w wersje elektronicznej („Zestaw 2.1.5. Choroby krążenia płucnego").

Opis przypadku

Do przypadku przygotowano slajdy multimedialne zawierające omówienie przypadku wraz z obrazami badań diagnostycznych („Zestaw 2.1.5. Choroby krążenia płucnego cz.3").

Wprowadzenie

Tekst przedstawiający sytuację kliniczną - kontekst, dane z wywiadu oraz badania fizykalnego zostanie wysłany studentom przed rozpoczęciem zajęć z odpowiednim wyprzedzeniem. Z uwagi na ograniczenia czasowe należy oczekiwać, iż studenci będą potrafili zinterpretować przedstawione wyniki badania podmiotowego i przedmiotowego oraz że będą posiadali podstawową wiedzę na temat przyczyn, objawów, nieprawidłowości

w badaniach dodatkowych, metod rozpoznawania oraz leczenia niewydolności serca w tym kardiomiopatii restrykcyjnej.

Opis przypadku.

Jako studentka 5 roku medycyny posiadająca już „spory" bagaż wiedzy klinicznej chętnie służysz szczerą poradą lekarską wszystkim babciom, ciociom, wujkom i każdemu zatroskanemu o swoje zdrowie znajomemu, a pewnie częściej znajomej. Pewnego dnia dostajesz telefon od swojej najukochańszej babci, która z przejęciem opowiada Ci historię wnuczki kuzynki bratowej swojej koleżanki. Z relacji babci wynika, że ma ona 23 lata i ostatnio bardzo źle się czuje. Okazuje się, że mieszka w Krakowie. Niewiele myśląc, jako że jeszcze ponad 2 miesiące do letniej sesji egzaminacyjnej, postanawiasz się z nią spotkać, czym sprawiasz ogromną radość swojej babci.

Do mieszkania swojej nowej, kolejnej pacjentki udajesz się osobiście uzbrojona w notatnik, długopis, stetoskop oraz ciśnieniomierz i pulsoksymetr pożyczone od towarzyszek niedoli z akademika. Po krótkim przywitaniu, fachowo przystępujesz do zbierania wywiadu lekarskiego.

Pani Ania, studentka kulturoznawstwa, dotychczas aktywna fizycznie, nieleczona przewlekle, singielka, bezdzietna skarży się na nasilające się od ok. 3 miesięcy ograniczenie tolerancji wysiłkowej, z dusznością pojawiającą się ostatnimi czasy już przy niewielkiej aktywności np. podczas sprzątania oraz na obrzęki wokół kostek i łydek niezależnie od pory dnia czy pozycji ciała. Dolegliwości pojawiały się stopniowo, bez jednoznacznej przyczyny. Poza tym, pani Anna neguje bóle w klatce piersiowej, utraty przytomności, kołatania serca, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, bóle głowy, bóle brzucha, nudności, wymioty, stany podgorączkowe. Nie straciła na wadze. Nie przechodziła żadnych operacji. Nie jest na nic uczulona. Czynności fizjologiczne w normie. Wywiad rodzinny niecharakterystyczny. Pali około 2-3 papierosy na dzień od 2 lat. Nie jest w ciąży. Od ok 1 roku stosuje doustną antykoncepcję. Miesiączkuje regularnie, prawidłowo.

Dwa tygodnie temu zdesperowana udała się na SOR, gdzie wykonano badania laboratoryjne stwierdzając prawidłowe parametry nerkowe, elektrolity, próby wątrobowe, hormony tarczycy, wykluczono anemię. W badaniu angio-TK klatki piersiowej nie stwierdzono zatorowości płucnej. Zalecono dalszą kontrolę w poradni POZ.

Badaniem fizykalnym stwierdzasz, że jest to osoba drobnej budowy ciała (wzrost: 164cm, waga: 51kg), bez duszności w spoczynku, z dusznością nasilającą się przy mówieniu. Osłuchowo nad polami płucnymi obustronnie szmer pęcherzykowy. SatO2 - 94%. ASM - 90/min. CTK - 110/65mmHg. Obecne miernie nasilone, ciastowate obrzęki wokół kostek do maksymalnie połowy podudzi. Brzuch miękki, niebolesny, bez objawów otrzewnowych, bez oporów patologicznych. Wątroba niewystająca spod łuku żebrowego. Śledziona niepowiększona. Kończyny dolne bez żylaków. Tętna na kończynach górnych i dolnych zachowane, symetryczne. Neurologicznie bez uchwytnych nieprawidłowości.

Pani Ania wzbudza w tobie wiele sympatii i współczucia, dlatego postanawiasz jej za wszelką cenę pomóc.

Na zajęciach fakultatywnych „Choroby rzadkie w przypadkach klinicznych", konsultujesz przypadek pani Anny z doc. K, który postanawia ją przyjąć na oddział i zaprasza Cię do udziału w jej procesie diagnostycznym. Jednocześnie proponuje, żebyś w dniu przyjęci pani Ani do szpital zaproponowała mu swój pomysł na diagnostykę różnicową oraz plan badań dodatkowych.

Badania laboratoryjne

(w nawiasach kwadratowych przedstawiono zakres normalnych wartości)

WBC: $8{,}04 \times 10^3$ [3,8-10]
RBC: $5{,}7 \times 10^6$ [4,2-6]
Hgb: 16,1g/dL [14-18]
eGFR: 87 [>60]
PLT: 331×10^3/L [140-440]
Na+: 142mmol/L[136-145]; K+: 4,8mmol/L[3,5-5,1]
AST: 24 U/L [<40], ALT: 35 U/L[<41]
NT-pro BNP: 1583 pg/ml [<125]
Troponina T: 0,065 ng/ml [<0,014]
D-dimer: 324 h/L [<500]
Fibrynogen: 2,32 g/L [2,1-4,0]
INR: 1,09 [0,85-1,15]
TSH: 3,370U/L [0,270-4,2]
Przeciwciała przeciw dsDNA: wynik ujemny
Przeciwciała przeciwjądrowe ANA1 (profil przesiewowy): wynik ujemny

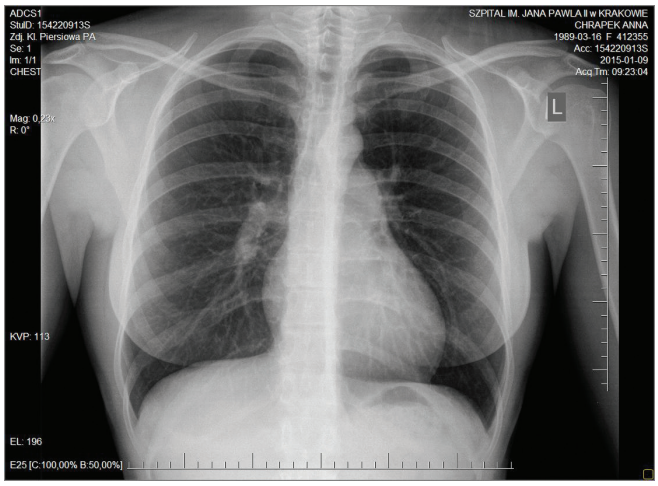
EKG

Rytm zatokowy, miarowy o częstości 80/min. Oś serca nieodchylona. Ujemne załamki T w odprowadzeniach II, III, aVF, V1- V4.

24-godzinne monitorowanie rytmu serca metodą Holtera

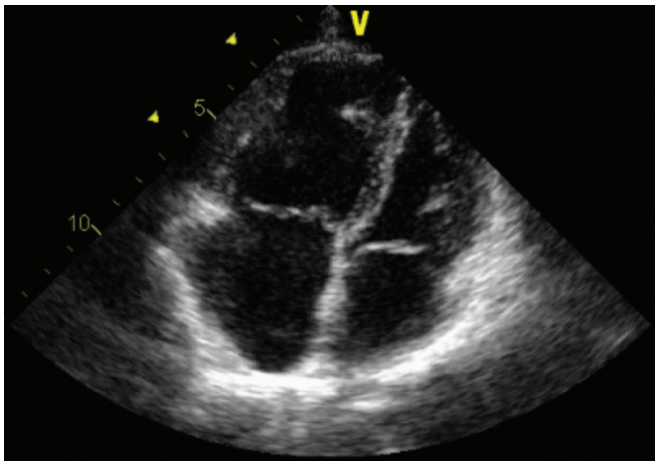
Rytm zatokowy przez cały okres monitorowania. HR max- 123/min, min- 60/min, śr- 85/min. Nie rejestrowano istotnych zaburzeń rytmu i przewodzenia.

RTG klatki piersiowej



Płuca bez zmian naciekowych. Przepona wolna. Serce i aorta w normie.

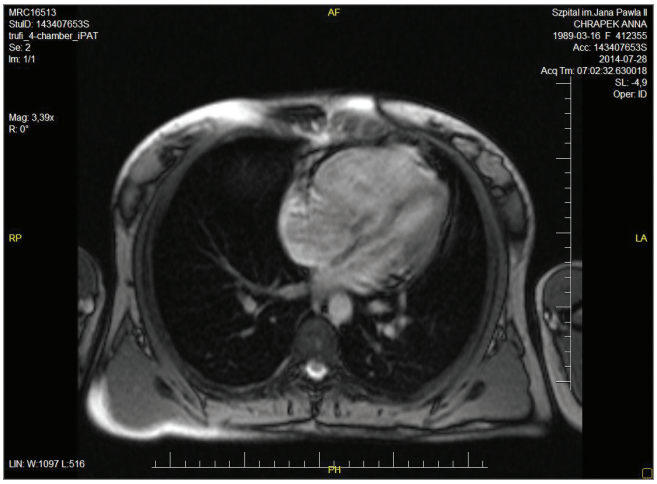
Badanie echokardiograficzne przezklatkowe



Powiększona prawa komora i prawy przedsionek. Funkcja prawej komory łagodnie upośledzona. Poszerzony pień płucny. Wielkość jam lewego serca w normie. Kurczliwość globalna i odcinkowa lewej komory prawidłowa, frakcja wyrzutowa, EF ok. 70%. Paradoksalny ruch przegrody międzykomorowej. Łagodna niedomykalność zastawki trójdzielnej i płucnej. Szacowane ciśnienie w tętnicy płucnej – 33/21/28mmHg. Bez płynu w worku osierdziowym

Badanie echokardiograficzne przezprzełykowe

Uszko lewego przedsionka wolne od skrzeplin. Prawidłowy spływ żył płucnych do lewego przedsionka. Przegroda międzyprzedsionkowa i międzykomorowa szczelne. Tętnica płucna poszerzona



Rezonans magnetyczny serca:

Powiekszenie PK, poza tym wielkosc jam serca w normie. Grubosc scian LK w normie. Pogrubienie wolnej sciany PK, maks. do 0,6 cm. Globalna kurczliwosc LK w normie. Paradoksalny ruch przegrody m-k. Globalna kurczliwosc PK obnizona. Pien plucny oraz tetnice plucne poszerzone. Po podaniu kontrastu w obrebie miokardium w miejscu polaczenia przedniej oraz tylnej czesci wolnej sciany PK z przegroda m-k uwidoczniono obszary poznego wzmocnienia - cecha przeciazenia PK.

Bodypletyzmografia:

Wentylacja oskrzeli w normie. Opór dróg oddechowych w normie.

Dyfuzja CO:

Transfer TL CO SB obniżony (56,1%)

6-minutowy test marszu – 6MWT:

Parametry przed testem: CTK: 115/75 mmHg, AS: 84/min., Sat.: 99%
Parametry po teście: CTK: 130/75 mmHg, AS: 116/min., Sat.: 91%
Parametry 10 min. po teście: CTK: 120/75 mmHg, AS: 81/min., Sat.: 96%
Dystans: 375 m, skala Borga: 5

Test ergo-spirometryczny:

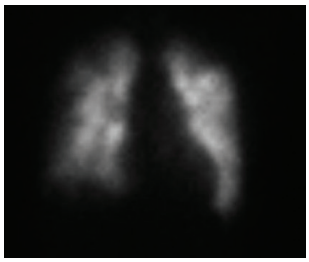
Próbę przeprowadzono według zmodyfikowanego protokołu Naughtona (bez leków). Test przerwano po 14:22 min z powodu ogólnego zmęczenia (bez dolegliwości bólowych w klatce piersiowej) przy obciążeniu 8,4 METs i ciśnieniu tętniczym 150/80 mmHg (wyjściowo - 120/80 , koniec recovery - 120/80 mmHg). Maksymalna częstość rytmu serca 148/min co stanowi 75,9% przewidywanego tętna maksymalnego. Maksymalne zużycie tlenu na szczycie wysiłku 20 ml/kg/min (65% wartości przewidywanej).Próg beztlenowy uzyskano przy zużyciu tlenu 7,4 ml/kg/min. Równoważnik wentylacyjny CO 61,3. Rezerwa oddechowa na szczycie wysiłku 49,5 l/min Zapis EKG: W trakcie wysiłku bez istotnych zmian odcinka ST, bez zaburzeń rytmu i przewodzenia.

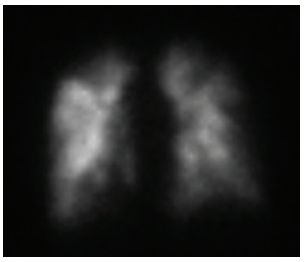
USG jamy brzusznej
Narządy jamy brzusznej bez istotnych patologii

CT klatki piersiowej w algorytmie zatorowość:
Badanie angio -CT klatki piersiowej w algorytmie zatorowości płucnej. Niewielki centralny ubytek zakontrastowania światła gałęzi segmentarnej do segmentu 3 płuca prawego - zator. Nie można wykluczyć drobnego przyściennego ubytku zakontrastowania w obrębie jednej z gałęzi subsegmentalnych w obrębie płata środkowego płuca prawego.

Nieco bardziej wydatny prawy przedsionek serca oraz prawa komora serca. Tętnice płucne nieco szersze: prawa średnicy - 20mm, lewa średnicy - 20mm, pień płucny wydatny - 33mm średnicy przy skąpym rysunku naczyniowym na obwodzie- cechy nadciśnienia płucnego. Ślad płynu w prawej jamie opłucnej.

Scyntygrafia perfuzyjna płuc:





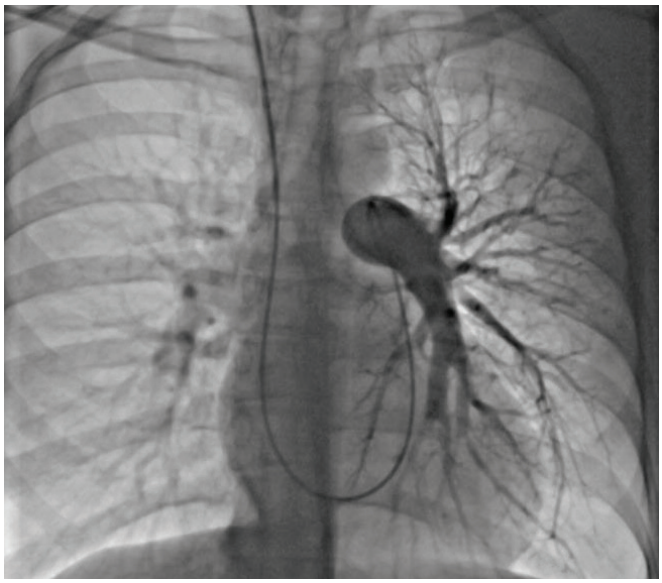
Badaniem uwidoczniono w zakresie płuca prawego gromadzenie znacznika w zakresie tkanek bezpośrednio przylegających do wnęki płuca, z wyraźnie upośledzonym gromadzeniem lub brakiem gromadzenia znacznika w zakresie obwodowych części segmentów płuca (ubytki w segmentach 1,2,4,8 mogą być wynikiem zatorowości). W zakresie płuca lewego gromadzenie znacznika w okolicy około-wnękowej oraz w zakresie 4 i 5 płuca lewego. Brak perfuzji w zakresie segmentu 3, 8 i 10 płuca lewego. Obraz niejednoznaczny, w pierwszej kolejności wydaje się odpowiadać obecności zaawansowanych zmian związanych z chorobą podstawową, niemniej jednak część zmian obwodowych może być wynikiem zatorowości.

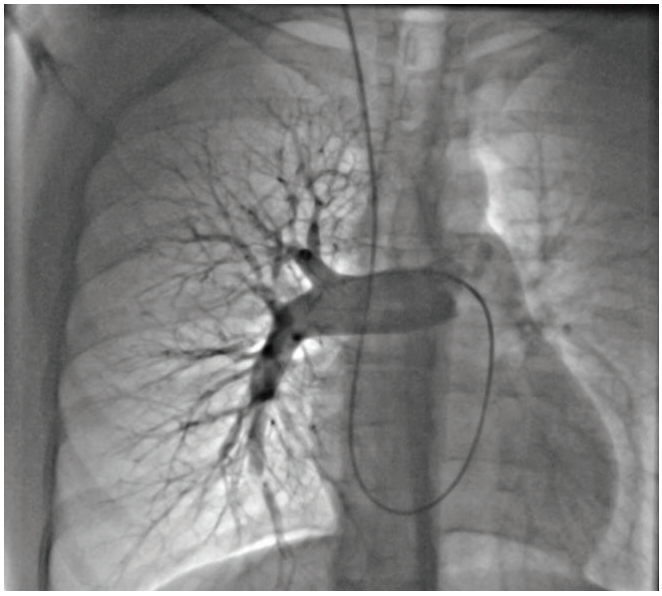
Cewnikowanie prawego serca

Ciśnienia: [mmHg]		wyjściowo po NO
- prawy przedsionek	5/3/2	7/5/4
- prawa komora	99/0/11	84/0/8
- tętnica płucna	84/26/43	89/23/46
- zaklinowania	7/2/2	7/2/2
- aorta	125/85/98	125/87/100
Saturacje: [%]		
- żyła główna górna	73	67,2
- prawy przedsionek	74	
- prawa komora	75,7	
- tętnica płucna	76,6	
- aorta	95	95
Pojemność minutowa [l/min]	4,3	4,3
Indeks serca [l/min/m 2]	2,8	2,8
Qp/Qs	1:1	
Opór płucny naczyniowy [ARU]	651	804
Opór płucny całkowity [ARU]	663	840
Opór systemowy naczyniowy [ARU]	1766	1754

Wnioski: Podwyższone ciśnienia i opory w krążeniu małym. Próba reaktywności tętnic płucnych ujemna.

Angiografia tętnic płucnych:
Obecne liczne ubytki zakontrastowania w subsegmentarnych tętnicach płucnych obustronnie.





Rozpoznanie
Zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH).

Leczenie
Warfin (warfaryna): dawkowanie wg poziomu wskaźnika INR – zalecany poziom terapeutyczny 2 – 3

Zalecono konsultację ginekologiczną oraz onkologiczną w celu poszerzenia diagnostyki w kierunku chorób nowotworowych – nie rozpoznano chorób nowotworowych.

Pobrano krew na panel nadkrzepliwości – nie rozpoznano defektów układu krzepnięcia.

Po 3 miesiącach skutecznej terapii przeciwkrzepliwej Pani Ania została ponownie przyjęta do Centrum Chorób Rzadkich Układu Krążenia celem dokończenia diagnostyki zakrzepowo – zatorowego nadciśnienia płucnego i ustalenia strategii dalszego leczenia.

Powtórzono panel badań stwierdzając brak poprawy stosunku do wyników wyjściowych.

Panią Anię konsultowano w ramach interdyscyplinarnego zespołu zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (kardiochirurg, kardiolog inwazyjny, kardiolog) i zakwalifikowano do przezskórnego leczenia balonową angioplastyką tętnic płucnych.

Balonowa angioplastyka tętnic płucnych (BPA)
BPA gałęzi segmentarnej A5 płuca prawego - w miejscu zwężenia w odcinku początkowym, wykonano inflacje cewnikiem balonowym Maverick 3,5/20mm (3 atm) uzyskując poszerzenie zwężenia i poprawę napływu do obwodu gałęzi.

Dotychczas wykonano 3 sesje BPA, w których łącznie poszerzono ok 15 zmian, uzyskując:

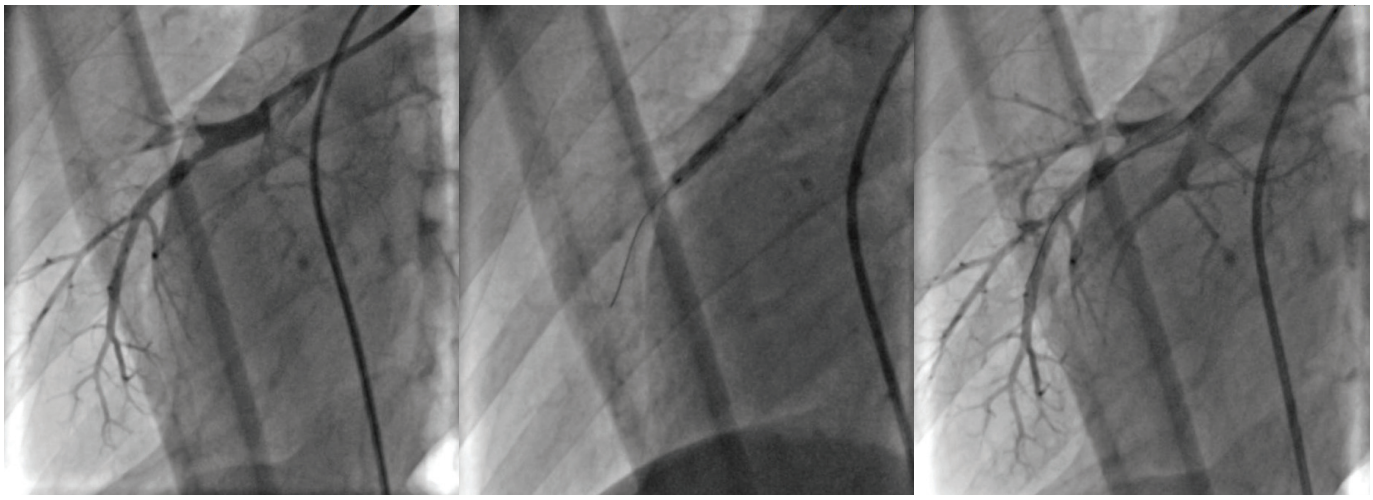
- zmniejszenie wartości średniego ciśnienia w tętnicy płucnej do 35mmHg,
- zmniejszenie oporów płucnych do ok 390 j. ARU,
- poprawę saturacji krwi tętniczej do ok 99%,
- zmniejszenie nasilenia duszności do klasy II wg NYHA (WHO),
- poprawę tolerancji wysiłkowej: dystans w 6MWT: 450m,
- zmniejszenie poziomu NT-proBNP do ok 170 pg/ml,

Podsumowanie

1. Zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne to choroba rzadka dotykająca, wg różnych źródeł, 3 do 30 osób na milion ogółu populacji.
2. Uważa się że jest ona jedną z manifestacji żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej i rozpoznawana jest u 0,1-9,2 % chorych, którzy przebyli epizod ostrej zatorowości płucnej.
3. Diagnostyka i leczenie CTEPH jest procesem złożonym i wymaga współdziałania specjalistów z wielu, różnych dziedzin medycyny.
4. Istnieją ośrodki medyczne specjalizujące się w opiece nad chorymi z CTEPH np. Centrum Chorób Rzadkich Układu Krążenia w Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II w Krakowie.
5. Poprawa świadomości na temat CTEPH wśród lekarzy stanowi podstawowy element poprawy jakości opieki nad tą grupą chorych

Podstawy teoretyczne (dla przypadków 2 i 3)

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne - podstawy teoretyczne.
Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH, ang. chronic thromboembolic pulmonary hypertension) jest spowodowane zamknięciem lub zwężeniem tętnic płucnych przez zorganizowane skrzepliny.



Ryc. Balonowa angioplastyka tętnic płucnych

Do rozpoznania CTEPH przy zgodnym obrazie angiograficznym konieczne jest stwierdzenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej ≥ 25 mmHg i naczyniowego oporu płucnego >2 jednostki Wooda, pomimo 3 miesięcznej terapii przeciwkrzepliwej oraz prawidłowego ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej.

Rozpowszechnienie

CTEPH jest chorobą rzadką. Według danych ORPHANET jej rozpowszechnienie wynosi 1-9/100 000 osób dorosłych.

Przyczyny

Uznaje się, że CTEPH jest odległym powikłaniem przebytej zatorowości płucnej (ang. pulmonary embolism, PE). Nie wiadomo jednak dlaczego tylko część chorych z PE rozwija CTEPH. Jednym z mechanizmów może być niewystarczająca/nieprawidłowa aktywacja endogennych mechanizmów fibrynolitycznych, które nie doprowadzają do pełnej rekanalizacji zamkniętych przez skrzeplinę gałęzi tętnic płucnych. Wśród czynników ryzyka wymienia się:

1. Przebyta zatorowość płucna
2. Zakrzepica żył kończyn dolnych
3. Trombofilie
4. Nowotwory
5. Przewlekłe choroby zapalne np. choroby zapalne jelit
6. Palenie papierosów
7. Antykoncepcja
8. Otyłość
9. Wiek
10. Płeć żeńska

Objawy

Głównym objawem CTEPH jest postępująca duszność i nietolerancja wysiłku fizycznego. Wraz z postępem niewydolności prawej komory serca pojawiają sie omdlenia, obrzęki kończyn dolnych, wysiłkowe bóle w klatce piersiowej.

Rokowanie

Rokowanie u pacjentów z CTEPH nie poddanych leczeniu jest złe. Jeśli średnie ciśnienie w tętnicy płucnej przekracza 40 mmHg to przy braku terapii 5-letnie przeżycie szacowane jest na 30%.

Diagnostyka

Badaniem przesiewowym w kierunku nadciśnienia płucnego jest echokardiografia.

Do różnicowania między CTEPH, a innymi rodzajami nadciśnienia płucnego służy scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna płuc. Jej prawidłowy wynik wyklucza zatorowość płucną jako przyczynę nadciśnienia, płucnego podczas gdy stwierdzenie co najmniej jednego segmentalnego ubytku perfuzji w obszarze prawidłowo wentylowanym wskazuje na konieczność wykonania angiografii tętnic płucnych.

Złotym standardem w diagnostyce CTEPH jest klasyczna angiografia tętnic płucnych. Jest to również badanie niezbędne do oceny operacyjności zmian w tętnicach płucnych.

Leczenie

Po potwierdzeniu rozpoznania CTEPH kolejnym krokiem jest określenie przez wielodyscyplinarny zespół ekspertów (w tym kardiochirurga doświadczonego w leczeniu CTEPH) czy możliwe jest wykonanie endarterektomii tętnic płucnych (PEA, ang. pulmonary endarterectomy) pozostającej leczeniem z wyboru. Jeśli choroba jest nieoperacyjna z uwagi na dystalną lokalizację zmian, a także w przypadku nadciśnienia płucnego przetrwałego po PEA zaleca się leczenie farmakologiczne riociguatem, który poprawia wydolność fizyczną chorych, lecz w przeciwieństwie do PEA nie prowadzi do wyleczenia chorego. Doniesienia z ostatnich lat wskazują że wyleczenie nadciśnienia płucnego rozumianego przez normalizację ciśnień w tętnicy płucnej u pacjentów nieoperacyjnych można osiągnąć metodą przezskórnej angioplastyki tetnic płucnych (BPA, ang. balloon pulmonary angioplasty).

Wszyscy pacjenci powinni bezterminowo stosować leczenie przeciwkrzepliwe.

Bibliografia

1. M. Lang and M. Madani, "Update on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension," Circulation, vol. 130, no. 6, pp. 508–518, Aug. 2014.

2. N. Galiè, M. M. Hoeper, M. Humbert, A. Torbicki, J.-L. Vachiery, J. A. Barbera, M. Beghetti, P. Corris, S. Gaine, J. S. Gibbs, M. A. Gomez-Sanchez, G. Jondeau, W. Klepetko, C. Opitz, A. Peacock, L. Rubin, M. Zellweger, and G. Simonneau, "Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension," Eur Respir J, vol. 34, no. 6, pp. 1219–1263, Dec. 2009.

3.X. Jais, G. Simonneau, Chronic thromboembolic pulmonary hypertension, ORPHA70591, www.orpha.net, May 2009

4. P. F. Fedullo, W. R. Auger, K. M. Kerr, and L. J. Rubin, "Chronic thromboembolic pulmonary hypertension," N. Engl. J. Med., vol. 345, no. 20, pp. 1465–1472, Nov. 2001.

5. M. Riedel, V. Stanek, J. Widimsky, and I. Prerovsky, "Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data," Chest, vol. 81, no. 2, pp. 151–158, Feb. 1982.

6. H.-A. Ghofrani, A. M. D'Armini, F. Grimminger, M. M. Hoeper, P. Jansa, N. H. Kim, E. Mayer, G. Simonneau, M. R. Wilkins, A. Fritsch, D. Neuser, G. Weimann, C. Wang, and CHEST-1 Study Group, "Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension," N. Engl. J. Med., vol. 369, no. 4, pp. 319–329, Jul. 2013.

7. H. Mizoguchi, A. Ogawa, M. Munemasa, H. Mikouchi, H. Ito, and H. Matsubara, "Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension," Circ Cardiovasc Interv, vol. 5, no. 6, pp. 748–755, Dec. 2012.

VI.2.1.6. Guzy serca i kardioonkologia

Monika Komar, Bartosz Sobień, Natasza Herman, Ewa Sobieraj, Paweł Prochownik, Urszula Gancarczyk

Czas trwania

3 x 45 min

Nabyte umiejętności

Po zakończeniu zajęć student powinien umieć:

- znać najczęściej występujące guzy pierwotne serca
- potrafi różnicować zmiany guzowate w obrębie jam serca
- student zna podstawowe narzędzia diagnostyki kardiologicznej, wykorzystywane również w diagnostyce chorób rzadkich;
- student wie, że przyczyną często zgłaszanych objawów mogą kryć się rzadkie przyczyny takie jak nowotwory serca;
- student umie zinterpretować wyniki badań pomocniczych

Sposób prowadzenia zajęć

W czasie zajęć zostaną zaprezentowane przypadki pacjentów z guzami serca. W przedstawionym Programie nauczania przedstawiono przykładowo 5 przypadków klinicznych. W czasie prowadzenia zajęć główną rolę przypisać należy studentom, rola prowadzącego ma znaczenie pomocnicze i korygujące. Studenci po zapoznaniu się z podstawowym wywiadem powinni samodzielnie prowadzić dalszy proces diagnostyczny i prowadzić leczenie pacjenta. Ważne jest wykorzystanie techniki „burzy mózgów" aby zaangażować w dyskusję możliwie wszystkich studentów. Po przedstawieniu informacji na temat pacjenta prowadzący zadaje pytania, które pozwalają studentom przejść do kolejnych kroków diagnostycznych.

Do przedstawionych przypadków przygotowano slajdy edukacyjne zawierające prezentację omawianych przypadków. Pliki załączono w wersji elektronicznej.

Podstawy teoretyczne

Guzy serca należą do rzadkich chorób układu krążenia. Ich częstość oceniono na 0,021% (1 osoba na 5000), jednak prawdopodobne jest, że częstość guzów serca i pierwotnych nowotworów serca może być obecnie większa. Pierwotne guzy serca stanowią zdecydowaną mniejszość, najczęściej guzy serca to przerzuty nowotworów innych narządów (najczęściej raka płuc, piersi, nacieki białaczkowe lub chłoniaki). Wśród guzów pierwotnie wywodzących się z serca 75% to zmiany łagodne (najczęściej śluzak, potem włókniak, tłuszczak, mięśniak prążowanokomórkowy, naczyniak), 25% to zmiany złośliwe (mięsak prążowanokomórkowy, mięsak naczyniopochodny, chłoniak). Oprócz zmian rozrostowych guz serca może być skrzepliną, wegetacją, guzem zapalnym, ropniem stąd tak ważne rozróżnienie morfologii w badaniach obrazowych postępowanie jest bowiem inne w każdym z ww. przypadków.

Śluzak (myxoma) to najczęściej spotykany nowotwór serca. W 10% przypadków śluzaki przedsionka występują rodzinnie , np. jako część obrazu zespołu Carneya (mutacja w genie PRKAR1A na chromosomie 17, kodującym podjednostkę regulatorową kinazy białkowej, objawy – nadczynność kory nadnerczy, śluzaki skóry, serca i gruczołów piersiowych, jasnobrązowe plamy na skórze). W 2/3 opisywanych przypadków śluzak występuje w lewym przedsionku, wychodząc z przegrody międzyprzedsionkowej w obszarze otworu owalnego. W szczególnych przypadkach szypuła śluzaka lewego przedsionka przyrośnięta jest do pierścienia lub płatków zastawki mitralnej. Nieco rzadziej śluzaki występują w prawej komorze i w prawym przedsionku. Guz zbudowany jest z delikatnych, galaretowatych, przeźroczystych mas, bezbarwnych lub różowawym albo zielonkawym podbarwieniu. Zazwyczaj przytwierdzony jest szypułą. Śluzaki mogą wyrastać z wielu miejsc jednocześnie, w związku z tym mogą być mnogie, zarówno w obrębie jednej jak i wielu jam serca. Guzy te wykazują tendencję do nawrotów oraz zezłośliwienia są więc traktowane jako nowotwory miejscowo złośliwe. Makroskopowo typowy śluzak jest uszypułowany, jego konsystencja jest galaretowata, a powierzchnia może być gładka, kosmkowa bądź krucha. Mogą osiągać rozmiary od 1 do 15cm(średnica), a ich masa wynosi od 15 do 180g. Około 35% śluzaków to guzy kosmkowe lub kruche i mają one tendencje do dawania zatorów.

Włókniaki to łagodne guzy pierwotne serca, 2. co do częstości u dzieci (po rhabdomyoma). Najczęstsze umiejscowienie to przegroda międzykomorowa lub wolna ściana lewej komory, prawe serca zajęte jest rzadko. Patomorfologicznie są to guzy złożone z przerośniętej tkanki łącznej, która niejako „wciska się" pomiędzy zdrowe kardiomiocyty, z czasem dochodzi do przewagi komponenty kolagenowej kosztem komórkowej, niekiedy może dojść do zwyrodnienia torbielowatego lub szkliwienia tkanki łącznej. Najczęściej w echokardiografii są to pojedyncze, jednorodne, hiperechogeniczne, dobrze odgraniczone od otoczenia guzki, jednak w przypadku wspomnianych wyżej procesów degeneracyjnych tkanki łącznej struktura guza może być niejednorodna echokardiograficznie, z przestrzeniami hipoechogennymi. Objawy guza serca zależą od jego wielkości i położenia. Objawy guza mogą obejmować niewydolność serca, zaburzenia rytmu

(najczęściej komorowe – bardzo charakterystyczne dla włókniaka!, często prowadzące do tachyarytmii komorowej, która może się objawiać omdleniem lub stanem przedomdleniowym, kołataniami serca lub prowadzić do nagłego zatrzymania krążenia), nagłą śmierć sercową, sinicę, ból w klatce piersiowej. Zwykle obecność objawów pozwala już uwidocznić guz w jednej z metod obrazowych serca. Jeśli chodzi o postępowanie zawsze należy dążyć do usunięcia guza, głównie z powodu jego proarytmogennych właściwości – nawet 10% przypadków włókniaków zostaje rozpoznanych dopiero po śmierci i to nagły zgon sercowy jest pierwszą manifestacją choroby organicznej serca.

Naczyniak (haemangioma) to bardzo rzadko występujący łagodny guz serca (stanowi około 2,8-5% łagodnych guzów). Naczyniaki zbudowane są z licznych naczyń krwionośnych włosowatych, tętniczych, żylnych lub jamistych przestrzeni i zatok wypełnionych elementami krwi. Najczęstsze postaci histologiczne to naczyniak włośniczkowy, naczyniak jamisty, naczyniak tętniczo-żylny. W sercu naczyniaki najczęściej lokalizują się w nasierdziu ale mogą występować zarówno w mięśniu jak i wsierdziu. Objawy kliniczne takie jak duszność, kołatanie serca, nietypowe dolegliwości bólowe w klatce piersiowej, zaburzenia rytmu zależą głównie od wielkości guza, lokalizacji oraz położenia wobec otaczających struktur serca. U niektórych pacjentów mogą powodować zaburzenia przewodzenia, wysięk osierdziowy, zastoinową niewydolność serca, zatorowość obwodową a nawet nagły zgon sercowy.

Zmianą która może imitować guz serca jest zwapnienie pierścienia mitralnego (mitral annular calcification - MAC) To choroba zwyrodnieniowa polegającą na odkładaniu się złogów wapniowych w obrębie pierścienia zastawki dwudzielnej. Dokładna częstość występowania nie jest znana, zapadalność wzrasta z wiekiem, część danych wskazuje na częstsze występowanie wśród kobiet. Patofizjologia i czynniki ryzyka MAC w większości pokrywają się z etiologią miażdżycy. Proces wapnienia nasilać mogą schorzenia zaburzające metabolizm minerałów – szczególnie przewlekła niewydolność nerek. W populacji dzieci i młodych dorosłych MAC obserwowano u pacjentów dotkniętych genetycznymi zaburzeniami tkanki łącznej (np. zespół Marfana) i przewlekłymi schorzeniami zapalnymi (np. toczeń układowy). Podstawowym narzędziem diagnostycznym do rozpoznawania MAC jest echokardiografia. Uwidacznia ona nieregularne, jasne, hiperechogeniczne struktury w obrębie pierścienia zastawki dwudzielnej, proces wapnienia zwykle nie zajmuje płatków ani strun ścięgnistych. Zwapnienia szczególnie często lokalizują się w rejonie podzastawkowym płatka tylnego (PML- posteriori mitral leaflet), zazwyczaj oszczędzając płatek przedni (AML- anterior mitral leaflet) oraz spoidła płatków – odróżnia to MAC od zwyrodnienia reumatycznego zastawki mitralnej. Inne narzędzia obrazowania, które można wykorzystać w diagnostyce MAC to RTG przeglądowe klatki piersiowej, fluoroskopia, tomografia komputerowa. Rezonans magnetyczny nie jest zbyt przydatny ponieważ złogi wapnia w tym badaniu są hipointensywne względem miokardium. Obecność zwapnień może prowadzić do dysfunkcji zastawki dwudzielnej – zwężenia lub niedomykalności lewego ujścia żylnego. MAC może być również związane z migotaniem przedsionków, dysfunkcją układu bodźcotwórczo-przewodzącego serca, chorobą wieńcową, infekcyjnym zapaleniem wsierdzia. MAC związany jest z większym ryzykiem udaru niedokrwiennego mózgu, co łączy się z migotaniem przedsionków i miażdżycą. Donoszono także o rzadkich przypadkach zatorowości obwodowej związanej ze skrzeplinami przylegającymi do mas wapniowych. Na chwilę obecną brak jest ustalonych zasad profilaktyki i leczenia MAC. Jednakowoż już sama obecność MAC jest wyznacznikiem zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych lub ich prawdopodobnej obecności. Z uwagi na wykazany związek z udarem niedokrwiennym i zatorowością obwodową wymaga rozważenia leczenia przeciwpłytkowego i przeciwkrzepliwego. Nie zaleca się profilaktyki infekcyjnego zapalenia wsierdzia. U chorych wymagających wymiany zastawki dwudzielnej (MVR – mitral valve replacement) obecność MAC może utrudnić zabieg chirurgiczny, a także zwiększyć śmiertelność w okresie okołooperacyjnym.

Lista przypadków

1. 49-letnia kobieta z chorobą Gravea-Basedowa i przetrwałym migotaniem przedsionków
2. 18-latka z nietypowym bólem w klatce piersiowej.
3. Guz serca u 24-letniej kobiety w ciąży.
4. Zwapnienie pierścienia mitralnego.
5. 37-letni stolarz z niecharakterystycznymi dolegliwościami bólowymi w klatce piersiowej i postępującym ograniczeniem tolerancji wysiłku

Przypadek 1.
49-letnia kobieta z chorobą Gravesa-Basedowa i przetrwałym migotaniem przedsionków /Myxoma/

Do przedstawionego przypadku przygotowano slajdy edukacyjne

1) Omówienie przypadku

49-letnia kobieta z przetrwałym migotaniem przedsionków w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa została przyjęta w trybie planowym celem próby przywrócenia rytmu zatokowego poprzez wykonanie kardiowersji elektrycznej. Przed miesiącem hospitalizowana z powodu dolegliwości bólowych w klatce piersiowej. W wykonanym wówczas badaniu echokardiograficznym uwidoczniono powiększony wymiar lewej komory serca z upośledzoną funkcją skurczową (LVEF 38%). W wykonanej koronarografii nie stwierdzono istotnej miażdżycy tętnic wieńcowych nasierdziowych.

Pytania od studentów:

Przyczyny migotania przedsionków.
Leczenie przeciwzakrzepowe w przygotowaniu do kardiowersji.
Jaki jest terapeutyczny poziom wskaźnika INR?
Jakie mogą być konsekwencje nieterapeutyczne poziomu wskaźnika INR?
Jakie powinno być dalsze postępowanie?

PRZYCZYNY MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW SERCOWE:

- nadciśnienie tętnicze
- wady zastawkowe nabyte(głównie zastawki mitralnej)
- Choroba niedokrwienna serca(głównie po zawale)
- kardiomiopatie(zwłaszcza rozstrzeniowa)
- Wady rozwojowe serca(głównie z przeciekiem międzyprzedsionkowym)
- zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia
- przebyte operacje serca
- zespół chorego węzła zatokowego (zespół) tachykardia –bradykardia
- zespół preekscytacji
- choroby układowe z zajęciem serca- sarkoidoza, skrobawica, hemochromatoza
- nowotwory serca- pierwotne i przerzutowe

AF występuje bardzo często u osób z niewydolnością serca, niezależnie od jej przyczyny.

POZASERCOWE:

- nadczynność tarczycy (najczęściej)
- ostre zakażenie
- znieczulenie ogólne
- choroby płuc
- obturacyjny bezdech senny
- guz chromochłonny
- otyłość
- cukrzyca
- przewlekłe choroby nerek
- różne substancje- alkohol, tlenek węgla, kofeina, niektóre leki (np. beta2- mimetyki)

2) Omówienie przypadku cd

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono nieterapeutyczny wskaźnik INR, poza tym bez istotnych nieprawidłowości. Wykonano badanie echokardiograficzne przezklatkowe i przezprzełykowew którym uwidoczniono powiększony wymiar lewej komory, upośledzona kurczliwość globalną lewej komory z frakcją wyrzutową 38% ponadto obecność okrągłego, ruchomego guza w prawym przedsionku o wymiarach 20x21mm, równomiernie wysycony, podobny do struktur serca, uszko lewego przedsionka wolne od skrzeplin

Pytania do studentów

Jakie nieprawidłowości są obecna w badaniu?
Diagnostyka różnicowa zmiany w prawym przedsionków
Jakie powinno być dalsze postępowanie?

Prowadzący omawia ze studentami zastosowanie badania echokardiograficznego. Pyta o możliwe do uzyskania informacje w tym badaniu. Następnie przedstawia ryciny z obrazami uzyskanymi w badaniu echokardiograficznym i dyskutuje ze studentami na temat widocznych nieprawidłowości.

Ryc. 1 Echokardiografia 2D. Projekcja przymostkowa w osi krótkiej. Guz w prawym przedsionku.

Ryc.2 Echokardiografia 2D. Projekcja 4CH. Guz w prawym przedsionku.

GUZY SERCA

- NOWOTWORY SERCA
  łagodne złośliwe
  pierwotne przerzutowe
- SKRZEPLINY
- WEGETACJE
- GUZY PASOŻYTNICZE
  INNE

1. Nowotwory pierwotne serca

1a. Nowotwory pierwotne łagodne

- śluzak
- włókniak
  tłuszczak
- mięśniak prążkowanokomórkowy

1b. Nowotwory pierwotne złośliwe

- mięsak prążkowanokomórkowy
- mięsak naczyniakowaty
- chłoniak

2. Przerzuty nowotworów do serca

- przerzuty raka płuc (40-60%)
- przerzuty raka piersi (11%)
- przerzuty nowotworów układu krwionośnego (10-11%)
- przerzuty nowotworów komórek pokrywających błony surowicze (9%)
- przerzuty nowotworów przełyku (5%)
- przerzuty nowotworów żołądka, trzustki, nerki, skóry (po 3%)
- przerzuty nowotworów wątroby, jajnika, prostaty, jelita grubego (po 1%)

3.Skrzepliny w obrębie jam serca

4. Wegetacje na zastawkach serca

- wegetacje bakteryjne
- wegetacje grzybicze
- wegetacje pasożytnicze
- wegetacje pierwotniakowe

5. Guzy zapalne w jamach serca

- ziarniniaki bakteryjne
- ziarniniaki grzybicze
- ziarniniaki pasożytnicze
- ziarniniaki pierwotniakowe

6. Ropnie w obrębie jam serca i zastawek serca

7. Inne

3) Wyniki dalszych badań

Wykonano rezonans magnetyczny serca w którym potwierdzono obecność okrągłej struktury w prawym przedsionku(wymiar ok.23x19mm), przytwierdzonej środkową częścią do przegrody międzyprzedsionkowej. Struktura jest ruchoma, w obrazach T1- sygnał pośredni, hiperintensywna w sekwencjach STIR oraz ulega wzmocnieniu po podaniu kontrastu. Obraz odpowiada śluzakowi (myxoma) ale na podstawie badania nie można wykluczyć obecności skrzeplin.

Pytania do studentów

Interpretacja całości obrazu klinicznego. Zaproponowanie dalszego postępowania.

4) Decyzje terapeutyczne i dalsze postępowanie

Do leczenia włączono heparynę, po 10 dniach terapii guz nie zmienił rozmiarów. Pacjentka została zakwalifikowana do operacji chirurgicznej w trybie pilnym. Po otwarciu prawego przedsionka uwidoczniono guz o wymiarach 30x30mm zlokalizowany na podstawie przegrody przedsionkowej. Guz usunięto całkowicie razem z fragmentami przegrody międzyprzedsionkowej. Po operacji wystąpił zespół niskiego rzutu, który leczono farmakologicznie. Dalszy przebieg pooperacyjny i gojenie rany przebiegło bez komplikacji. Pacjentka została wypisana do domu z oddziału kardiochirurgii w stanie ogólnym dobrym.

Przypadek 2.
18-latka z nietypowym bólem w klatce piersiowej /Fibroma/

Do przedstawionego przypadku przygotowano slajdy edukacyjne

1) Omówienie przypadku.
Pierwszy kontakt lekarski.

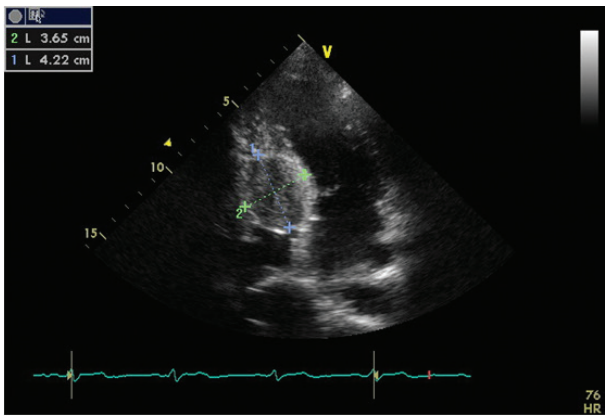
18-letnia pacjentka została przyjęta do Kliniki z powodu utrzymujących się od około trzech lat niecharakterystycznych dolegliwości bólowych w klatce piersiowej. Ból miał charakter napadowy, nie był zależny od wysiłku i stanu emocjonalnego, nasiał się jednak wraz z głębokością i częstością oddychania. Pacjentka neguje zawroty głowy, omdlenia oraz występowanie kołatań serca.

Pacjentka jest osobą stanu wolnego, nie ma stałego partnera. Wywiad rodzinny w kierunku chorób układu sercowo – naczyniowego jest ujemny. Nie stosuje przewlekłej terapii hormonalnej, nie przyjmuje też przewlekle żadnych innych leków. Alkohol spożywa okazjonalnie. Neguje używanie tytoniu i innych używek. Od

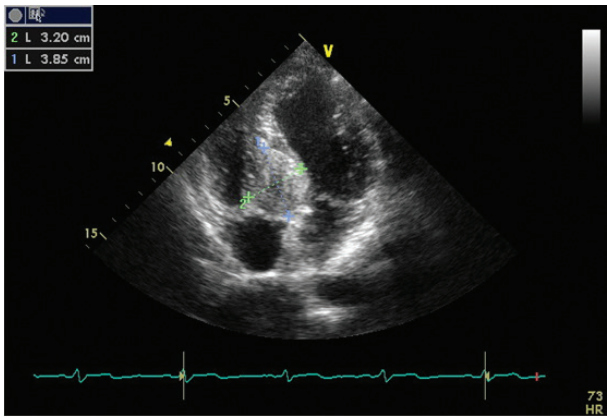
czasu pojawienia się objawów chora była wielokrotnie hospitalizowana celem ich wyjaśnienia. W czasie pobytów w szpitalu prowadzono diagnostykę głównie w kierunku stanów ostrych tj. ostrego zespołu wieńcowego oraz zatorowości płucnej, które zawsze wykluczano. Dopiero podczas kolejnej hospitalizacji w 2009 r. jako jedno z badań wykonano rezonans magnetyczny serca, po którym wysunięto podejrzenie guza serca.

Oczekiwania od studentów:
zinterpretowanie całości obrazu klinicznego, zaproponowanie możliwej przyczyny, zaproponowanie kolejności dalszej diagnostyki

2) Pierwsze decyzje diagnostyczne.
Chora została skierowana do dalszej diagnostyki. Z uwagi na stwierdzone w rezonansie magnetycznym nieprawidłowości, w pierwszej kolejności przeprowadzono diagnostykę obrazową. Wykonano badanie echokardiograficzne, w którym stwierdzono dodatkową strukturę w obrębie ściany dolnej mięśnia lewej komory oraz w podstawnym segmencie przegrody międzykomorowej, o wymiarach 36 x 42 mm, uwypuklającą się do światła zarówno lewej, jak i prawej komory, a także na zewnątrz mięśnia sercowego – modelującą osierdzie.



Ryc 1. Obraz guza w obrębie przegrody międzykomorowej w badaniu echokardiograficznym w projekcji czterojamowej.



Ryc 2. Obraz guza w obrębie przegrody międzykomorowej w badaniu echokardiograficznym w projekcji czterojamowej

U chorej wysunięto podejrzenie guza serca. Celem pogłębienia diagnostyki wykonano panel badań biochemicznych, 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera oraz zlecono wykonanie rezonansu magnetycznego mięśnia sercowego ukierunkowanego na ocenę zmian w jego obrębie.

Diagnostyka różnicowa guzów serca.
W związku ze wstępnymi wynikami badań obrazowych konieczne było wykonanie diagnostyki różnicowej guzów serca.

GUZY SERCA:
- NOWOTWORY SERCA
  - łagodne złośliwe
  - pierwotne przerzutowe
- SKRZEPLINY
- WEGETACJE BAKTERYJNE
- GUZY PASOŻYTNICZE
- INNE

Oczekiwania od studentów:
zinterpretowanie obecnego stanu klinicznego chorego, próba wyjaśnienia przyczyn aktualnie zgłaszanych dolegliwości, zaproponowanie dalszych kroków diagnostycznych; próba interpretacji natury zmiany guzowatej w sercu.

3) Wyniki dalszych badań.
Uzyskano następujące wyniki analiz biochemicznych:

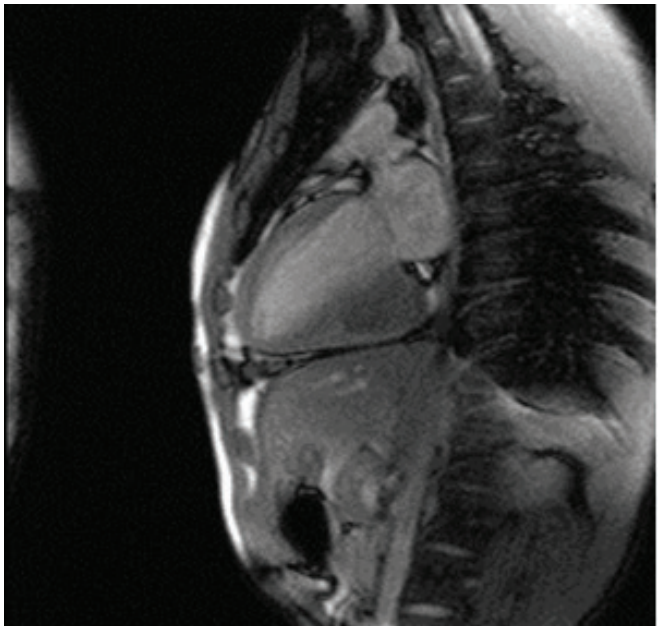
NT-proBNP – 90 pg/ml	[N: <125]
Troponina hsT – 0,001 ng/ml	[N: 0,014]
D-dimer – 310 ug/l	[N: <500]
ALT – 16 U/l	[N: <33]
AST – 31 U/l	[N: <32]
GGTP – 21 U/l	[N: <40]
ALP – 15 U/l	[N: 35-105]
Bilirubina – 7,2 umol/l	[N: <21]
Hb – 15,3 g/dl	[N: 12-16]
HCT – 40,8%	[N: 37-47]
CRP – 2,42 mg/l	[N: <3,0]
INR – 1,1	[N: 0,85-1,15]
APTT – 19,5 s	[N: 23,1-33,8]
Kreatynina – 79 umol/l	[N: 44-80]
HIV – ujemny	
Przeciwciała anty ds DNA – ujemne	
Przeciwciała ANA 1 – ujemne	

W wykonanym stacjonarnym zapisie EKG stwierdzono rytm zatokowy, miarowy o częstości 60/min, we wszystkich odprowadzeniach widoczne były zaburzenia przewodnictwa śródkomorowego, stwierdzono także wysokie odejście punktu J w odprowadzeniach V1 – V3.

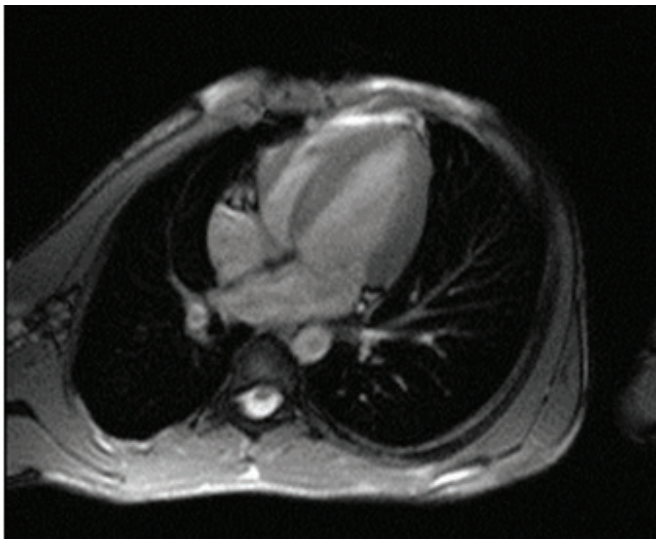
W 24-godzinnym monitorowaniu EKG metodą Holtera nie notowano istotnych zaburzeń rytmu i przewodnictwa.

Oczekiwania od studentów:
zinterpretowanie wyników badań biochemicznych oraz ogólna ocena stacjonarnego i holterowskiego zapisu EKG w kontekście dolegliwości pacjentki.

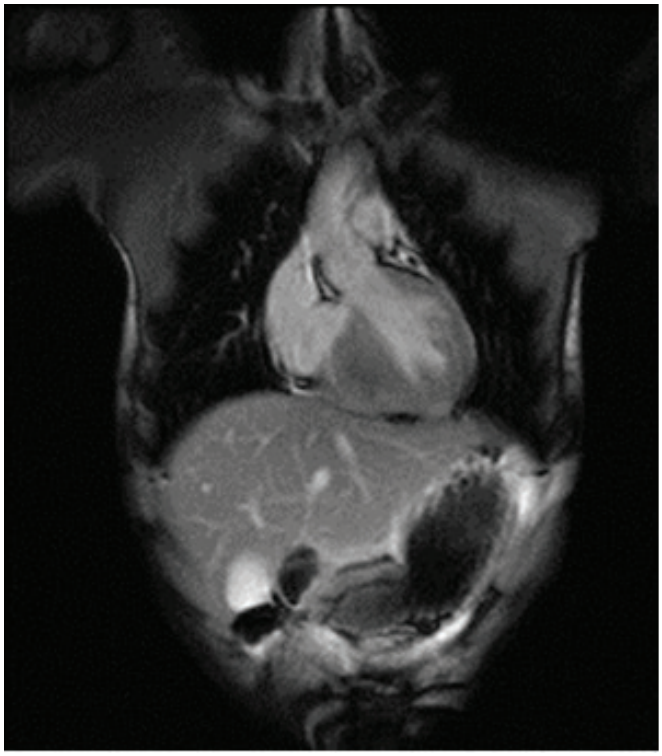
Rezonans magnetyczny serca.
W wykonanym rezonansie magnetycznym mięśnia sercowego u chorej potwierdzono obecność guza serca o wymiarach 45x31x39 mm, umiejscowionego w obrębie mięśnia lewej komory – głównie w ścianie dolnej i podstawnej części przegrody międzykomorowej – wpuklającego się do światła obu komór oraz modelującego blaszki osierdzia na zewnętrznej ścianie mięśnia sercowego.



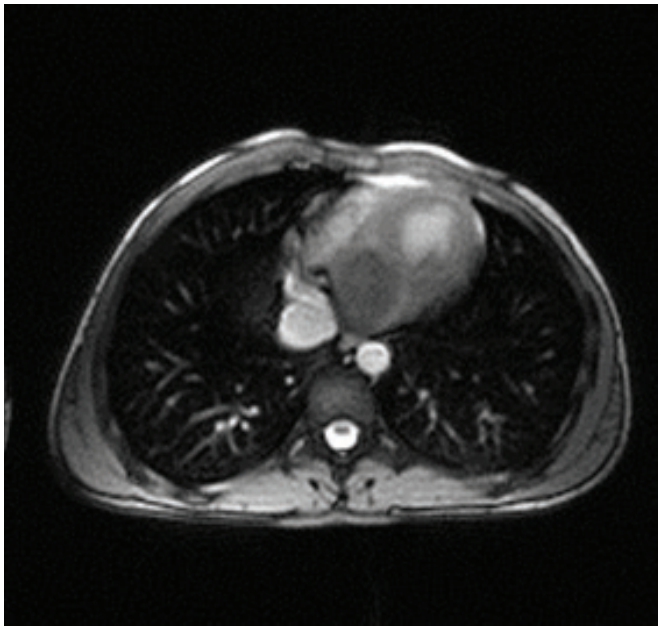
Ryc. 3. Obraz guza serca w obrębie przegrody międzykomorowej w MR serca.



Ryc. 4. Guz w obrębie przegrody międzykomorowej widoczny jako hyperechogeniczny obszar obejmujący większą część przegrody.



Ryc. 5. Guz w obrębie przegrody międzykomorowej widoczny jako hyperchogeniczny obszar obejmujący większą część przegrody.



Ryc. 5. Guz w obrębie przegrody międzykomorowej widoczny jako hyperchogeniczny obszar obejmujący większą część przegrody.

Oczekiwania od studentów:
zinterpretowanie wyniku badania rezonansu magnetycznego serca – ogólna ocena struktur anatomicznych, umiejętność wskazania patologii.

4) Decyzje terapeutyczne i podsumowanie.
U pacjentki rozpoznano łagodny guz serca – z dużym prawdopodobieństwem włókniaka (fibroma).

Rozpoznanie ustalono na podstawie obrazu w rezonansie magnetycznym – kontrastowanie tkanek guza, charakterystyczne dla tkanki włóknistej, wskazuje na rozpoznanie włókniaka. Także skąpoobjawowy przebieg (jedynie sporadyczne dolegliwości bólowe w klatce piersiowej) oraz brak patologicznych zmian w zapisie elektrokardiograficznym wskazują na łagodny charakter guza. Pozytywnym czynnikiem rokowniczym jest także brak progresji choroby – podobne wymiary guza w kolejnych badaniach obrazowych wykonywanych od 2009 roku.

Chora został skonsultowano w kardiochirurgicznie w ramach Centrum Chorób Rzadkich Układu Krążenia i w chwili obecnej na podstawie całości obrazu klinicznego zakwalifikowana do grupy obserwacyjnej i zachowawczego leczenia objawowego.

Przypadek 3.
Guz serca u 24-letniej kobiety w ciąży

Do przedstawionego przypadku przygotowano slajdy edukacyjne

1) Omówienie przypadku
24-letnia kobieta, dotychczas nieleczona przewlekle, została przyjęta do tutejszego Oddziału w 13 tygodniu ciąży I z powodu zgłaszanych od kilku tygodni dolegliwości: niewielkiego bólu w klatce piersiowej oraz okresowych kołatań serca.

W badaniu fizykalnym przy przyjęciu zaobserwowano:
BP 110/70 mmHg, **HR** 90/min, **w osłuchiwaniu serca** bez szmerów, mruków, III lub IV tonu serca czy tarcia osierdziowego
RR 16/min, **w osłuchiwaniu płuc** prawidłowy obustronnie szmer pęcherzykowy, bez dodatkowych zjawisk osłuchowych
żyły szyjne nieposzerzone
tętno na tętnicach kończyn górnych i dolnych symetryczne i zgodne z akcją serca
obrzęki obwodowe nieobecne
pozostała część badania fizykalnego bez odchyleń od normy

Wyniki badań laboratoryjnych przedstawiono w tabeli VI.2.1.6.1. :

parametr	wartość	norma
Hct [%]	42,10%	K: 37-47
WBC [tys/ul]	10,1	4.10.2015
Na [mM/l]	142	135-145
K [mM/l]	4,2	3,8-5,5
ALT [IU/l]	22	<40
AST [IU/l]	25	<40
bilirubina [uM/l]	8,9	5,1-20,5
LDH [IU/l]	340	<480
CK [IU/l]	120	K: 24-170
kreatynina [uM/l]	80	53-115
glukoza [mM/l]	4,6	3,3-5,5

EKG: rytm zatokowy miarowy o częstości 90/min, bez istotnych odchyleń od normy

Holter EKG: dość liczna (do 1500 pojedynczych pobudzeń w ciągu 24 godzin) ekstrasystolia komorowa

Pytania do studentów:
Objaw 1 - Jakie mogą być przyczyny bólu w klatce piersiowej – związane i niezwiązane z układem sercowo-naczyniowym? Jakie przyczyny można wstępnie wyeliminować u ww. Pacjentki? Co jeszcze chcielibyśmy wiedzieć o odczuwanych objawach, żeby zawęzić diagnostykę różnicową?

Slajdy wyjaśniające: charakterystyka bólu w klatce piersiowej w zależności od najczęstszych przyczyn

Podstawy teoretyczne: Na podstawie samych objawów nie można wiele powiedzieć o przyczynie. Kluczem jest tutaj wywiad i charakterystyka występowania objawów. Czasem rozróżnienie między fizjologią a patologią może być trudne, niemniej jednak pojawienie się objawów niedawno w tym przypadku powinno wzbudzić czujność diagnostyczną.

Objaw 2 – klasyfikacja komorowych zaburzeń serca (arytmie łagodne i złośliwe)

Co możemy wynieść z badania EKG metodą Holtera? Czy opisana arytmia komorowa jest łagodna czy złośliwa? Co jeszcze powinniśmy wiedzieć, żeby prawidłowo zinterpretować zaburzenia rytmu u pacjentki?

Slajdy wyjaśniające: podział komorowych zaburzeń rytmu wg Biggera

Tabela VI.2.1.6.2. Podział kliniczny arytmii komorowych (wg Biggera)

	Łagodna	Potencjalnie złośliwa	Złośliwa
arytmia	PVC, nsVT	PVC, nsVT	sVT, VF, PVC, nsVT
choroba serca	nieobecna lub minimalna	obecna	obecna
dysfunkcja LK	nieobecna	różnego stopnia	obecna
ryzyko SCD	minimalne	różnego stopnia	obecne

LK – lewa komora, nsVT – nietrwały częstoskurcz komorowy, PVC – przedwczesne pobudzenie komorowe, SCD – nagła śmierć sercowa, sVT – trwały częstoskurcz komorowy, VF – migotanie komór

Podstawy teoretyczne: U pacjentki występują mało charakterystyczne objawy, jednak w badaniach dodatkowych zaobserwowano pojedyncze pobudzenia komorowe, które wg przytoczonej skali mogą być łagodne lub potencjalnie złośliwe – jeżeli wykluczymy organiczną chorobę serca. Podział kliniczny arytmii komorowych wg Biggera przedstawiono w tabeli VI.2.1.6.2. Należy zaplanować dalszą diagnostykę obrazową oceniającą patologię serca

Objaw 3 – diagnostyka obrazowa u kobiet w ciąży – jakie badania można bezpiecznie wykonywać?

Oczekiwania od studentów: ochrona radiologiczna kobiet w ciąży – czym jest, dlaczego ją stosujemy?

Podstawy teoretyczne: Różnice w promieniowrażliwości poszczególnych tkanek i narządów są wynikiem różnic w promieniowrażliwości tworzących je komórek. Najbardziej wrażliwe na promieniowanie są nie wyspecjalizowane i często dzielące się komórki macierzyste. Komórki, które osiągnęły już swój stopień specjalizacji lub te, które dzielą się rzadko lub wcale są względnie oporne na dawki promieniowania powodujące śmierć mitotyczną komórek macierzystych lub często dzielących się. Jedynym wyjątkiem od tej reguły są limfocyty. Z podobnych powodów rosnące narządy dzieci i młodzieży wykazują znacznie większą promienio-wrażliwość niż narządy osób dorosłych. Jednak najbardziej promieniowrażliwe są rozwijające się tkanki i narządy ludzkiego zarodka. Okres rozwoju tkanek i narządów, nazywany organogenezą, trwa od drugiego do ósmego tygodnia ciąży. Jest to więc szczytowy okres promieniowrażliwości człowieka. Dawka efektywna dopuszczalna u kobiety w ciąży - 1 mSv (dla embrionu). Zarodek i płód ludzki jest wrażliwy na indukcję nowotworów (efekty stochastyczne) ujawniających się w ciągu pierwszych 10 lat po urodzeniu, a także w późniejszym wieku. Ważne jest, że małe dawki stanowią tutaj istotny problem, a ryzyko związaną z dawką ≤ 10 mGy zwiększa ryzyko względne o 40% (ryzyko bezwzględne: 1 przypadek/1700 dzieci badanych). Dawka pochłonięta przez płód do 100 mGy nie stanowi uzasadnienia do przerywania ciąży. Każda pacjentka w wieku rozrodczym powinna być traktowana jak potencjalna ciężarna. Poprawnie przeprowadzona procedura rejestracji pacjentek na wszystkie badanie radioizotopowe powinna zakładać pozyskanie informacji od pacjentki – czy jest lub może być w ciąży, a wszelkie wątpliwości powinny być wyjaśnione przed podjęciem decyzji o wykonaniu badania. U kobiet ciężarnych medycznie uzasadnione badania radiologiczne okolic ciała odległych od miednicy mogą być bezpiecznie wykonywane w każdym okresie ciąży. Zasada ALARA – as low as reasonably achievable.

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej:

(dot. badań diagnostycznych)

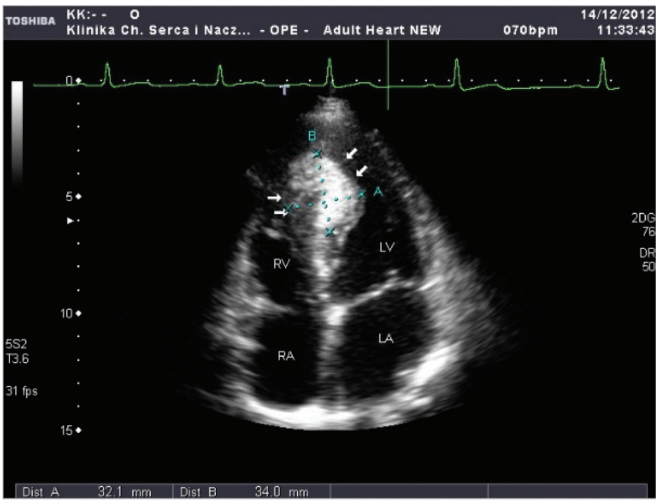
1. Wykonywanie badań rentgenodiagnostycznych u kobiet w ciąży jest ograniczone do niezbędnych przypadków, jeżeli nie mogą być one wykonane po porodzie.
2. Badania, o których mowa należy wykonywać w sposób zapewniający maksymalną ochronę zarodka lub płodu przed ekspozycją na promieniowanie jonizujące, poprzez wybór właściwej techniki badania oraz stosowanie właściwych osłon osobistych na okolicę brzucha i miednicy.
3. Uzasadnienie badania, o którym mowa powinno być potwierdzone w dokumentacji medycznej przez lekarza wykonującego lub nadzorującego to badanie.
4. W przypadku gdy doszło do napromienienia zarodka lub płodu bezpośrednią wiązką promieniowania jonizującego, jednostka ochrony zdrowia jest zobowiązana dokonać obliczenia dawki dla zarodka lub płodu.

2) Pierwsze decyzje diagnostyczne

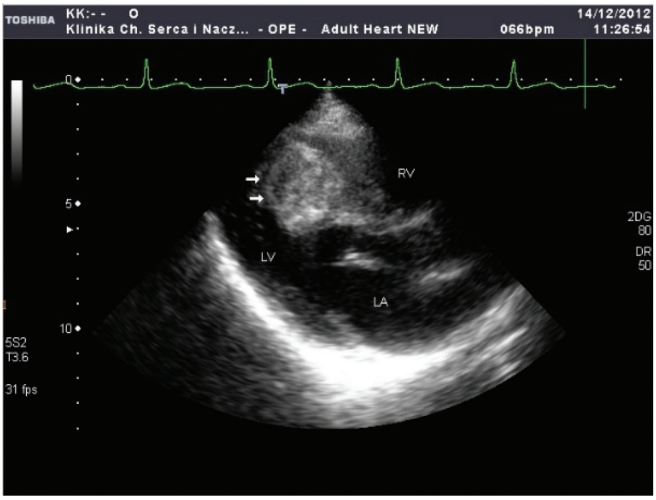
Badanie echokardiograficzne (kilka projekcji)

Oczekiwania od studentów: prawidłowe określenie rodzaju badania, dostrzeżenie podstawowych nieprawidłowości, próba opisania, diagnostyka różnicowa guzów

Slajdy wyjaśniające:



Ryc. 1: (projekcja czterojamowa) uwidoczniono guza wywodzącego się z przegrody międzykomorowej o wymiarach 32/34 mm, który wpuklał się do prawej i lewej komory i nieco utrudniał napływ do komór przez zastawki przedsionkowo-komorowe.



Ryc. 2: (projekcja przymostkowa w osi długiej) duży, niejednorodny echogenicznie guz z przegrody międzykomorowej

Diagnostyka różnicowa guzów pierwotnych serca (na podstawie obrazu echokardiograficznego):

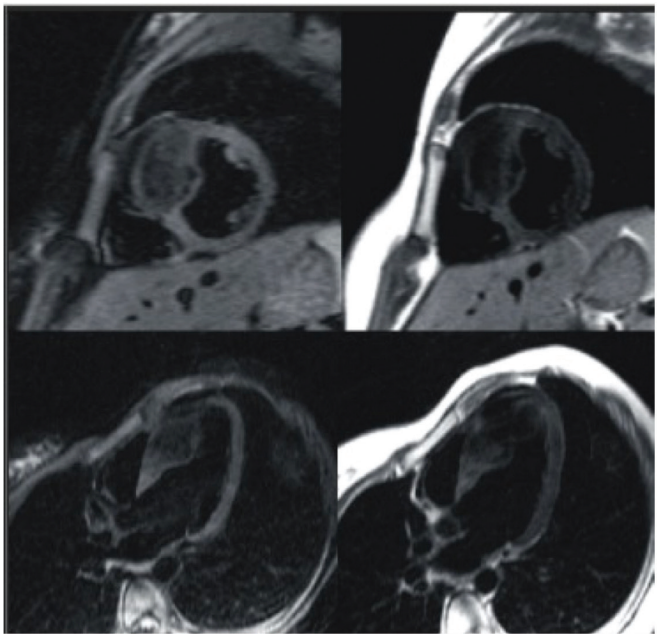
- włókniak (fibroma)
- naczyniak (hematoma)
- mięśniak gładkokomórkowy (rhabdomyoma)

Rezonans serca – badanie pozwalające przybliżyć anatomię guza

Oczekiwania od studentów: prawidłowe określenie rodzaju badania, dostrzeżenie nieprawidłowości

Slajdy wyjaśniające: dzięki zastosowaniu obrazowania w różnych sekwencjach (T1, T2, STIR) oraz z użyciem kontrastu (gadolin) możliwe jest bardzo precyzyjna ocena morfologii guza oraz jego wpływu na czynność serca – MR serca jest badaniem z wyboru jeśli chodzi o ocenę czynnościową. Dzięki zastosowaniu rezonansu postawiono rozpoznanie włókniaka przegrody międzykomorowej.

3) Decyzje terapeutyczne i podsumowanie



Podczas ciąży u pacjentki stosowano beta-bloker, który zmniejszył nasilenie odczuwanych dolegliwości oraz obserwowaną arytmię komorową. Ciąża przebiegała bez powikłań, pod ścisłym nadzorem kardiologicznym i położniczym w ośrodku referencyjnym, pacjentka nie wymagała dodatkowych interwencji poza planowymi wizytami kontrolnymi. O czasie urodziła siłami natury, bez powikłań. Obecnie oczekuje na zabieg operacyjny celem usunięcia włókniaka przegrodzy międzykomorowej. Rodzaj i zakres zabiegu zostanie oceniony na podstawie aktualnych badań obrazowych przed operacją kardiochirurgiczną.

Przypadek 4.
Zwapnienie pierścienia mitralnego.

Do przedstawionego przypadku przygotowano slajdy edukacyjne

1) Opis przypadku

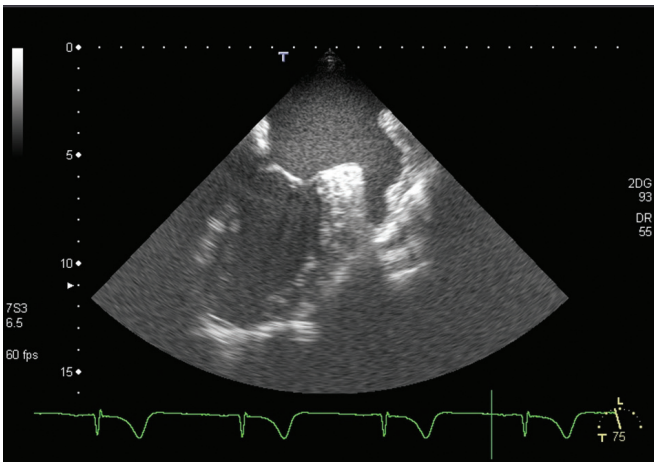
Pacjentka lat 69 z wywiadem nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii, choroby wieńcowej z przebytym zawałem mięśnia sercowego (2009), oraz podejrzeniem guza serca przyjęta została do oddziału kardiologicznego celem pogłębienia diagnostyki w tym kierunku. Guz rozpoznano w czasie pobytu w oddziale chirurgicznym, gdzie chora była operowana z powodu zatoru krezki. Wysunięto podejrzenie, że zatorowość obwodową spowodował guz serca.

Oczekiwania od studentów:

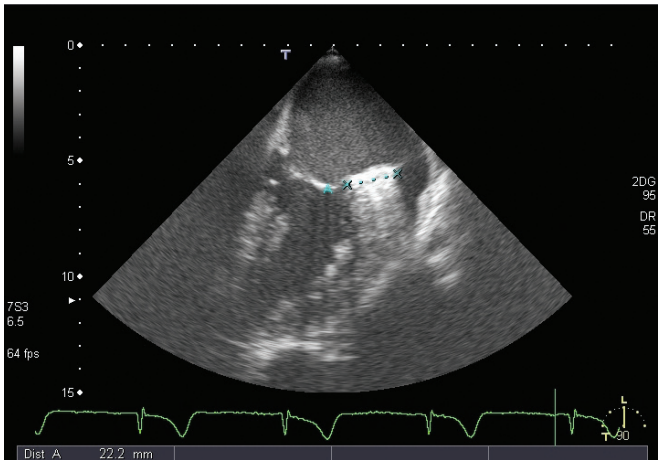
Jakie mogą być przyczyny zatorowości obwodowej? Jakie powinno być dalsze postępowanie diagnostyczne. Interpretacja całości obrazu klinicznego

2) Pierwsze decyzje diagnostyczne

Wykonano badanie echokardiograficzne przezklatkowe i przezprzełykowe (TTE/TTE – transthoracic/transesophageal echocardiography),któe wykazały masywne zwapnienia pierścienia mitralnego. Pomiędzy uszkiem lewego przedsionka (LAA – left atrial appendage) a pierścieniem mitralnym ściana przedsionka była pogrubiała (do 22 mm), zawierała zwapnienia połączone z pierścieniem mitralnym (ryc. 1 i 2).

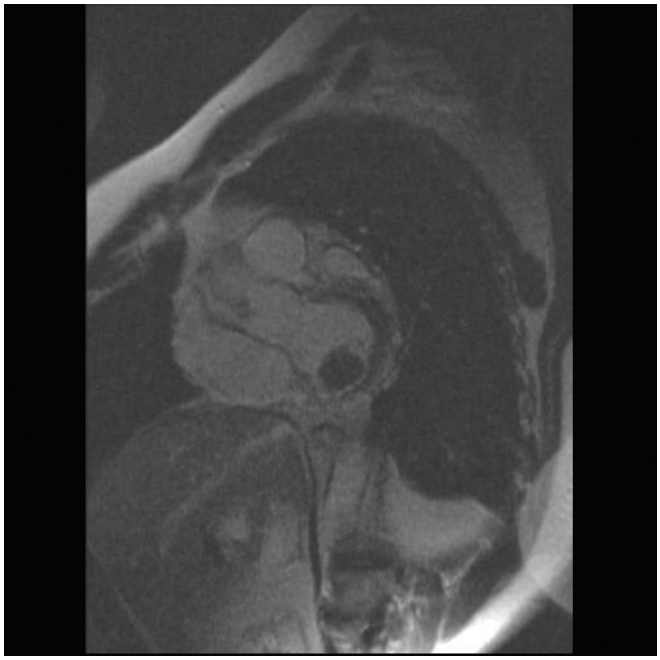


Ryc. 1 Badanie TEE – zwapnienia zlokalizowane między uszkiem lewego przedsionka a pierścieniem mitralnym.

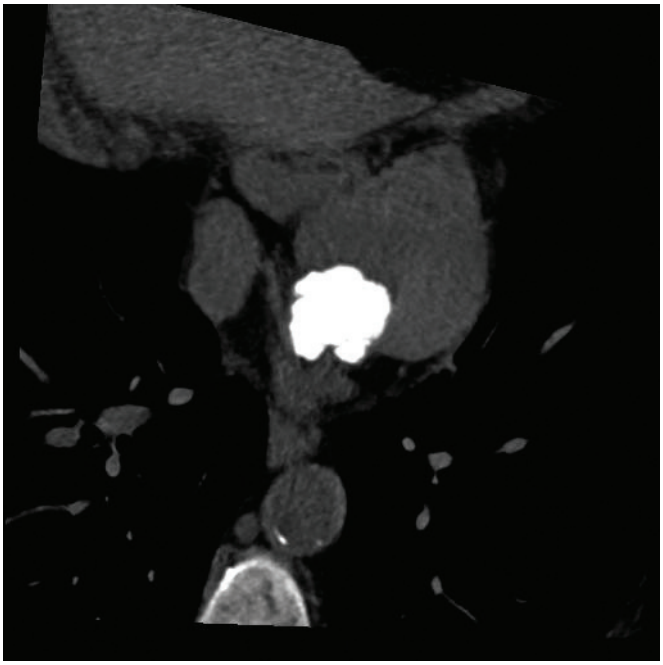


Ryc. 2 Badanie TEE – zwapnienia zlokalizowane między uszkiem lewego przedsionka a pierścieniem mitralnym

Wykonano badanie TK (computed tomography - CT), które potwierdziło rozpoznanie MAC oraz badanie MR serca (cMRI – cardiac magnetic resonance imaging), które wykluczyło obecność innych morfologicznych patologii mięśnia sercowego. W trakcie 24-godzinnej rejestracji Ekg metodą Holtera nie notowano zaburzeń rytmu ani przewodzenia.



Ryc. 3. Badanie cMRI- zwapnienia są hipointensywne względem miokardium.



Ryc. 4 Badanie CT- potwierdzenie rozpoznania MAC.

Pytania do studentów:
Jakie powinno być dalsze postępowanie? Czy chora wymaga leczenia farmakologicznego?

3) Decyzje terapeutyczne i podsumowanie
Przypadek chorej omawiano w trakcie konsultacji „zespołu sercowego" (herat team) szpitala – w chwili obecnej nie stwierdzono wskazań do leczenia operacyjnego z zaleceniem umieszczenia pacjentki w ścisłej grupie obserwacyjnej z regularną oceną echokardiograficzną i kliniczną. W związku z przebytą tętniczą zatorowością obwodową o najpewniej etiologii sercowej (MAC) włączono na stałe doustną antykoagulację.

Przypadek 5.
37-letni mężczyzna z nietypowymi dolegliwościami bólowymi w klatce piersiowej /Hemangioma/

Do przedstawionego przypadku przygotowano slajdy edukacyjne

1) Omówienie przypadku.
37-letni mężczyzna, dotychczas nieleczony przewlekle, z zawodu stolarz został przyjęty do szpitala z powodu nietypowych dolegliwości bólowych w klatce piersiowej oraz postępującego ograniczenia tolerancji wysiłku celem diagnostyki i leczenia. Objawy od około 6 miesięcy stopniowo się nasilają. W wywiadzie hipercholesterolemia, aktualnie bez leczenia. Przy przyjęciu do oddziału w badaniu fizykalnym bez odchyleń od normy. W badaniach laboratoryjnych bez nieprawidłowości. W EKG oś serca pośrednia, rytm zatokowy, blok av I stopnia, ujemne załamki T w I, aVL.

Oczekiwania od studentów:
Diagnostyka różnicowa bólu w klatce piersiowej. Charakterystyka typowych dolegliwości bólowych w klatce piersiowej. Klasyfikacja dławicy piersiowej. Interpretacja całości obrazu klinicznego. Zaproponowanie dalszej diagnostyki.

Typowe dolegliwości bólowe w klatce piersiowej;

- odczuwany zamostkowo, może promieniować do szyi, żuchwy, lewego barku, lewego ramienia, nadbrzusza, okolicy międzyłopatkowej
- Wywoływany jest przez wysiłek fizyczny, stres emocjonalny,
- Ustępuje w spoczynku lub po przyjęciu nitrogliceryny pod język

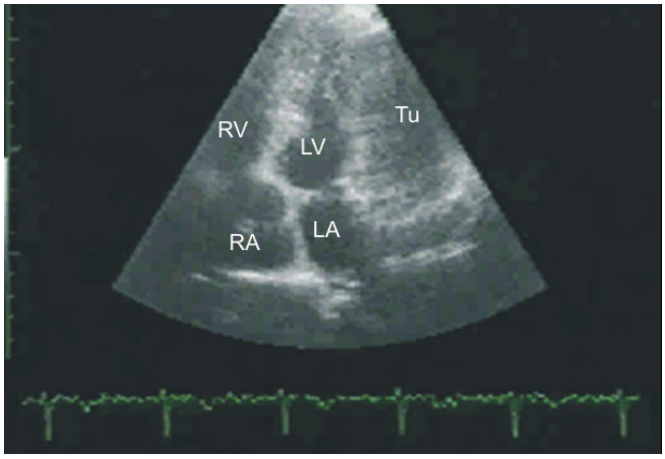
Klasyfikację dławicy piersiowej przedstawiono w tabeli VI.2.1.6.3.

Tabela VI.2.1.6.2. Podział kliniczny arytmii komorowych (wg Biggera)

Klasa CCS	Definicja
I	Chorzy bez ograniczeń aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie powoduje dławicy. Dławica występuje przy większym, gwałtowniejszym lub dłużej trwającym wysiłku fizycznym, związanym z pracą lub rekreacją
II	Chorzy z niewielkim ograniczenie aktywności fizycznej. Dławica występuje przy szybkim chodzeniu po płaskim terenie lub szybkim wchodzeniu po schodach, przy wchodzeniu pod górę, po przejściu >200 m po płaskim terenie i przy wchodzeniu na więcej niż 1 piętro w normalnym tempie i zwykłych warunkach
III	Chorzy ze znacznym ograniczeniem zwykłej aktywności fizycznej. Bez dolegliwości w spoczynku. Aktywność mniejsza od zwykłej powoduje dolegliwości (po przejściu 100-200m po płaskim terenie lub przy wchodzeniu po schodach na jedno piętro)
IV	Chorzy niezdolny do podejmowania jakiejkolwiek aktywności fizycznej bez pojawienia się objawów. Dolegliwości bólowe mogą występować już w spoczynku. Wszelka aktywność fizyczna nasila objawy

2) Pierwsze decyzje diagnostyczne

Wykonano badanie echokardiograficzne w którym uwidoczniono w projekcji czterojamowej przy bocznej ścianie lewej komory guz przylegający bezpośrednio do serca

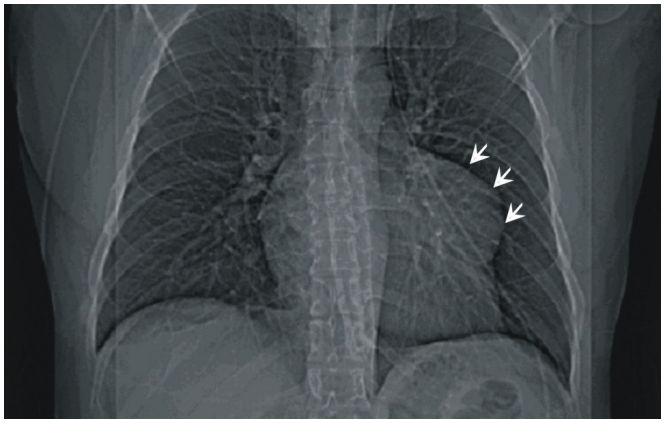


Ryc.1 Echokardiografia. Projekcja 4CH. Guz przylegający do bocznej ściany lewej komory serca

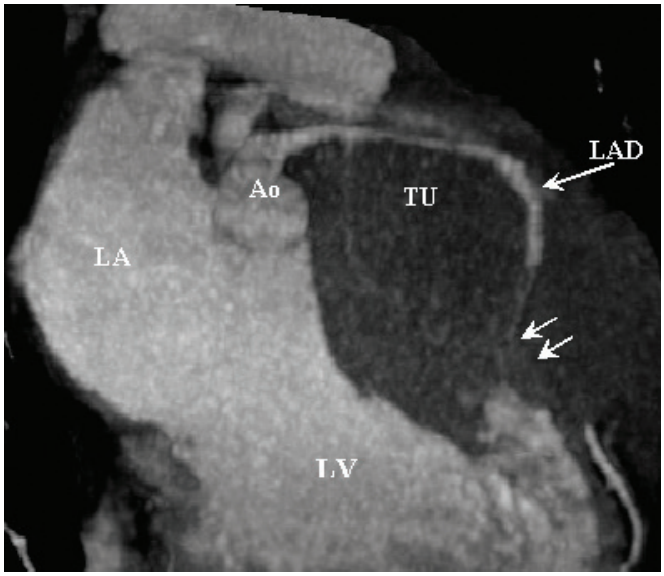
Pytania do studentów:

Jakie nieprawidłowości są widoczne w badaniu. Diagnostyka różnicowa guzów w jamach serca. Interpretacja całości obrazu klinicznego i ustalenie dalszego postępowania

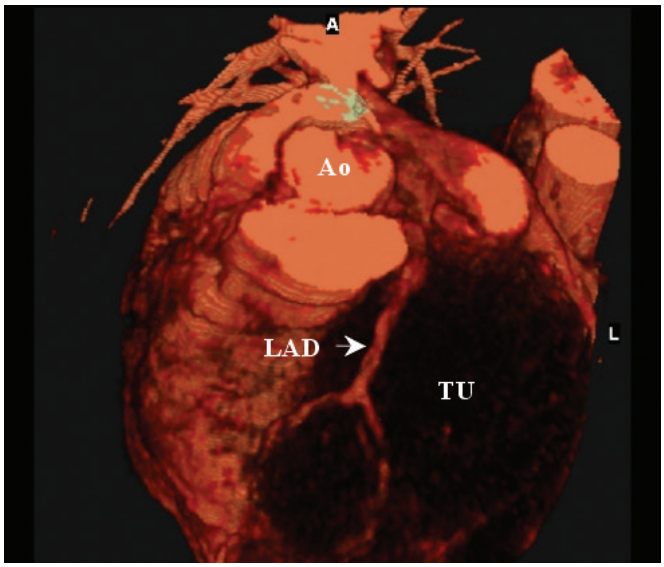
Wykonano wielorzędową tomografię komputerową (MSCT) z dożylnym podaniem środka kontrastowego w którym uwidoczniono wielojamisty twór o wymiarach 75x80x80 mm znajdujący się w obrębie nasierdzia lewej komory serca bez łączności z mięśniem serca, część środkowa gałęzi międzykomorowej przedniej znajdowała się w obrębie nowotworu. W wykonanej koronarografii nie stwierdzono miażdżycy tętnic wieńcowych nasierdziowych, gałąź międzykomorowa przednia na długim odcinku modelowana przez masę guza.



Ryc. 2 Wielorzędowa tomografia komputerowa. Topogram serca – lewy obrys serca nieregularny i powiększony



Ryc.3 Rekonstrukcja 3D.



Ryc.4 Rekonstrukcja 3D

Oczekiwania od studentów:

Interpretacja całości obrazu klinicznego oraz zinterpretowanie wyniku badania tomografii komputerowej serca – ogólna ocena struktur anatomicznych, umiejętność wskazania patologii. Zaproponowanie dalszego postępowania.

3) Decyzje terapeutyczne i podsumowanie

Pacjent został zakwalifikowany do zabiegu kardiochirurgicznego w trakcie którego usunięto całą masę guza oraz część gałęzi międzykomorowej przedniej. Na podstawie badania histopatologicznego rozpoznano naczyniaka jamistego. Zabieg i okres okołozabiegowy bez powikłań. Pacjent został wypisany w stanie ogólnym dobrym, z prawidłowym EKG. W trakcie 6-miesięcznej obserwacji dolegliwości nie nawróciły.

VI.2.2. Choroby rzadkie przebiegające z udziałem mechanizmów immunologicznych.

Joanna Sulicka-Grodzicka (przypadek 3), Magdalena Strach (przypadki 1 i 2)

Czas trwania

1 x 45 min

Nabyte umiejętności

- student zna problem nawrotowych infekcji u osób dorosłych;
- student potrafi rozpoznać objawy sugerujące niedobór odporności;
- student potrafi przedstawić diagnostykę różnicową hipogammaglobulinemii;
- student rozumie patofizjologię uszkodzeń wielonarządowych w przebiegu niedoboru odporności i zagrożenie nawrotowych zakażeń;
- student potrafi zaproponować plan zaleceń diagnostycznych u pacjenta z nawrotowymi infekcjami;
- student potrafi zinterpretować wyniki badań laboratoryjnych oraz badań dodatkowych u chorego z niedoborem odporności humoralnej;
- student zna podstawowe zasady diagnostyki u pacjenta z hipogammaglobulinemią;
- student rozumie specyfikę opieki nad pacjentem z pierwotnym niedoborem odporności;
- student rozumie zasady współpracy wielodyscyplinarnej w opiece nad chorymi z pierwotnymi niedoboramiodporności

Sposób prowadzenia zajęć

Zajęcia zostaną przeprowadzone w sposób interaktywnego seminarium, w czasie którego nauczyciel poprzez zadawane pytania będzie angażował w dyskusję studentów (preferowana forma: „burza mózgów”).

W trakcie zajęć przedstawione zostaną przykłady pacjentów w różnym wieku z podkreśleniem ich głównej przyczyny zgłoszenia się do lekarza oraz dotychczasowego wywiadu chorobowego, przeprowadzonych badań oraz testów. W miarę przedstawiania kolejnych danych dotyczących pacjenta studenci zostaną poproszeni o:

- interpretację dotychczasowych danych, nazwanie głównego problemu (np. „nawracające zapalenia płuc”),
- zaproponowanie przeprowadzenia diagnostyki różnicowej zgłaszanego problemu/dolegliwości,
- wskazanie dalszych badań i testów mających na celu wykluczenie wcześniej wymienionych chorób (ukierunkowanie diagnostyki),
- postawienie wstępnego rozpoznania,
- wskazanie problemów i komplikacji z zakresu poszczególnych narządów ciała, które mogą wystąpić,

Po interpretacji wyników badań klinicznych i zaproponowaniu wstępnego rozpoznania przez studentów, nauczyciel omówi kryteria diagnostyczne choroby dotyczącej wybranego przypadku oraz przedyskutuje leczenie i dalsze postępowanie. W przypadkach w których uwzględniono obserwację odległą, nauczyciel omówi dalsze losy pacjenta.

Do przedstawionego tematu przygotowano slajdy edukacyjne zawierające wprowadzenie oraz prezentacje przypadków. Pliki załączono w wersje elektronicznej („Zestaw 2.2. Choroby rzadkie o podłożu immunologicznym cz.1”).

Przypadek 1.

53 letni pacjent z następującym wywiadem:

Od ok. 4 lat nawrotowe infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych, w ciągu 1 roku kalendarzowego 6x zapalenie płuc, 3-4 x w roku wymagające hospitalizacji, poza tym zapalenia zatok, zapalenia ucha powtarzające się. Od roku stały rumień guzowaty na podudziach zmniejszający się po zastosowanych kursach antybiotyków, przemijające obrzęki stawów głównie skokowych, niesymetryczne. Bóle brzucha, biegunka- 3-4 stolców dziennie. Waga ciała -12 kg w ciągu ostatniego roku. Często stany podgorączkowe, gorączki.

W badaniu fizykalnym: skóra blada, liczne drobne podbiegnięcia krwawe na przedramionach zasinienia, na skórze podudzi symetrycznie zaczerwienienie, nacieki średnicy ok 3 cm, zlewające się. Węzły chłonne szyjne powiększone średnicy ok 1.5-2

cm, liczne, elastyczne, przesuwalne wzgl. podłoża i skóry. Nad polami płucnymi pojedyncze furczenia, przypodstawnie po stronie prawej rzężenia drobne.

Waga 62 kg (maksymalna waga 86 kg) wzrost 178 cm BMI: 20 kg/m^2. Wyniki badań laboratoryjnych przedstawiono w tabeli VI.2.2.1

Tabela VI.2.2.1. Wyniki badań laboratoryjnych.

Badanie	Wynik pacjenta	norma
WBC	2.7 x10^3	[3,8-10 x10^3]
RBC	3 x10^6	[4.2-6.0]
Hgb	11 g/dl	[13-16]
PLT	96 x 10^3	[150-400 x 10^3]
CRP	15 mg/l	0-5 mg/l
OB	40/1 h	3-15/1 h
LDH	540 U/L	240-480 U/L
żelazo	3 umol/l	10-35 umol/l
kreatynina	60 umol/l	40-80 umol/l
IgG	0.2 g/l	7-16 g/l
IgA	0.0 g/l	0.7-3.5 g/l
IgM	0.0 g/l	0.4-2.5 g/l
albumina	28 g/l	35-55 g/l

Stwierdzenie: hipogammmaglobulinemia w 3 klasach tj. IgG, IgA i IgM.

Nawrotowe infekcje. Limfadenopatia.Rumień guzowaty. Hipoalbuminmia.Anemia. Niedobór żelaza.

CZEGO szukamy?
Przyczyn nawrotowych infekcji, hipogammaglobulinemii, niedoboru odporności. W tabeli VI.2.2.2. przedstawiono przykładowe przyczyny hipogammaglobulinemii.

Tabela VI.2.2.2. Przyczyny hipogammaglobulinemii.

choroby nowotworowe	Chłoniaki, białaczki, szpiczak mnogi, nowotwory narządów litych z przerzutami
leczenie cytostatykami, lekami immunosupresyjnymi radioterapia	
zakażenia	HIV, odra, HSV, CMV, EBV Prątki w tym *Mycobacterium tuberculosis* malaria
Choroby autoimminizacyjne i ich leczenie	Toczeń układowy Reumatoidalne zapalenie stawów
Pierwotne niedobory odporności	Humaralnej, komórkowej, mieszanej

U pacjenta wykonano:
KT klatki piersiowej: zmiany naciekowe, drobnoplamiste z tendencją do zlewania się i pogrubienia rysunku zrębu, głównie w płacie środkowym i segmentach podstawnych płata dolnego płuca prawego- zejściowe zmiany zapalne- celowa kontrola pulmonologiczna. Ponadto kilka niecharakterystycznych pojedynczych guzków do 5.5 mm w segmencie 6 płuca prawego

KT zatok obocznych nosa: masywne zmiany zapalne w obrębie zatok szczękowych, klinowych, ujścia zatokowo-nosowe obustronnie niedrożne

KT jamy brzusznej: bez zmian patologicznych, bez powiększonych ww. chłonnych

Oznaczono markery nowotworowe: PSA: 0.8 ng/ml, CEA: w normie, Ca19-9: w normie, AFP: w normie

Trepanobiopsja szpiku: wyspy erytroidalne nieregularne, słabo wyodrębnione, z cechami znacznego odmłodzenia, wyraźna odnowa megaloidalną. Widoczna dyserytropoeza. Linia mieloidalna prawidłowa. Limfocyty B CD20+ są bardzo nieliczna –poniżej 1% komórek szpiku, małe limf. CD3+ rozporoszone, wchodzące w skład pojedynczych, odczynowych grudek oraz tworzące bardzo drobne skupiska- stanowią 8-10% komórek szpiku. WNIOSKI: brak jednoznacznych cech histologicznych na rozpoznanie nowotworu limfproliferacyjnego- aczkolwiek pewne wykluczanie nie jest możliwe. Widoczne zaburzenie hemopoezy w pierwszej linii przemawiające za głębokim niedoborem witaminowym cytopeni- anemii megaloblastycznej.

Gastroskopia: błona śluzowa żołądka nieżytowa, o znacznie wygładzonych fałdach, w antrum w pobliżu odźwiernika polip sr. 5-6 mm (pobrano wycinek), opuszka XII-cy oraz początkowy odcinek cz. zstępującej XII makroskopowo prawidłowe. Przepuklina wślizgowa rozworu przełykowego.

Hist-pat: polypus inflamatorius mucose partis pyloricas, w podścielisku przewlekły naciek zapalny z pojedynczymigranulocytami. Liczba limfocytów wewnątrznabłonkowych CD3+ w liczbie 72/100 enterocytów. Obraz przy zgodnych objawach klinicznych może odpowiadać celiakii typ IIIc uszkadzający wg Marsha i Oberhubera.

Kolonoskopia: guzki krwawnicze odbytu, błona śluzowa jelita grubego prawidłowa. Na prośbę kierującego internisty pobrano wycinki.

Wycinek: obfite ogniskowe nacieki z komórek limfoidalnych w obrębie blaszki właściwej.

Posiew stolca: mykologicznie: liczne kolonie Candida alb, parazytologicznie: nie stwierdzono cyst, stwierdzono liczne oocysty Cryptosporidium

Pobranie ww. chłonnego i badanie histo-patologiczne: bez cech rozrostu nowotworowego
Oznaczono metoda PCR: HIV, HCV, CMV, EBV, HSV oraz HBsAntygen
Nie oznaczano przeciwciał przeciwjądrowych i czynnika reumatoidalnego ani aCCP (przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi)
Subpopulacje limfocytów T, ilościowe oznaczenie subpopulacji B:
CD3: 1200 komórek/ul,
CD4: 280 kom/ul, CD8: 880 kom/ul, stosunek CD4:CD8= 1:3.5
CD19< 1 kom/ul,
NK CD16+CD56+: 80 kom/ul
Oznaczono komórki pamięci komórek B pamięci (o fenotypie CD27+IgD-IgM-)< 1%

ROZPOZNANIE: pospolity zmienny niedobór odporności
Leczenie: preparaty immunoglobulin dożylnie początkowo w dawce 800 mg/kgmc/dawkę co 3 tygodnie

Suplementacja witB12, kwasu foliowego
Zmienny pospolity niedobór odporności (common variable immunodeficiency; CVID), podstawy teoretyczne:

Schorzenie to jest faktycznie heterogenną grupą zespołów niedoborów humoralnych o podobnym obrazie i przebiegu klinicznym, lecz przypuszczalnie różnym podłożu genetycznym. Występuje u ludzi rasy kaukaskiej z częstością 1:25 000, z podobna częstością u obu płci. Najczęściej choroba diagnozowana jest w 2-3 dekadzie życia, a więc u osób już dorosłych, chociaż jej objawy mogą występować od dzieciństwa. Występowanie rodzinne CVID obserwuje się u 10-20% osób dotkniętych tym niedoborem.

Według ESID (European Society for Immunodeficiencies) definiuje się następujące kryteria rozpoznania CVID:

1 z poniższych kryteriów klinicznych:

- zwiększona podatność na infekcje
- schorzenia autoimmunizacyjne
- obecność ziarniniaków
- poliklonalna limfoproliferacja
- hipogammaglobulinemia w rodzinie

musi być: obniżenie stężenia IgG o co najmniej 2 odchylenia standardowe,

+ obniżenie stężenia IgA i/lub IgM,
+ brak izohemaglutynin w surowicy krwi i/lub obniżoną odpowiedź na szczepienia,
początek wystąpienia objawów związanych z defektem układu odpornościowego powyżej 2 roku życia,
wykluczenie innych dobrze zdefiniowanych niedoborów odporności humoralnej
wykluczenie głębokiego niedoboru CD4 (CD4<200 kom/ul) lub CD4naiv < 10%, brak proliferacji w hodowli CD3.

Liczebność populacji limfocytów T i B krążących we krwi obwodowej u większości chorych jest prawidłowa. Choć liczba limfocytów B może być prawidłowa lub nieznacznie obniżona, u chorych tych obserwuje się brak obecności lub niski poziom krążących limfocytów B pamięci o fenotypie CD19+CD27+. Limfocyty B u pacjentów z CVID nie różnicują się w wystarczającym stopniu w kierunku plazmocytów, czego rezultatem może być różnego stopnia hipogammaglobulinemia, dotycząca głównie IgG i IgA

Objawy kliniczne:

Związane z infekcjami:

- nawracające zakażenia dróg oddechowych - bakteryjne (Haemophillus influenzae, Streptococcus pneumoniae), grzybicze (Candida albicans), zapalenia ucha, zatok obocznych nosa. Nawracające infekcje dolnych dróg oddechowych prowadzą do przewlekłego stanu zapalnego, obturacji, a następnie rozstrzeni oskrzeli
- przewodu pokarmowego pasożytnicze (Giardia lamblia), pierwotniakowe, CMV, HSV

nie związane z infekcjami:

- przewlekłe biegunki niezwiązanej z zakażeniem (coeliac like disease, Crohn like disease)
- cytopenie (małopłytkowość, leukopenia, anemia hemolityczna)
- występowanie ziarniniaków w przewodzie pokarmowym, drogach oddechowych
- zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaków

Leczenie:
W chwili obecnej, w praktyce klinicznej, niedostępne są metody terapii przyczynowej CVID.

Jedynym skutecznym postępowaniem terapeutycznym u wybranych chorych z poważnymi objawami klinicznymi jest terapia substytucyjna z zastosowaniem dożylnych preparatów immunoglobulin klasy IgG (intravenous immunoglobulins; IVIG), lub rzadziej, podskórnych preparatów immunoglobulinowych (subcutaneous immunoglobulins; SCIG).

Pacjent po 6 latach:

- pozostaje na regularnej substytucji IVIG co 21-28 dni
- zapalenia płuc 1x w roku- wymaga hospitalizacji
- antybiotykoterapia z powodu infekcji górnych dróg oddechowych ok. 8-10x w roku

- od 5 lat ze względu na przewlekłą biegunkę- dieta bezmleczna, bezglutenowa, metronidazol na stałe + probiotyki - od 3 miesięcy bez biegunek, waga 72-73 kg- stała od 6 m-cy

Wyniki badań laboratoryjnych przedstawiono w tabeli VI.2.2.3.

Tabela VI.2.2.3. Wyniki badań laboratoryjnych.

Badanie	Wynik pacjenta	norma
WBC	3.0-4.0 $x10^3$	[3,8-10 $x10^3$]
RBC	3-4 $x10^6$	[4.2-6.0]
Hgb	11 g/dl	[13-16]
PLT	100 x 10^3	[150-400 x 10^3]
CRP	7 mg/l	0-5 mg/l
OB	20 /1 h	3-15/1 h
LDH	400-600 U/L	240-480 U/L
żelazo	12 umol/l	10-35 umol/l
kreatynina	60 umol/l	40-80 umol/l
IgG	5-6 g/l	7-16 g/l
IgA	0.0 g/l	0.7-3.5 g/l
IgM	0.0 g/l	0.4-2.5 g/l

Piśmiennictwo:

1.Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). Clin Immunol 2012;4
2. Cunnigham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. Clin Immunol 1999; 92: 34-48
3. Warnatz K, Bossaller L, Salzer U, Skrabl-Baumgartner A, Schwinger W, van der Burg M, van Dongen JJ, Orlowska-Volk M, Knoth R, Durandy A. Human ICOS-deficiency abrogates the germinal center reaction and provides a monogenic model for common variable immunodeficiency. Blood 2006; 107: 3045-3052
4. Vořechovský I, Webster AD, Plebani A, Hammarström L. Genetic linkage of IgA deficiency to the major histocompatibility complex: evidence for allele segregation distortion, parent-of-origin penetrance differences, and the role of anti-IgA antibodies in disease predisposition. Am J Hum Genet 1999; 64: 1096-1099
5. UpToDate Evidence Based Clinical Decision Support

VI.2.2.2. Choroby autoimmunizacyjne.

Czas trwania

1 x 45 min

Nabyte umiejętności

- student zna definicję choroby układowej.
- student potrafi zinterpretować i ocenić cechy badania przedmiotowego i podmiotowego u pacjenta z podejrzeniem choroby układowej
- student rozumie patofizjologię uszkodzeń wielonarządowych w przebiegu układowego zapalenia naczyń
- student proponuje plan zaleceń diagnostycznych u pacjenta z choroba układowa
- student interpretuje wyniki badań laboratoryjnych oraz badań dodatkowych u chorego z układową choroba naczyń
- student zna podstawowe zasady diagnostyki serologicznej układowych zapaleń naczyń.
- student potrafi zinterpretować wyniki badan przeciwciał ANCA oraz ocenić ich przydatność i znaczenie w diagnostyce pacjenta.
- student rozumie specyfikę opieki nad pacjentem z rzadką chorobą układowa
- student rozumie zasady współpracy wielodyscyplinarnej w opiece nad chorymi z rzadkimi chorobami układowymi

Sposób prowadzenia zajęć

Zajęcia zostaną przeprowadzone w sposób interaktywnego seminarium, w czasie którego nauczyciel poprzez zadawane pytania będzie angażował w dyskusję studentów (preferowana forma: „burza mózgów").

W trakcie zajęć przedstawione zostaną przykłady pacjentów w różnym wieku z podkreśleniem ich głównej przyczyny zgłoszenia się do lekarza oraz dotychczasowego wywiadu chorobowego, przeprowadzonych badań oraz testów. W miarę przedstawiania kolejnych danych dotyczących pacjenta studenci zostaną poproszeni o:

- interpretację dotychczasowych danych, nazwanie głównego problemu,
- zaproponowanie przeprowadzenia diagnostyki różnicowej zgłaszanego problemu/dolegliwości,
- wskazanie dalszych badań i testów mających na celu wykluczenie wcześniej wymienionych chorób (ukierunkowanie diagnostyki),
- postawienie wstępnego rozpoznania,
- wskazanie problemów i komplikacji z zakresu poszczególnych narządów ciała, które mogą wystąpić,

Po interpretacji wyników badań klinicznych i zaproponowaniu wstępnego rozpoznania przez studentów, nauczyciel omówi kryteria diagnostyczne choroby dotyczącej wybranego przypadku oraz przedyskutuje leczenie i dalsze postępowanie. W przypadkach w których uwzględniono obserwację odległą, nauczyciel omówi dalsze losy pacjenta.

Do przedstawionego tematu przygotowano slajdy edukacyjne zawierające wprowadzenie oraz prezentacje przypadków. Pliki załączono w wersji elektronicznej („Zestaw 2.2. Choroby rzadkie o podłożu immunologicznym cz.2").

Przypadek 2.

Pacjentka I. 57, dotychczas zdrowa, praca umysłowa. W wywiadzie od ok 10 lat niedoczynność tarczycy na podłożu autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy t. Hashimoto. Leki euthyrox w dawce 50 ug/dobę, poza tym nie przyjmująca żadnych leków.

Dwa miesiące wcześniej infekcja górnych dróg oddechowych, z gorączka do max. 38stC, katar, kaszel. Otrzymała w ramach opieki ambulatoryjnej amoksycylinę w dawce 2x1000mg, mukolityki. Objawy ustąpiły. Utrzymywało się osłabienie, niewielkie i niebolesne (poza momentami podrażnienia) owrzodzenie w przedsionku nosa, z delikatnym krwawieniem w czasie higieny nosa.

Aktualnie od 2 tygodni stany podgorączkowe, bez kaszlu, znacznego stopnia osłabienie, obrzęki wokół stawów skokowych do wysokości ok.1/3 dolnej podudzi, drobnoplamiste czerwone wykwity na podudziach piekące.

Poza tym w badaniu fizykalnym przytomna, w logicznym kontakcie, w niepokoju. Osłuchowo nad polami płucnymi obustronnie szmer pęcherzykowy. Akcja serca miarowa: 90/min. Tony serca czyste, prawidłowo akcentowane. Ciśnienie tętnicze: 160/95mmHg. Brzuch napięty, niebolesny. Perystaltyka zachowana. Wątroba powiększona.

W badaniach laboratoryjnych

OB. 75/100 CRP: 74 mg/l [0.0-5.0]
WBC: 8,1x103 [3,8-10]
RBC: 2,9 x106 [4,2-6]
Hgb: 8,6 g/dL [14-18]
Hct: 25,8% [40-54]
PTL:340 x103 [150-400]
Kreatynina; 482 umol/l [17-80]
eGFR: 9 ml/min [>60]
glukoza; 5,1 mmol/l [3.5-5,6]
mocznik: 17 mmol/l [3.5-8.9]
Na+: 140mmol/L[136-145];
K+: 5.6 mmol/L[3,5-5,1]
AST: 48 U/L [<40],
ALT: 41 U/L[<41]
Albumina: 22,1 g/l [35-52],
Białko całkowite: 46,1 g/l [64-83],
INR: 0.9 [0,8-1,2]
TSH: 4,92U/L [0,270-4,2]

Badanie ogólne moczu: kolor: j. żółty, klarowny, c.właściwy:1.010, Leukocyty: 3-5 wpw, Białko: 0.23 promille, glukoza: negatywny, erytrocyty :świeże, wyługowane liczne wpw

Dobowa zbiórka moczu: białko 1 g/24 h

W kolejnych badaniach (4 doba hospitalizacji) DZM: 2.5 g/24 h

USG jamy brzusznej:
Wątroba powiększona (150 mm w wym. AP) o nieco wzmożonej echogeniczności z dodatkowym płatem Riedla, bez zamian ogniskowych. Pęcherzyk żółciowy cienkościenny, bezkamiczy z polipem w trzonie wlk. ok. 6 mm. Nie stwierdzono płynu w jamie brzusznej. Nerki hipertroficzne (prawa 122 mm, lewa:142 mm w osi długiej) o wzmożonej echogeniczności miąższu, UKM-y nieposzerzone. Złogów nie uwidoczniono. Pozostałe organy jamy brzusznej i miednicy małej bez istotnych patologii.

ECHO serca: Kurczliwość globalna EF 60%, kurczliwość odcinkowa w normie, napływ mitralny E>A, niedomykalność mitralna I stopnia. Wnioski: dysfunkcja rozkurczowa lewej komory. Śladowa ilość płynu w worku osierdziowym.

TK klatki piersiowej: miąższ płucny bez zmian ogniskowych, wolnego płynu i patologii węzłów chłonnych nie uwidoczniono.

Badania dodatkowe:
Przeciwciała przeciwko błonie podstawnej kłębków nerkowych (anty-GBM) i błonie pęcherzykowej(anty-ABM): metoda immunofluorescencji pośredniej nie stwierdzono obecności przeciwciała przeciwko GBM i ABM
Przeciwciała przeciwko antygenom cytoplazmy neutrofilów:
pANCA: ujemny
cANCA: dodatni, testem ELISA potwierdzono ich obecność w mianie1:1280
Przeciwciała przeciw jądrowe i cytoplazmatyczne:
Metoda immunofluorescencji pośredniej (IF) stwierdzono obecność przeciwciał przeciw jądrowych w mianie 1:160

ROZPOZNANIE: ostra niewydolność nerek w przebiegu ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń.

Zastosowano leczenie: „pulsy" metyloprednizolon w dawce 3x 1000 mg iv
11x hemodializa
Przetoczono 2 j KKCz

Badania przy wypisie
Kreatynina 222 umol/l,
eGFR 20 ml/min, CRP 17 mg/l, OB. 17/42
WBC: 17.2x103 [3,8-10]
RBC: 3.9 x106 [4,2-6]
Hgb:11,4 g/dL[14-18]
Hct: 34,2 % [40-54]
Ptl:326 x103 [150-400]
Zalecenia: Encorton 60 mg/dobę
Endoxan tbl a 50 mg 1x1 tbl
Amlozek 4 mg 1x1
Alfadiol 1x1
Calperos 1000mg 2x1
Polprazol 20 mg 1x,
Letrox 50 ug/dobę
Aktualnie (2.5 roku od opisywanego epizodu)
Kreatynina 115 umol/l, eGFR 46 ml/min, CRP 1 mg/l, OB. 9
WBC: 5.3 x103 [3,8-10]
RBC: 3.9 x106 [4,2-6]
Hgb:12,4 g/dL[14-18] Hct: 36,2 % [40-54] Ptl: 310 x103 [150-400]
Kwas moczowy: 400 umol/l [80-340]
Stosowane leczenie: metotreksat 15 mg i kwas foliowy 5 mg co 7 dni, prednizon odstawiono XI 2014, Zoxon 4 mg 1x1, Zocor 10 mg 1x1

Podstawy teoretyczne:
Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA: granulomatosis with polyangtis) : choroba układowa, jedna z form klinicznych martwiczego zapalenia małych i średnich naczyń (tętnic i żył). Cechą charakterystyczna jest two¬rzenie ziarniniaków, zlokalizowanych najczęściej w obrębie górnych i dolnych dróg oddechowych i nerek.

Spełnia kryteria choroby rzadkiej. Zapadalność w populacji europejskiej 5–10/mln/rok, a częstość 25–70/mln. Choroba może wystąpić w każdym wieku, częściej jednak dotyczy osób

w wieku średnim i starszym. Jedynie około 15% przypad¬ków dotyczy dzieci (głównie młodzieży). Nie ma predylekcji do płci choć według niektórych ist¬nieją (u kobiet częściej stwierdza się postać ograniczoną choroby). 80% zachorowań dotyczy rasy białej.

Etiologia i patogeneza

Etiologia choroby nie jest wyjaśniona. Roz¬waża się rolę czynników genetycznych, środo-wiskowych i infekcyjnych. Fakt, że choroba występuje zdecydowanie częściej u rasy białej przemawia za rolą czynników genetycznych. Występowanie rodzinne obserwuje się rzadko, co przemawia za rola czynników środowiskowych, infekcyjnych- modyfikujących uwarunkowania genetyczne.

Jak zawsze w przypadku chorób autoimmunizacyjnych istnieją przypuszczenia co do zjawiska mimikry molekularnej, obecność Staphylococcus aureus w jamie nosowej wśród chorych z GPA jest trzykrotnie częstsza niż w populacji ogólnej. Superantygeny Staphyl. aureus działają immunostymulująco, powodują proliferację komórek ukł. odpornościowego, wydzie¬lanie cytokin i przeciwciał. Zaobserwowano także korelację pomiędzy kolonizacją górnych dróg oddechowych przez Staphyl. aureus a zwiększonym ryzykiem nawrotu choroby. Stwierdzono także skuteczność ko-trimoksazolu w podtrzymywaniu remisji GPA. Lek ten zalecany jest szczególnie u pacjentów otrzymujących cyclofosfamid, być może zapobiega zakażeniu górnych dróg oddechowych gł. przez Staphyl. aureus.

W zajętych procesem chorobowym tkankach stwierdza się nacieki zapalne złożone z neutrofilów i limfocytów T i B.

Cecha charakterystyczną dla GPA są przeciwciała przeciwko cytoplazmie granulo¬cytów obojętnochłonnych ANCA-PR3 - skierowane przeciwko antygenowi proteinaza 3 neutrofilów. Produkowane są przez aktywowane limfocyty B. Przeciwciała te biorą udział w patoge¬nezie zapaleń naczyń, mają zdolność uszkodzenia neutrofili w badaniach in vitro, czego następstwem może być aktywacja komórek śródbłonka i kolejno ich uszkodzenie – tworzenie ziarniniaków.

W patogenezie rozważana jest również rola wrodzonego niedoboru alfa-1 antytrypsyny, który skutkuje nadmierną aktywnością proteinaz (także proteinazy 3), co może sprzyjać powstawaniu au¬toprzeciwciał PR3 ANCA.

Objawy kliniczne:

1. Objawy ogólne jak gorączka, osłabienie, utrata masy ciała występują u ok. połowy pacjentów, mogą poprzedzać po¬jawienie się zmian narządowych.
2. Zmiany w układzie oddechowym: uczucie zatkania nosa- niedrożności, zapalenie błony śluzowej nosa, owrzodzenia- często niebolesne, wydzielina często śluzowo-ropna z przewodów nosowych, krwawienie, możliwa jest także perforacja przegrody nosa. Procesem zapalnym może być objęte także ucho środkowe i wewnętrzne – ból, szumy uszne, niedosłuch, zawroty, zaburzenia równowagi, także uszkodzenie n VII. Zapalenie tchawicy, krtani z objawami jak chrypka, kaszel, stridor. Może dochodzić do podgłośniowego zwężenie tchawicy, który jest potencjalnym stanem zagrożenia życiu. Zmiany płucne obejmują cała gamę zmian od postaci bezobjawowych aż do stanów zagrożenia życia pod postacią krwawienia do pęcherzyków płucnych (50% śmiertelność). Objawy: kaszel produktywny z odkrztuszaniem ropnej wydzieliny, krwioplucie, duszność, ból w klatce piersiowej. Tworzące się ziarniniaki mogą prowadzić do zwężenia i uszkodzenia oskrzeli. W badaniach obrazowych stwierdza się guzki w śródmiąższu płuc, obustronnie o średnicy od kilku milimetrów do kilku centymetrów. Wykazują one tendencję do rozpadu, co może być przyczyną nadważeń bakteryjnych. Poza tym stwierdza się zmiany naciekowe, rzadko wysięk do jamy opłucnowej.
3. Nerki: zmiany w nerkach występują u 20% w momencie początkowym choroby, w miarę jej trwania występują u 75% osób. Zajęcie układu moczowego może być bezobjawowe, natomiast w badaniu ogólnym moczu stwierdza się krwinkomocz, obecność krwinek czerwonych wyługowanych, obec¬ność wałeczków erytrocytarnych, białkomocz o różnym nasileniu. W bioptacie nerki widoczny jest obraz kłębuszkowego zapalenia nerek – włóknikowej martwicy ogniskowej i segmen¬talnej, rozlane za¬palenie z półksiężycami.
4. Choroba może tez przebiegać pod postacią gwałtownie postępującego zapalenia nerek i terminalnej niewydolności. Chorzy mogą wymagać czasowej dializoterapii.
5. Zmiany mogą nawracać. Zmiany układu nerwowego (20% osób) – mononeuropatia mnogich nerwów obwodowych, polineuropatia, zajęcie nn. czaszkowych, obecność nacieków w oponach mózgowo-rdzeniowych (opona twarda). Zmiany w narządzie wzroku występują u ok. 60% osób. Są to zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie rogówki, twardówki, nadtwardówki, spojówek., wrzodziejące zapalenie rogówki z perforacją, charakterystyczny jest obraz „mokrych oczu" (łzawienie) Objawem rzadko spotykanym jest „pseudoguz" oczodołu
6. Skóra (40-60% osób) plamica uniesiona, obecność guzków głównie na kk. dolnych mogących ulęgać owrzodzeniu
7. Układ krążenia (mniej niż 10% osób): płyn lub obecność ziarniniaków w worku osierdziowym, zastoinowa niewydolność serca z kardiomioptią u 1-2 % osób, sporadycznie zaburzenia rytmu serca
8. Zmiany w układzie ruchu: bóle mięśni, stawów, rzadko objawy zapalenia stawów

BADANIA LABORATORYJNE

- Wskaźniki fazy zapalenia; CRP, OB, niedokrwistość normocytarna,
- leukocytoza, nadpłytkowość, w osadzie moczu: krwinkomocz, białkomocz
- oznaczanie przeciwciał: metoda immunofluorescencji pośredniej: badanie przesiewowe obecności przeciwciał. W IF ANCA wykazują typ świecenia cytoplazmatycznego, rzadziej okołojądrowego
- potwierdzenie met. EISA charakteru i miana przeciwciała
- przeciwciała ANCA występują u 70-80% chorych z GPA, u zdecydowanej większości są to cANCA (PR3), u ok. 10% pANCA (MPO) u pozostałych występują przeciwciała przeciwko laktoferynie, elasazie, enolazie
- Wyniki fałszywie dodatnie ANCA: gruźlica, choroba Hodgkina, zakażenie HIV, gammapatia monoklonlna.
- Sama obecność przeciwciał bez objawów klinicznych absolutnie nie pozwala rozpoznać choroby. Wzrost miana przeciwciał ANCA może poprzedzać nawrót lub progresje choroby, ale tylko na tej podstawie nie zwiększamy dawek leków- jedynie częściej kontrolujemy pacjenta a modyfikujemy leczenia w razie wystąpienia objawów klinicznych.

DIAGNOZA:

Kryteria wg ACR 1990 (spełnione 2 lub więcej kryteriów)

1. Aktywny osad moczu (wałeczki, krwinkomocz > 5 erytrocytów wpw)
2. Zmiany radiologiczne w płucach (guzki, nacieki)
3. zajecie górnych dróg oddechowych (owrzodzenia jamy ustnej, ropna wydzielina z nosa
4. zmiany w badaniu histo -patologicznym bioptatu

European Medicines Agency algorithm — algorytm rozpoznawania GPA bez dostępnej biopsji (91% czułości w rozpoznaniu GPA)

- zmiany w badaniu radiologicznym: nacieki, guzki, jamy – taki obraz utrzymuje się przez miesiąc, zwężenie oskrzeli. .
- górne drogi oddechowe: krwista wydzielina z nosa,, owrzodzenia błony śluzowej nosa utrzymujące się ponad miesiąc, przewlekle zapalenie zatok obocznych nosa, zapalenie ucha środkowego, zapalenie wyrostka sutkowa tego utrzymujące się ponad 3 miesiące, pseudo guz oczodołu ; podgłośniowe zapalenie krtani, deformacje siodełka nosa, przegrody nosowej.
- kłębkowe zapalenie nerek :
- krwiomocz z: wałeczkomoczem > 10 wpw lub obecnością > 10 wyługowanych erytrocytów wpw lub białkomoczem
- ANCA obecne

Postaci GPA:

Postać ograniczona (miejscowa) - ograniczona tylko do dróg oddechowych

Wczesna układowa: choroba układowa bez pogorszenia funkcji narządów

Uogólniona :choroba przebiegająca z uszkodzeniem i pogorszeniem funkcji narządów, może mieć przebieg ciężki lub oporny na leczenie (glikokortykosteroidy, cyclofosfamid)

Diagnostyka różnicowa:

-inne zapalenie naczyń (eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, mikroskopowe zapalenie naczyń)

-kłębkowe zapalenie nerek przebiegające z krwinkomoczem, białkomoczem

LECZENIE:

glikokortykosteroidy + cyclofosfamid – schemat leczenia funkcjonuje od 40 lat – pozwala na uzyskanie remisji u 80% osób

Cyclofosfamid doustnie w dawce 2 mg/kg mc- max 200 mg/dobę lub dożylnie 15 mg/kgmc/dawkę – 3 pulsy co 2 tygodnie, następnie 3-6 pulsów co 3 tygodnie. Dożylne podawanie cyclofosfamidu jest tak samo skuteczne jak doustne, ale obarczone jest mniejszym ryzykiem działań niepożądanych

Glikokortykosteroidy 1 mg/kg mc/dobę doustnie lub pulsy dożylne metyloprednizolonu w dawce 15 mg/kg mc/dawkę przez 1-3 dni

Gwałtownie postępująca niewydolność nerek: plazmaferezy, przeciwciało monoklonalne anty CD20 - rituximab (także skuteczny u pacjentów seronegatywnych)

Czynniki ryzyka nawrotu choroby:

- utrzymywanie się wysokiego miana przeciwciał cANCA, brak negetywizacji serologicznej w trakcie leczenia
- rasa czarna
- zakażenie lub nosicielstwo Stpahyl. aureus
- wczesne odstawienie steroidów

Piśmiennictwo:

1. Szczeklik A: Interna Szczeklika MP 2014
2. Zimmerman-Górka I: Postępy reumatologii klinicznej PZWL 2014
3. UpToDate Evidence Based Clinical Decision Support
4. Wardyn K.A, Życińska K; Ocena czasu przeżycia i ryzyka nawrotów u pacjentów z ziarniniakowatością Wegenera z dominującym zapaleniem nerek ;Polskie Arch.Med.Wewn. 2007;117:136-143

Przypadek 3.
46-letni mężczyzna z żółtaczką.

Czas trwania

3 x 45 min

Nabyte umiejętności

- student zna objawy sugerujące chorobę układową przebiegającą z udziałem mechanizmów immunologicznych;
- student potrafi przeprowadzić diagnostykę różnicową;
- student potrafi zdefiniować przeciwciała i choroby autoimmunizacyjne;
- student potrafi zidentyfikować czynniki sprzyjające autoimmunizacji;
- student potrafi zaplanować diagnostykę u pacjenta z podejrzeniem choroby o podłożu autoimmunologicznym;
- student potrafi zinterpretować wyniki badań laboratoryjnych, obrazowych i histopatologicznych stosowanych w diagnostyce czynności układu immunologicznego;
- student zna mechanizmy działania leków immunosupresyjnych, tradycyjnych (glikokortykosteroidy, azatiopryna, mycofenolan mofetilu) i biologicznych na przykładzie rituximabu;
- student potrafi określić rokowanie w chorobach przebiegających z udziałem mechanizmów immunologicznych.

Sposób prowadzenia zajęć

Zajęcia zostaną przeprowadzone w sposób interaktywnego seminarium, w czasie którego nauczyciel poprzez zadawane pytania będzie angażował w dyskusję studentów (preferowana forma: „burza mózgów"). W trakcie zajęć zostanie omówiony przypadek pacjenta z chorobą IgG4 zależną. Proponowany schemat prowadzenia zajęć i omówienia przypadku:

I. Omówienie wywiadu, dolegliwości, zaproponowanie testów diagnostycznych;
II. Interpretacja i omówienie wyników badań;
III. Rozważenie możliwości leczenia i opieki długoterminowej.

Po przedstawieniu wyników badania podmiotowego i przedmiotowego studenci zostaną poproszeni o przedstawienie diagnostyki różnicowej oraz propozycje dalszego postępowania diagnostycznego. Na podstawie obrazu klinicznego oraz dostępnych wyników badań dodatkowych studenci powinni zaproponować rozpoznanie oraz leczenie choroby.

Do przedstawionego przypadku przygotowano slajdy edukacyjne zawierające wprowadzenie oraz prezentacje przypadków. Pliki załączono w wersje elektronicznej („Zestaw 2.2. Choroby rzadkie o podłożu immunologicznym cz.3").

Opis przypadku

Mężczyzna 46-letni został przyjęty do oddziału chorób wewnętrznych z powodu narastającego zażółcenia powłok ciała oraz bólu w nadbrzuszu. Objawy wystąpiły około 5 dni po powrocie z Egiptu, pacjent zgłaszał ponadto oddawanie 3-4 luźnych stolców na dobę oraz ciemne zabarwienie moczu. W wywiadzie astma oskrzelowa rozpoznana w 39 roku życia, leczona glikokortykosteroidem wziewnym w małej dawce oraz doraźnie szybko działającym beta-2 mimetykiem, wole guzowate tarczycy, przewlekłe zapalenie zatok przynosowych po trzykrotnym leczeniu endoskopowym, przewlekłe lewostronne zapalenie ucha środkowego. W młodości bez ciężkich, nawrotowych infekcji dróg oddechowych. Wywiad rodzinny niecharakterystyczny. Pacjent ma brata bliźniaka, który jest zdrowy. Nie pali tytoniu, neguje nadużywanie alkoholu. Nie stosuje specjalnej diety. Szczepienia: WZWB (2 dawki 2008 rok). Pacjent pracuje jako urzędnik. Żonaty, dwoje dzieci, mieszka z rodziną.

Przy przyjęciu pacjent w stanie ogólnym dobrym. Przytomny, w logicznym kontakcie słownym, zorientowany auto i allopsychicznie. Ciśnienie tętnicze 110/65 mmHg, akcja serca miarowa 80/min, 12 oddechów na minutę, temperatura 36,6 C. Żółtawe zabarwienie twardówek i skóry. Brzuch miękki, bolesność palpacyjna w nadbrzuszu, bez oporów patologicznych. Bez odchyleń w zakresie badania fizykalnego w zakresie pozostałych układów. Wyniki badań laboratoryjnych przedstawiono w tabeli VI.2.2.4.

Tabela VI.2.2.4. Wyniki badań laboratoryjnych.

	Wynik 1	Wynik 2	norma
WBC (x109/l)	4,45	5,4	4-10
RBC (x1012/l)	4,9	4,37	4,5-6,5
HGB (g%)	14,6	13,1	12-17
HTC (%)	42,6	40,9	40-54
MCV (fL)	86,9	85,7	82-92
PLT (x109/l)	169	154	125-340
Neut (%)	30	30	58-66
Limf (%)	35,5	30	20-40
Mono (%)	7,9	8,1	4-8
Eo (%)	24,5	20,3	1-3
Baso (%)	2	1,1	0-1
OB. (po 1 godz.)	30		
INR	0,96		0.9-1.2
APTT (s)	30,4		26-36
Na (mmol/l)	142	140	138 - 148
K (mmol/l)	5,1	4,2	3.5 - 5.5
Glukoza (mmol/l)	4,6	5,5	4.22 - 6.11
Kreatynina (umol/l)	66,4	70	53 - 124
Bilirubina całk(umol/l)	117	161	0 - 17.1
Bilirubina bezp.(umol/l)		151	0.0 – 5.1
ALT (U/l)	801	425	1 - 40
AST (U/L)	468	53	1 - 37
FA (U/L)	777		91-258
GGTP (U/L)	1406	914	<50 U/L
LDH (U/L)		288	150 - 460
Lipaza (U/L)	44	54	23 - 300

Badanie ogólne moczu:
ciężar właściwy 1015, pH 5, białko opal, cukier (-), aceton (-), urobilinogen (++), bilirubina (+++), osad (wpw): E pojedyncze, L pojedyncze, nabłonki wiel. pojed, śluz mierny

Elektroforeza białek: albuminy 58,5%, alfa1 2,7%, alfa2 7,9%, beta 10,7%, gamma 20,2%

Badania serologiczne
HBsAg ujemny
antyHBs <2 IU/L
antyHBc IgM ujemny
HBeAg ujemny
antyHAV IgM ujemny
antyHCV ujemny

USG jamy brzusznej
Wątroba o wzmożonym echogramie, powiększona w zakresie prawego płata w linii środkowo-obojczykowej, w projekcji a-p 151 mm. Pęcherzyk żółciowy o szerokości 49 mm, cienkościenny, echoujemny. PŻW znacznie poszerzony 15,6 mm, widoczny aż do obecnego w rzucie głowy trzustki obszaru niejednorodnego o wymiarach 47,9x27 mm, cechy cholestazy wewnątrzwątrobowej, żyła wrotna nieposzerzona. Trzustka widoczna fragmentarycznie, w dużym stopniu przesłonięta przez zmianę guzowatą. Śledziona przesłonięta. Prawa nerka prawidłowej wielkości, kształtu i położenia, z prawidłową echostrukturą kory, bez cech kamicy i zastoju. Lewa nerka przesłonięta. Duże naczynia jamy brzusznej przesłonięte przez gazy jelitowe. Pęcherz moczowy słabo wypełniony.

MR wątroby, trzustki, dróg, żółciowych i jamy brzusznej
Dolna część głowy trzustki o wymiarach 42x33x43 mm i nieco niejednorodnym sygnale, bez jednoznacznie wyodrębniającej się zmiany ogniskowej. Zamknięcie końcowego odcinka PŻW w obrębie głowy, powyżej jest poszerzony zastoinowo do 19 mm wraz z drogami żółciowymi wewnątrz i zewnatrzwątrobowymi i pęcherzykiem. Nie uwidocznił się końcowy odcinek przewodu Wirsunga, stwierdza się umiarkowane poszerzenie proksymalnych części przewodu trzustkowego oraz przewodów trzustkowych I-rzędowych. Uwidoczniono niewielkie nastrzyknięcie otaczającej głowę trzustki tkanki tłuszczowej. Nie uwidoczniono powiększonych węzłów chłonnych. Wątroba niepowiększona, o jednorodnym sygnale miąższu, pęcherzyk żółciowy cienkościenny, bez ubytku w sygnałach typowych dla konkrementów żółciowych, silnie wypełniony. Drogi żółciowe wewnątrzwątrobowe i zewnątrzwątrobowe poszerzone, kręte, bez cech kamicy przewodowej. Śledziona, obie nerki i nadnercza w badaniu MR bez uchwytnej patologii. Wysokie ustawienie lewej kopuły przepony. Wnioski: Pomimo braku widocznej zmiany ogniskowej obraz zamknięcia PŻW i przewodu Wirsunga sugeruje zmianę rozrostową w głowie trzustki. Konieczne różnicowanie z PZT i procesem rozrostowym dróg żółciowych.

U pacjenta wykonano endoskopową cholangiopankreatografię wsteczną i protezowanie dróg żółciowych. Następnie został zakwalifikowany do zabiegu operacyjnego. Śródoperacyjnie stwierdzono obraz odpowiadający zaawansowanemu procesowi rozrostowemu obejmującemu głowę i trzon trzustki, naciekający żyłę wrotną i krezkową górna. W USG śródoperacyjnym uwidoczniono obszar hypoechodensyjny w zakresie głowy i trzonu trzustki oraz podejrzenie ogniska przerzutowego do wątroby. Wykonano zespolenie omijające, usunięto pęcherzyk żółciowy oraz wykonano biopsję guza trzustki. Wypisany do domu w stanie ogólnym dobrym.

Histopatologia
- wycinek z okolicy brodawki Vatera: na terenie obrzękłego podścieliska widoczne są gruczoły o nieco polimorficznych komórkach, bez ewidentnych cech atypii, obfite, rozsiane mieszanokomórkowe nacieki zapalne i wylewy krwawe – miarodajna ocena niemożliwa ze względu na uszkodzenie mechaniczne i termiczne wycinków.
- pęcherzyk żółciowy: cholecystitis phlegmonosa
- węzeł chłonny okolica .t.wątrobowej wspólnej: lymphonodi sine metastasibus
- punktat z guza głowy trzustki: pancreatitis chronica cum fibrosi, treść krwista, grupy nieregularnych komórek gruczołowych zrazikowatych oraz przewodowych, w tym w obrębie fragmentów włóknistego podścieliska z obecnością obfitego nacieku zapalnego

Pacjent pozostawał w okresowej kontroli poradni chirurgicznej. Po około roku zgłosił się do lekarza z powodu wytrzeszczu oka prawego, obrzęku powiek oraz silnego bólu głowy.

MR głowy
Masywne wypełnienie jamy nosa, sitowia, prawej zatoki szczękowej z pogrubieniem śluzówki i poziomem płynu w lewej zatoce szczękowej z pogrubieniem tkanek miękkich w stropie nosogardła. Zmiany ulegają wzmocnieniu kontrastowemu. Obraz MR sugeruje masywne zmiany zapalne. Przysadka znacznie powiększona, o wymiarach 14x23x15 mm o gładkich obrysach. W jej części centralnej obszar o wymiarach 13x10 mm gładko ograniczony, rozpychający przysadkę z cechami krwawienia. Po podaniu kontrastu zmiana nie uległa wzmocnieniu, natomiast na jej obrzeżach widoczny jest silnie wzmacniający się rąbek najprawdopodobniej zmienionej tkanki gruczołowej przysadki. Nieprawidłowa masa w prawym oczodole związana najprawdopodobniej z mięśniem prostym zewnętrznym.

Wyniki badań

TSH: 0,89 uIU/ml [0,3-4,3] fT4: 15,3 pmol/l [11-22]
LH: 0,8 mj/ml [1-8] FSH: 1 mj/ml [4-8] PRL: 213 uIU/ml [50-800]
Testosteron 0,4 ng/ml [2,6-10,9] ACTH: 15 pmol/l [rano <22]
Rytm kortyzolu: [norma rano: 2.3 – 19.4 ug/dl]

Kortyzol (ug/dl)	godzina
9,31	6.00
5,78	10.00
2,64	18.00
2,01	22.00

TSH po TRH:

TSH (uIU/ml)	Czas (min)
2,23	0
7,02	60
10,29	20

Rozpoznano niewydolność przysadki w zakresie osi gonadowej. Włączono do leczenia testosteron (Omnadren 1 amp. i.m. co 3 tygodnie). Wykonano przezspojówkową biopsję guza oczodołu prawego. Z uwagi na aktywny proces zapalny zatok pacjent nie został zakwalifikowany do zabiegu usunięcia guza przysadki. Wykonano obustronny zabieg endoskopowy zatok przynosowych. Do leczenia włączono glikokortykosteroidy (metylprednizolon w dawce maksymalnej 16 mg/d). W kolejnych badaniach kontrolnych uwidoczniono znaczną regresję guza przysadki oraz zmian zapalnych w zatokach.

Histopatologia

-w drobnym fragmencie tkanki włóknistej i tłuszczowej skupienie gruczołów łzowych z obfitymi naciekami zapalnymi limfocytów B (CD20) i T (CD3), komórkami plazmatycznymi i granulocytami kwasochłonnymi. W ocenionej tkance cech nowotworu nie stwierdzono. Inflammatio chronia activa non specifica.

-zatoka sitowa i szczękowa: sinusitis chronica maioris gradus. W nacieku zapalnym nieliczne eozynofile.

-torbiel zatoki klinowej: fragmenty błony śluzowej zatoki klinowej tworzące torbielowate przestrzenie wypełnione materiałem koloidowym. W ścianie obecne obfite nacieki zapalne z przewagą granulocytów kwasochłonnych i plazmocytów.

Badania laboratoryjne:

WBC: 5,73 10´3/ul [4,00 - 10,00] RBC: 4,98 10´6/ul [4,50 - 6,50] HGB: 15,30 g/dl [12,00 - 17,00] HCT: 44,80 % [40,00 - 54,00] MCV: 90,00 fl [82,00 - 92,00] MCH: 30,70 pg [27,00 - 31,00] MCHC: 34,20 g/dl [32,00 - 36,00] PLT: 189,00 10´3/ul [125,00 - 340,00] RDW-SD: 43,6 fl [37,3 - 46,7] RDW-CV: 13,50 % [12,10 - 14,10] PDW: 12,40 fl [9,20 - 16,80] MPV: 10,80 fl [9,40 - 12,60] P-LCR: 31,00 % [16,00 - 46,40] NEU: 2,4 10´3/ul (42.3 %) [2,400 - 7,000] LYM: 2,3 10´3/ul (39.8 %) [0,80 - 4,00] MONO: 0,6 10´3/ul (10.6 %) [0,16 - 0,80] EOS: 0,4 10´3/ul (6.3 %) [0,04 - 0,30] BASO: 0,1 10´3/ul (1.0 %) [0,000 - 0,100] NEU%: 42,3 % ((2.420 x10^9/l)) [58,0 - 66,0] LYM%: 39,80 % ((2.280 x10^9/l)) [20,0 - 40,0] MONO%: 10,60 % ((0.610 x10^9/l)) [4,0 - 8,0] EOS%: 6,30 % ((0.360 x10^9/l)) [1,0 - 3,0] BASO%: 1,00 % ((0.060 x10^9/l)) [0,0 - 1,0]

Glukoza: 5,59 mmol/l [3,30 - 5,60] Kreatynina: 69,0 umol/l [62 - 106] AST: 18 U/l [5 - 40] ALT: 29 U/l [5 - 41] CRP: 1,06 mg/l [< 5,00]

Dopełniacz, składowa C3c: 1,26 g/l [0,90 - 1,80] składowa C4: 0,34 g/l [0,10 - 0,40]

IgA: 1,69 g/l [0,70 - 4,00] IgG: 11,50 g/l [6,38 - 17,00] IgM: 0,54 g/l [0,40 - 2,30]

Przeciwciała ANA (IIF) typ świecenia i miano: Metodą IIF na komórkach HEp-2 stwierdzono obecność przeciwciał przeciwjądrowych miano 1:320 typ homogenny i ziarnisty [Norma: miano <1:160] ELISA anty-ENA (nRNP, Sm, Jo-1, SS-A[Ro], SS-B [La], Scl-70): 0,9 RU/mL [wynik ujemny < 20 RU/ml wynik dodatni > lub = 20 RU/ml]

P-ciała anty ds-DNA (Crithidia luciliae,IIF) - P-ciała anty ds-DNA (test Crithidia luciliae): wynik ujemny [Norma: miano <1:10] Immunoblot ANA Profil 3 - Anty-nRNP: (-) ujemny [] Anty-Sm: (-) ujemny [] Anty-SSA natywne (60 kDa): (-) ujemny [] Anty-SSB: (-) ujemny [] Anty-Scl-70: (-) ujemny [] Anty-Jo-1: (-) ujemny [] Anty-Ro-52: (-) ujemny [] Anty-PM-Scl 100: (-) ujemny [] Anty-Centromer B: (-) ujemny [] Anty-PCNA: wątpliwy [] Anty-dsDNA: (-) ujemny [] Anty-Nukleosomy: (-) ujemny [] Anty-Histony: (-) ujemny [] Anty-Rybosomalne białko P: (-) ujemny [] Anty-AMA-M2: (-) ujemny []

P-ciała anty PR-3 (ELISA): < 2,0 RU/ml [wynik ujemny (norma) < 20 RU/ml wynik dodatni >lub = 20 RU/ml] P-ciała anty MPO (ELISA): < 2,0 RU/ml [wynik ujemny (norma) < 20 RU/ml wynik dodatni >lub = 20 RU/ml]

Podklasy IgG: IgG4 4,5 g/l [-2,0]

Histopatologia

-guz oczodołu: obraz nacieku w gruczole łzowym odpowiada chorobie IgG4 zależnej (wśród plazmocytów IgG frakcja plazmocytów IgG4 wynosi ok.80%.

Rozpoznanie

Choroba związana z IgG4

Leczenie

prednizon 0,6 mg/kg/dobę

Podstawy teoretyczne

IgG4 related disease (ORPHA284264) – choroba związana z IgG4 jest to zespół objawów zajęcia wielu narządów mający wspólny obraz kliniczny oraz podłoże. Wspólnym objawem są naciekowe zmiany narządowe sugerujące proces rozrostowy, związane z naciekiem limfocytów CD4+ oraz komórek plazmatycznych z wysoką ekspresją jednej z podklas immunoglobuliny G - IgG4 oraz z procesem włóknienia o różnym stopniu nasilenia z charakterystycznym obrazem w badaniu histopatologicznym („promieniste włóknienie" –storiform fibrosis), często z eozynofilią tkankową. W badaniach laboratoryjnych u 60-70% pacjentów stwierdza się podwyższony poziom IgG4 w surowicy. Charakterystyczna jest dobra wstępna odpowiedź na leczenie glikokortykosteroidami. Inne nazwy te choroby, z którymi można się spotkać w literaturze to m.in. zespół IgG4, zespół limfoproliferacyjny IgG4, choroba hyperIgG4. Najczęstszą manifestacją kliniczną są: autoimmunologiczne zapalenie trzustki typu 1, stwardniające zapalenie dróg żółciowych, zapalenie ślinianek, pseudoguz oczodołu, włóknienie zaotrzewnowe, kłębkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek.

Choroba IgG4 najczęściej występuje u mężczyzn (62-83%) w średnim i starszym wieku (>50 roku życia)[1]. W przypadku choroby ograniczonej do głowy i szyi nie stwierdza się takiej predyspozycji. Dane na temat częstości występowania pochodzą w większości z ośrodków japońskich i dotyczą autoimmunologicznego zapalenia trzustki – 0,8/100 000 osób[2]. Brak jest danych co do częstości występowania choroby w Europie.

Patogeneza choroby IgG4 nie jest wyjaśniona, sugeruje się podłoże autoimmunizacyjne lub alergiczne. Stwierdzono zwiększoną predyspozycję do występowania choroby u osób z HLADRB1*0405 i DQB1*0401 w populacji japońskiej oraz u pacjentów z polimorfizmem genu TNFα. Immunoglobulina IgG4 pełni rolę m.in. w tolerancji na alergeny i odpowiedzi na niektóre czynniki infekcyjne. Nie znaleziono jednak specyficznego dla tej choroby autoantygenu, nie zostało także wyjaśnione, czy przeciwciała IgG4 są patogenne dla wystąpienia choroby. W związku z potencjalnym przeciwzapalnym działaniem IgG4 i brakiem identyfikacji specyficznych dla choroby przeciwciał przyjmuje się, że podwyższone immunoglobuliny IgG4 są raczej odpowiedzią na inny, nieokreślony proces, np. zapalny[3]. Podwyższony poziom IgG4 nie jest specyficzny dla tej choroby, występuje także m.in. w chorobie Castlemana, schorzeniach alergicznych, zespole Churg-Strauss czy sarkoidozie. W niektórych badaniach sugerowano etiologię infekcyjną związaną z Helicobacter pylori, która na drodze mimikry molekularnej miałaby zapoczątkować proces autoimmunizacyjny[4]. U niektórych pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem trzustki stwierdza się bowiem przeciwciała przeciwko białku H.pylori wiążącemu plazminogen. Stwierdzono także odkładanie się kompleksów immunologicznych m.in. w trzustce i nerkach[5]. Jak dotychczas nie potwierdzono jednoznacznie podłoża autoimmunizacyjnego w tej chorobie. Uważa się jednak, że czynnikiem inicjującym dla odpowiedzi limfocytów Th2 może być autoimmunizacja. Potencjalne autoantygeny to m.in. anhydraza węglanowa, laktoferryna, inhibitor trypsyny trzustkowej, trypsynogeny. U niektórych pacjentów stwierdza się przeciwciała przeciwjądrowe oraz przeciwciała przeciw laktoferynie i anhydrazie węglanowej II. Przeciwciała przeciwko antygenom ulegającym ekspresji w różnych narządach egzokrynnych mogą być związane z objawami układowymi choroby. Nie są to jednak przeciwciała w klasie IgG4 ani specyficzne dla tej choroby. U części osób stwierdza się zwiększony poziom immunoglobuliny E oraz cytokin Th2 w surowicy, co sugerowałoby nasiloną odpowiedź alergiczną, szczególnie mając na uwadze zwiększoną częstość współwystępowania u pacjentów astmy oskrzelowej oraz alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa[6]. Poza cytokinami produkowanymi przez limfocyty Th2 występuje także podwyższony, interleukiny (IL)-10 i TGF-beta, które przyczyniają się do zwiększonej produkcji IgG4[7]. TGFβ sprzyja ponadto włóknieniu. Stwierdzono zwiększoną ekspresję tkankowego mRNA cytokin produkowanych przez limfocyty Th2 w stosunku do klasycznych chorób autoimmunizacyjnych. W chorobie IgG4 stwierdza się aktywację i wzrost liczby we krwi oraz w naciekach tkankowych komórek T regulatorowych (CD4+CD25++), co także odróżnia ją od klasycznej autoimmunizacji, gdzie dochodzi do osłabienia funkcji limfocytów T regulatorowych.

Objawy kliniczne

Objawy kliniczne mogą dotyczyć jednego lub częściej kilku narządów (60-90% chorych). Pacjenci najczęściej zgłaszają się z podejrzeniem guza np. oczodołu, ślinianki, nerki, trzustki czy zmian guzkowych w płucach, często z towarzyszącą uogólnioną limfadenopatią, u 40% pacjentów współwystępuje astma i/lub inne choroby o podłożu alergicznym. Najczęściej nie stwierdza się gorączki, natomiast występuje znaczny spadek masy ciała.

Choroby związane z IgG4

- autoimmunologiczne zapalenie trzustki typu 1 (stwardniające, limfoplazmocytowe zapalenie trzustki): guz, żółtaczka mechaniczna, różnicowanie z nowotworem trzustki często trudne ponieważ przebieg bez bólu oraz podwyższony poziom IgG4 w obu chorobach- w nowotworze IgG4 zwykle mniej niż 2x powyżej normy, może występować cukrzyca
- stwardniające zapalenie dróg żółciowych: najczęściej współistnieje z zapaleniem trzustki, różnicowanie z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych często trudne,
- zapalenie gruczołów łzowych, przyusznic i ślinianek podżuchwowych: obrzęk gruczołów łzowych i ślinianek, symetryczne lub asymetryczne, często występuje przed zapaleniem trzustki, różnicowanie z zespołem Sjogrena, zwykle słabiej wyrażone objawy suchości i bólu stawów, u części pacjentów stwierdza się czynnik reumatoidalny, przeciwciała przeciwjądrowe,
- stwardniające zapalenie ślinianek
- zapalny pseudoguz oczodołu: występuje u 25-50% pacjentów z guzem oczodołu, może być przyczyną zapalenia mięśni okoruchowych. Sugeruje się związek z występowaniem chłoniaka MALT

- włóknienie zaotrzewnowe, najczęściej z towarzyszącym zajęciem innych narządów (trzustka, ślinianki, węzły chłonne, przysadka, aorta, stwardniające zapalenie krezki[10]
- zapalenie aorty, tętniaki aorty [11]
- zapalenie tarczycy: zapalenie tarczycy Reidla oraz wariant Hashimoto z włóknieniem
- śródmiąższowe zapalenie płuc i zajęcie opłucnej: bezobjawowe lub kaszel, krwioplucie, duszność, ból opłucnowy, różnicowanie z sarkoidozą
- zapalenie nerek: śródmiąższowe zapalenie nerek, kłębkowe zapalenie nerek rzadziej, zmiany guzkowe sugerujące raka nerki,
- zapalenie przysadki [12]
- zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych [13]
- inne: zmiany skórne na skórze owłosionej głowy, twarzy, szyi, do różnicowania z chłoniakiem skórnym, zapalenie gruczołu krokowego [14], zaciskające zapalenie osierdzia [15]

Rozpoznanie

- biopsja zajętego narządu z charakterystycznym obrazem w badaniu histopatologicznym i immunohistochemii (naciek limfoplazmocytowy z przewagą plazmocytów IgG4 pozytywnych, z włóknieniem „storiform fibrosis), często eozynofilia tkankowa
- podwyższony poziom IgG4 w surowicy (u 30% pacjentów prawidłowy poziom IgG4)

Duże prawdopodobieństwo choroby IgG4 u pacjentów z przynajmniej 1 z poniższych objawów przy współistnieniu podwyższonego poziomu IgG4 i objawów alergicznych:

- niewyjaśnionym zapaleniem trzustki
- stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych
- symetrycznym obrzękiem gruczołów łzowych i ślinianek
- włóknieniem zaotrzewnowym
- pseudoguzem oczodołu i wytrzeszczem

Badania

- biopsja zajętego narządu
- IgG4 w surowicy (powyżej 1,35 g/l)
- plasmablasty we krwi (CD19-CD38+CD20-CD27+)

Kryteria diagnostyczne w badaniu histopatologicznym

- 30-50 IgG4 pozytywnych plazmocytów wpw (nerki-10 wpw)
- plazmocyty IgG4/IgG >50 (40) %

Różnicowanie podwyższonego poziomu IgG4

- nowotwory trzustki, dróg żółciowych
- choroby autoimmunizacyjne: SLE, zespół antyfosfolipidowy, AIH, RA, sklerodermia, zespół Sjogrena, zapalenie skórno-mięśniowe
- zapalenia naczyń: zespół Churg-Strauss, mikroskopowe zapalenie naczyń
- infekcje: pasożytnicze, bakteryjne, wirusowe
- inne: choroba Castlemana, eozynofilowe zapalenie powięzi, przewlekłe zapalenie wątroby, marskość wątroby, astma, idiopatyczne włóknienie płuc, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, zapalenie trzustki, choroba Behceta, mukowiscydoza

Leczenie

- glikokortykosteroidy: prednizon 0,6 mg/kg/d przez 2-4 tygodni, odpowiedź najczęściej w ciągu kilku tygodni, następnie stopniowa redukcja dawki w ciągu 3-6 miesięcy do 5 mg/dobę, kontynuacja w dawce 2,5-5 mg/d do 3 lat lub całkowite odstawienie w ciągu 3 miesięcy
- w przypadku oporności na glikokortykosteroidy: rituximab 1 g co 14 dni (2 dawki) lub azatiopryna (2 mg/kg/d) lub mycofenolat mofetilu (do 2,5 mg/d)
- -w celu podtrzymania remisji –do rozważenia azatiopryna, mycofenolat mofetilu, metotrexat

Optymalne leczenie nie jest znane. Dane pochodzą z badań obserwacyjnych, najczęściej u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem trzustki. Brak jest randomizowanych badań klinicznych. Wyniki z dostępnych badań wskazują na skuteczność stosowania przeciwciał anty-CD20 (rituximab) [17, 18] . Leczenie to prowadzi do spadku IgG4 w surowicy poprzez wpływ na odbudowę plazmocytów produkujących IgG4. [19]

Najczęściej obserwuje się dobrą odpowiedź na glikokortykosteroidy polegającą na zmniejszeniu nasilenia objawów, zmniejszenie nacieków w narządach, spadku IgG4 w surowicy. Czasem odpowiedź na leczenie widoczna jest po kilku miesiącach, u niektórych pacjentów dochodzi do nawrotu. Pacjenci z gorszą odpowiedzią na leczenie maja najczęściej zaawansowane włóknienie. Pacjenci bez nasilonych objawów klinicznych, z umiarkowaną limfadenopatią czy przypadkowo stwierdzonymi zmianami guzkowymi w płucach nie wymagają często leczenia, wskazana jest obserwacja. U większości pacjentów dochodzi do spadku IgG4 w surowicy w trakcie leczenia glikokortykoidami, rzadko do normalizacji. U 10% pacjentów z prawidłowym IgG4 po leczeniu stwierdza się jednak nawrót choroby.

Wartość prognostyczna monitorowania poziomu w nawrotach choroby ma ograniczone znaczenie.

Wskaźnik odpowiedzi na leczenie (IgG4 –RD responder index)[20]

Rokowanie

Rzadko samoistne remisje, u większości pacjentów bez leczenia dochodzi do progresji choroby. Najczęstszą przyczyną zwiększonej śmiertelności jest marskość wątroby i nadciśnienie wrotne, włóknienie zaotrzewnowe, powikłania tętniaka aorty, niedrożność dróg żółciowych i cukrzyca. Po zaprzestaniu leczenia częste są nawroty choroby. Istnieją doniesienia o zwiększonej częstości chłoniaków nieziarniczych[21]. Stwierdzono także zwiększone ryzyko nowotworów żołądka, płuc, prostaty i jelita grubego[22] u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem trzustki typu 1.

Piśmiennictwo:

1. Raina A, Yadav D, Krasinskas AM et al. Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: experience al a large US center. Am J Gastroenterol 2009;104:2295

2. Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from nationwide survwy in 2002. J Gastroenterol 2007;42:Suppl 18:6

3. Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, et al. IgG4-related disease. Annu Rev Pathol 2014; 9:315.

4. Zen Y, Nakanuma Y. Pathogenesis of IgG4-related disease. Curr Opin Rheumatol 2011; 23:114.

5. Deshpande V, Chicano S, Finkelberg D, et al. Autoimmune pancreatitis: a systemic immune complex mediated disease. Am J Surg Pathol 2006; 30:1537.

6. Zen Y, Fujii T, Harada K, et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. Hepatology 2007; 45:1538.

7. Zen Y, Fujii T, Harada K, et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. Hepatology 2007; 45:1538.

8. Takahashi N, Ghazale AH, Smyrk TC, et al. Possible association between IgG4-associated systemic disease with or without autoimmune pancreatitis and non-Hodgkin lymphoma. Pancreas 2009; 38:523.

9. Khosroshahi A, Carruthers MN, Stone JH, et al. Rethinking Ormond's disease: „idiopathic" retroperitoneal fibrosis in the era of IgG4-related disease. Medicine (Baltimore) 2013; 92:82.

10. Chen TS, Montgomery EA. Are tumefactive lesions classified as sclerosing mesenteritis a subset of IgG4-related sclerosing disorders? J Clin Pathol 2008; 61:1093.

11. Stone JR. Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG4-related systemic disease. Curr Opin Rheumatol 2011; 23:88.

12. Haraguchi A, Era A, Yasui J, et al. Putative IgG4-related pituitary disease with hypopituitarism and/or diabetes insipidus accompanied with elevated serum levels of IgG4. Endocr J 2010; 57:719.

13. Chan SK, Cheuk W, Chan KT, Chan JK. IgG4-related sclerosing pachymeningitis: a previously unrecognized form of central nervous system involvement in IgG4-related sclerosing disease. Am J Surg Pathol 2009; 33:1249.

14. Uehara T, Hamano H, Kawakami M, et al. Autoimmune pancreatitis-associated prostatitis: distinct clinicopathological entity. Pathol Int 2008; 58:118.

15. Sugimoto T, Morita Y, Isshiki K, et al. Constrictive pericarditis as an emerging manifestation of hyper-IgG4 disease. Int J Cardiol 2008; 130:e100.

16. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. Mod Pathol 2012; 25:1181.

17. Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, Stone JH. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. Arthritis Rheum 2010; 62:1755.

18. Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, et al. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients. Medicine (Baltimore) 2012; 91:57.

19. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. Ann Rheum Dis 2015; 74:190.

20. Carruthers MN, Stone JH, Deshpande V, Khosroshahi A. Development of an IgG4-RD Responder Index. Int J Rheumatol 2012; 2012:259408.

21. Takahashi N, Ghazale AH, Smyrk TC, et al. Possible association between IgG4-associated systemic disease with or without autoimmune pancreatitis and non-Hodgkin lymphoma. Pancreas 2009; 38:523.

22. Shiokawa M, Kodama Y, Yoshimura K, et al. Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis. Am J Gastroenterol 2013; 108:610.

VI.2.3. Choroby rzadkie o podłożu metabolicznym.

Beata Kieć-Wilk, Tomasz Klupa, Maciej Małecki, Magdalena Szopa, Małgorzata Waluś-Miarka

Czas trwania

2 x 45 min

Nabyte umiejętności

- student potrafi skierować pacjenta do odpowiedniego ośrodka leczenia danej choroby rzadkiej;
- student umie postępować w wybranych stanach naglących towarzyszących rzadkim chorobom metabolicznym;
- student potrafi wymienić podstawowe badania stosowane w diagnostyce wrodzonych chorób metabolicznych;
- student potrafi zinterpretować wynik badania fizykalnego chorego z hepato-spenomegalią;
- student potrafi przedstawić diagnostykę różnicową przyczyn hepato-spenomegalii;
- student rozumie patofizjologię chorób spichrzeniowych;
- student potrafi zaproponować plan diagnostyczny u chorego z podejrzeniem choroby spichrzeniowej.
- student potrafi zinterpretować wyniki badań laboratoryjnych oraz badań dodatkowych u chorego u chorego z chorobą spichrzeniową;
- student rozumie patofizjologię lizosomalnych chorób spichrzeniowych;
- student zna podstawowe zasady diagnostyki lizosomalnych chorób spichrzeniowych;
- student zna podstawowe zagadnienia z zakresu diagnostyki molekularnej w tym podstawowe zasady poradnictwa genetycznego;
- student rozumie specyfikę opieki nad pacjentem z rzadką chorobą metaboliczną;
- student rozumie zasady współpracy wielodyscyplinarnej w opiece nad chorymi z rzadkimi chorobami metabolicznymi.
- student potrafi opisać zasady leczenia wrodzonych chorób metabolicznych, przedstawiając przykłady terapii;

Sposób prowadzenia zajęć

W czasie zajęć ze studentami przedstawione zostaną problemy diagnostyczno-terapeutyczne dotyczące wybranych rzadkich chorób metabolicznych. Nauczyciel powinien zwrócić uwagę, że wśród powszechne choroby jak np. cukrzyca, mogą być spowodowane przez rzadkie przyczyny genetyczne. Zajęcia podzielone są na 2 lekcje.

W pierwszej części zostanie przedstawiony przypadek pacjenta z cukrzycą MODY. Po przedstawieniu objawu/ wyniku badania dodatkowego studenci będą proszeni o jego diagnostykę różnicową (preferowana forma: „burza mózgów"). Następnie szczegółowo zostanie zaprezentowany przypadek pacjenta u którego ten objaw/ wynik badania dodatkowego wystąpił. Podsumowaniem będzie propozycja algorytmu diagnostyczno-terapeutycznego.

Na drugich zajęciach zostanie przedstawiony przypadek pacjenta z chorobą spichrzeniową. Podczas przedstawiania przypadku nauczyciel przedstawi dotychczasowy wywiad choroby oraz badanie fizykalne. Po krótkim wprowadzeniu studenci zostaną poproszeni o przeprowadzenie diagnostyki różnicowej oraz zaproponowanie dalszych kroków służących zdiagnozowaniu chorego. Następnie nauczyciel przedstawi wyniki przeprowadzonych u pacjenta testów oraz badań dodatkowych, a zdaniem studentów będzie ich interpretacja. Po przeanalizowaniu i podsumowaniu obrazu klinicznego oraz przeprowadzonych testów, studenci będą proszeni o postawienie wstępnej diagnozy. Zakończeniem omawiania przypadku powinno być omówienie przedstawionej choroby spichrzeniowej oraz zwrócenie uwagi na dalsze losy pacjenta, w tym leczenie oraz potrzebę wielodyscyplinarnej opieki.

Zajęcia powinny wzbudzać zainteresowanie studentów oraz stymulować ich twórcze zaangażowanie. Przekazywanie informacji powinno odbywać się etapami. Każda kolejna odsłona – część scenariusza – powinna w logiczny sposób odzwierciedlać przeprowadzony w danym przypadku proces diagnostyczno – terapeutyczny. Takie krokowe podejście umożliwi studentom „uruchomienie" i wykorzystanie dotychczas zdobytej wiedzy i doświadczeń w celu formułowania hipotez, proponowania logicznych rozwiązań i wniosków.

Do przedstawionego tematu przygotowano slajdy edukacyjne zawierające wprowadzenie oraz prezentacje przypadków. Pliki załączono w wersji elektronicznej („Zestaw 2.3. Choroby rzadkie o podłożu metabolicznym" składający się z czterech części).

VI.2.3.1 Hiperglikemia na czczo.

Czas trwania

2 x 45 min

Nabyte umiejętności

1. Zna kryteria rozpoznania hiperglikemii i cukrzycy.
2. Potrafi zinterpretować wynik badania laboratoryjnego chorego z hiperglikemią.
3. Potrafi przedstawić diagnostykę różnicową hiperglikemii.
4. Rozumie patofizjologię hiperglikemii na czczo w przebiegu GCK-MODY.
5. Potrafi zaproponować plan diagnostyczny i terapeutyczny u chorego z GCK-MODY.
6. Rozumie patofizjologię cukrzycy w przebiegu MODY.
7. Zna podstawowe zasady diagnostyki genetycznej cukrzyc monogenowych.
8. Zna podstawowe zagadnienia z zakresu diagnostyki molekularnej w tym podstawowe zasady poradnictwa genetycznego.
9. Rozumie specyfikę opieki nad pacjentem z cukrzycą MODY.
10. Rozumie zasady współpracy wielodyscyplinarnej w opiece nad chorymi z cukrzycą MODY.

Przypadek 1.
Pacjent lat 19 z hiperglikemią na czczo

Do przypadku przygotowano slajdy edukacyjne w formie elektronicznej („Zestaw 2.3. Choroby rzadkie o podłożu metabolicznym cz.1").

Burza mózgów

Nauczyciel zadaje pytanie: Jakie mogą być przyczyny hiperglikemii na czczo?

Przykładowe odpowiedzi

- spożywanie posiłków w nocy
- cukrzyca typu 2
- cukrzyca typu 1

Opis przypadku

Wprowadzenie

Pacjent lat 19, z zaburzeniami tolerancji glukozy od 12 roku życia, został przyjęty do Kliniki celem modyfikacji leczenia przeciwcukrzycowego.

Pacjent po rozpoznaniu cukrzycy początkowo leczony dietą, następnie intensywną insulinoterapią, ostatnio leczony insuliną w pompie osobistej w bardzo małej dawce -jedynie baza.

- Wzrost: 184 cm Waga ciała: 69 kg **BMI: 20kg/m²**
  WHR: 76/93 RR: 100/60 mmHg
- OB: 2/4
- Morfologia krwi: WBC=4.83[10^3/ul]; RBC=4.8[10^6/ul]; HGB=15[g/dl]; HCT=45.1[%]; MCV=94[fl]; MCH=31.3[pg]; MCHC=33.3[g/dl]; PLT=141[10^3/ul]; RDW-SD=44.4[fl]; RDW-CV=12.8[%]; PDW=13.8[fl]; MPV=11.6[fl]; P-LCR=38.3[%]; PCT=0.16[%];
- Badania moczu: Barwa=jasnożółty; Ciężar właściwy=1.02; pH=5; Leukocyty=nieobecne; Nitraty=nieobecne; Białko=nieobecne; Glukoza=nieobecna; Ciała ketonowe=-nieobecne; Urobilinogen=w normie; Bilirubina=nieobecna; Erytrocyty=nieobecne;
- Badania biochemiczne – surowica Albumina=37.0[g/l]; ALT=23[U/l]; AST=21[U/l]; Białko całkowite=63[g/l]; Cholesterol całkowity=3.20[mmol/l]; **Cholesterol HDL=0.88[mmol/l]; Cholesterol LDL=2.08[mmol/l]; Trójglicerydy=0.53[mmol/l];** GGTP=13.0[U/l]; Kreatynina=78.8[μmol/l]; Mocznik=4.9[mmol/l]; Sód=140.0[mmol/l]; Potas=4.90[mmol/l]; **Peptyd C=2.78[ng/ml];**
- **Profil glikemii: 13:00-126 mg% 15:00- 202 mg% 18:00- 112 mg% 20:00- 181mg% 21:30-126 mg% 24:00- 115mg% 03:30- 124 mg% 08:00- 123mg%**
- **HbA1c: 6,5 %**
- RTG klatki piersiowej: Pola płucne bez zmian naciekowych. Wnęki obustronnie nieposzerzone. Sylwetka serca i aorta w granicach normy. Kopuły przepony z pojedynczymi zrostami. Katy przeponowo-żebrowe wolne. Skolioza esowata przejścia piersiowo-lędzwiowego kręgosłupa.
- EKG: Normogram, rytm zatokowy, o częstości około 75/min. Zaburzenia przewodnictwa śródkomorowego.

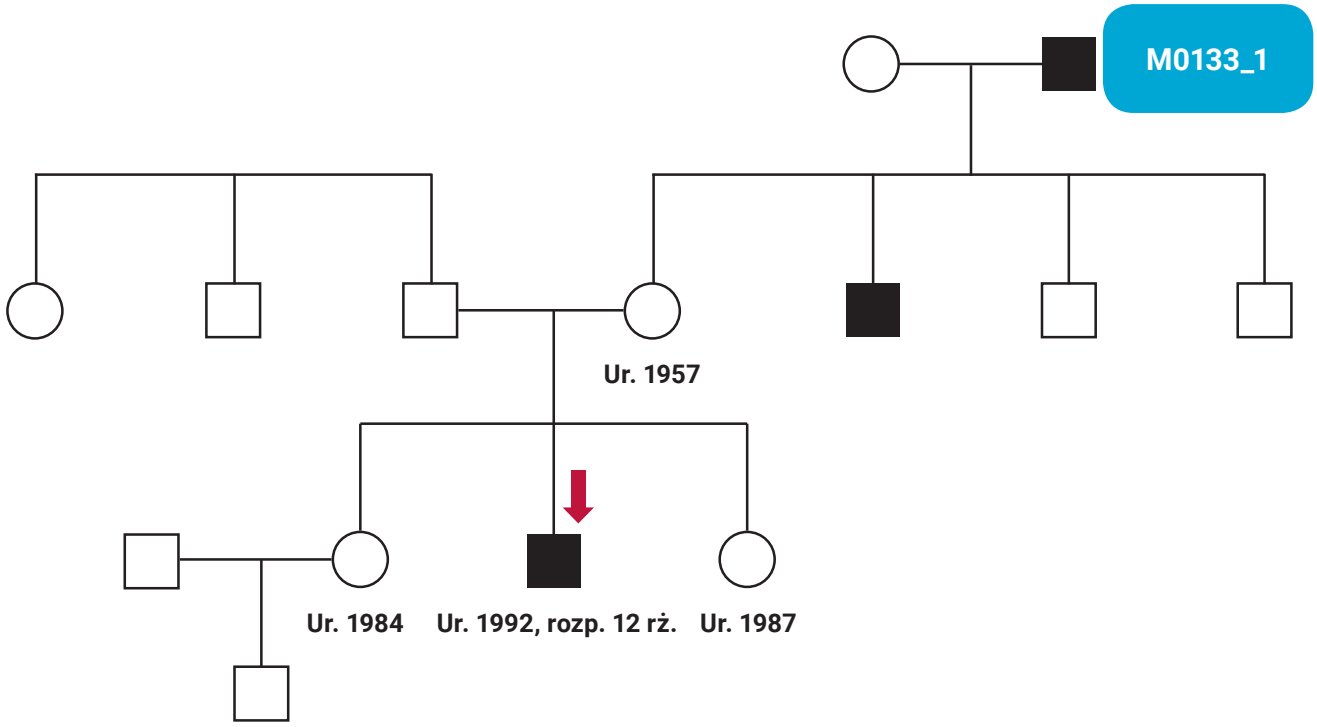
Przebieg kliniczny choroby

- ujemny wynik przeciwciał ICA,
- bardzo niskie zapotrzebowanie na insulinę,
- brak konieczności stosowania bolusów posiłkowych,
- poziom peptydu C (2,78ng/ml),

Dodatni wywiad rodzinny w trzech pokoleniach nasuwa podejrzenie cukrzycy monogenowej.
Pobrano krew do badania genetycznego.
W trakcie hospitalizacji odstawiono insulinę, włączono sulfonylomocznik uzyskując wyrównanie metaboliczne.
Pacjent w stanie ogólnym dobrym został wypisany do domu z zaleceniami jak poniżej. Uczestniczył w szkoleniach dla chorych na cukrzycę.

Zalecenia

Samokontrola przy użyciu glukometru
Dalsza opieka diabetologiczna w tutejszej Poradni Diabetologicznej.
Dieta cukrzycowa wg pouczenia 1800 kcal.



Wypisano receptę na:
Gliklazyd 1x1 tbl
Paski do glukometru

Po kilkunastu tygodniach od hospitalizacji uzyskano wynik badania genetycznego:
Pacjent jest heterozygotą dla mutacji GTG/GGG w genie GCK.
Ta mutacja powoduje substytucję reszty aminokwasowej V na G w pozycji 87 łańcucha peptydowego glukokinazy.
Wynik potwierdza rozpoznanie GCK-MODY.
W leczeniu odstawiono gliklazyd.
Zalecono kontynuację stosowanej diety oraz regularny wysiłek fizyczny i kontrolę w poradni diabetologicznej za rok.
Wykonano baanie glikemii na czczo oraz badanie genetyczne u kilku członków z rodziny pacjenta.

Podstawy teoretyczne

Glukokinaza to enzym, który pełni ważną rolę w metabolizmie glukozy. Działa jako "czujnik poziomu glukozy" w trzustce. W sytuacji wzrostu poziomu glukozy zwiększa się poziom insuliny uwalnianej przez trzustkę. Funkcję glukokinazy można zatem sprowadzić do zapobiegania zbyt wysokiemu poziomowi glukozy. Zmiany (mutacje) w genie glukokinazy mogą więc doprowadzić do zazwyczaj niewielkiego wzrostu poziomu glukozy na czczo. Genetyczne badanie, potwierdzające tę zmianę, pozwala postawić rozpoznanie cukrzycy GCK-MODY (maturity onset diabetes of the young) Pacjent z takim rozpoznaniem z reguły nie wymaga farmakologicznego leczenia hipoglikemizującego.

Zmiana w genie glukokinazy skutkuje zmianą funkcji enzymu, co w konsekwencji prowadzi do hiperglikemii na czczo. U osób bez zmiany w genie glukokinazy poziom glikemii na czczo zazwyczaj nie przekracza wartości 5.5 mmol/L, natomiast u osób z GCK-MODY glikemia na czczo mieści się pomiędzy 5.5 a 8 mmol/L. Rozpoznanie cukrzycy ma miejsce przy wartości glikemii na czczo przekraczającej 7 mmol/L. U osób z GCK-MODY hiperglikemia na czczo występuje od urodzenia i jej poziom zazwyczaj przez całe życie jest stabilny. W odróżnieniu od innych typów cukrzycy u osób z GCK-MODY wzrost poziomu glikemii poposiłkowej utrzymuje się przeważnie w granicach normy. Test doustnego obciążenia glukozą może być wykonany celem identyfikacji osób, u których rozwinęła się cukrzyca. U osób ze zmianą w genie glukokinazy wzrost glikemii podczas tego testu zazwyczaj jest niewielki (mniej niż 3 mmol/L u 70% osób po 2 godzinach od obciążenia).

Z uwagi na niewielki wzrost glikemii związany ze zmianą w genie glukokinazy u pacjentów z GCK-MODY zazwyczaj nie są obecne żadne objawy związane z hiperglikemią. Rozpoznanie hiperglikemii na czczo stawiane jest najczęściej przypadkowo podczas badań kontrolnych (np. w czasie ciąży). Powikłania cukrzycy również stwierdzane są bardzo rzadko u osób z rozpoznaniem GCK-MODY, dlatego też raczej nieuzasadnione jest stosowanie farmakologicznego leczenia hipoglikemizującego. Jeśli jednak wprowadzono takie leczenie to pojawić się może niewielka zmiana w poziomie cukru, gdyż organizm będzie się starał utrzymać glikemię na wyższym poziomie. Zmiana w genie glukokinazy klinicznie najbardziej manifestuje się w czasie ciąży. Jeśli istnieje podejrzenie, na podstawie badania usg w czasie ciąży, że dziecko przybiera na masie zbyt szybko, ciężarna może być leczona insuliną, by

poddać lepszej kontroli glikemie, a tym samym: wzrost dziecka. Takie podejście terapeutyczne jest jednak ciągle tematem klinicznej dyskusji. Może się zdarzyć, że u pacjenta z GCK-MODY rozwinie się inny rodzaj cukrzycy, który wymagać będzie leczenia farmakologicznego. Pacjenci z defektem w genie glukokinazy mają takie samo ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2 jak osoby z populacji ogólnej. Cukrzyca typu 2 jest częstsza wśród osób starszych, a szczególnie predysponowane do jej rozwoju są osoby z nadwagą. Przy rozpoznaniu cukrzycy typu 2 z reguły konieczna jest farmakoterapia przy zastosowaniu doustnych leków hipoglikemizujących, a czasami też insuliny.

Szacuje się, że połowa dzieci rodzica z GCK-MODY dziedziczy tę samą zmianę w genie glukokinazy, która prowadzi do niewielkiego wzrostu glikemii przez całe życie. Wynika to z 50% szansy przekazania zmutowanego genu w trakcie zapłodnienia. Członkowie rodziny pacjenta z GCK-MODY muszą mieć świadomość, że mogą być posiadaczami tej samej genetycznej zmiany. Zaleca się w takiej sytuacji wykonanie badania glikemii na czczo, szczególnie kobietom planującym ciąże, z uwagi na możliwą konieczność wdrożenia leczenia farmakologicznego w tym okresie.

Piśmiennictwo:

1. http://www.diabetesgenes.org/
2. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta cell diabetes. R Murphy, S Ellard, A Hattersley. Nature clinical practice endocrinology and metabolism 2008 Apr; 4(4):200-13
3. Different genes, different diabetes: lessons from maturity-onset diabetes of the young. Stride A, Hattersley AT. Ann Med. 2002; 34(3):207-16

Przypadek 2. Szczupła chora z cukrzycą i nasiloną insulinoopornością

Do przypadku przygotowano slajdy edukacyjne w formie elektronicznej („Zestaw 2.3. Choroby rzadkie o podłożu metabolicznym cz.2").

Opis przypadku

54-letnia pacjentka z 3-letnim wywiadem cukrzycowym. Cukrzycę wykryto przypadkowo w trakcie rutynowych badań lekarskich, diagnozie choroby nie towarzyszyły żadne nasilone objawy kliniczne. Poziom glikemii na czczo: 8.9 mmol/l i w kontroli 9.4 mmol/l. Glikozuria bez acetonurii. Nie wykonywano wówczas badania gazometrycznego. Początkowo próbowano leczenia za pomocą pochodnej sulfonylomocznika, następnie pochodnej sulfonylomocznika w skojarzeniu z Metformina, nie uzyskano jednak zadowalającej kontroli glikemii. Po 3 miesiącach od diagnozy wdrożono insulinę w modelu 4 wstrzyknięć. Wskaźnik masy ciała w momencie diagnozy wyniósł 20.9 kg/m^2.

Pytanie 1

- Czy słuszna była decyzja o próbie podjęcia leczenia za pomocą doustnych leków przeciwcukrzycowych. Czy wykluczono cukrzycę o tle autoimmunologicznym (LADA)?

Argumenty mogące przemawiać za rozpoznaniem cukrzycy autoimmunologicznej

- BMI: 20.4 kg/m^2
- Wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy-ujemny

Argumenty mogące przemawiać przeciwko cukrzycy o tle autoimmunologicznym

- Łagodny początek choroby
- Umiarkowana hiperglikemia przy rozpoznaniu cukrzycy

Badania laboratoryjne przeprowadzone dla wykluczenia cukrzycy o podłożu autoimmunologicznym:

- Poziom peptydu C: 7.1 ng/mL
- Przeciwciała anty-GAD – wynik ujemny

Aktualny obraz kliniczny: Wzrost 150 cm, BMI: 20.7 kg/m^2, leczenie: 4 wstrzyknięcia insuliny (3 wstrzyknięcia szybkodziałającego analogu insuliny oraz 1 wstrzyknięcie insuliny izofanowej. Dobowa dawka insuliny: 67 jednostek (1.3 jednostek/kg masy ciała), Metformina 500mg/dobę. Poziom peptydu C: 6.4 ng/ml, HbA1c: 6.9%.

Wnioski: Kontrola glikemii zadowalająca….ale kosztem bardzo dużej w przeliczeniu na kg masy ciała dawki insuliny, przy bardzo wysokim poziomie peptydu C…. nasilona insulino oporność. Pozostałe elementy obrazu klinicznego: Hyperlipidemia mieszana, stłuszczenie wątroby, choroba niedokrwienna serca (przebyty zawał mięśnia sercowego w wieku 39 lat), przewlekła choroba nerek (GFR: 35.1 ml/min), zwłóknienie płuc.

Parametry lipidowe: cholesterol całkowity: 4.21 mmol/l, LDL-cholesterol: 2.61 mmol/l, HDL-cholesterol: 0.74 mmol/l, TG: 1.89 mmol/l, przy leczeniu: Atorwastatyna: 40 mg, Mikronizowany fenofibrat: 267 mg, Omega -3 kwasy tłuszczowe: 2g/dobę.

Badanie hiperinsulinemiczną normoglikemiczną klamrą metaboliczną: wskaźnik M 3.3 mg/kg/min, co oznacza znaczną insulinooporność.

Pytanie 2

- Jakie formy cukrzycy charakteryzują się tak znaczą insulinoopornością?
  - Insulinooporność uwarunkowana środowiskowo lub zwiazana z dodatkowymi schorzeniami?
  - Insulinooporność uwarunkowana genetycznie?

Geny, w których mutacje mogą skutkować nasiloną insulinoopornością: PPARγ, LMNA, AKT2, IR.

Najczęstrze-mutacje w LMNA.
Funkcje białka LMNA:

- Mediowanie interakcji pomiędzy otoczką jądrową i chromatyną
- Odgrywanie dominującej roli w organizacji chromatyny, replikacji DNA, regulacji ekspresji polimerazy II RNA
- Rola w stabilizacji DNA, mediowanie ekspresji genów
- Mediowanie komórkowej odporności na uszkodzenia toksyczne, deformacje, utrzymywanie integralności jądrowo-cytoszkiletowej
- Modulacja wpływu TGF-beta1 na produkcję kolagenu
- Modulowanie aktywności inhibitorów rożnicowania adipocytów prawdopodobnie poprzez układ sygnalizacyjny PPARgamma2 i insuliny
- Modulowanie fizjologicznego procesu starzenia, modulowanie cyklu komórkowego
- Wpływ na różnicowanie miocytów

Pytanie 3

- Które z cech klinicznych naszej pacjentki mogą odpowiadać laminopatii?
  - Cukrzyca z nasiloną insulinoopornością
  - Hiperlipidemia, stłuszczenie wątroby, przewlekła choroba nerek
  - Choroba niedokrwienna serca
  - (przebyty zawał mięśnia sercowego, PTCI)
  - Zaćma wrodzona obu oczu
  - Wyniki pomiaru fałdów skórnych: znaczny deficyt tkanki tłuszczowej w lokalizacji obwodowej

Badanie genetyczne w kierunku mutacji w genie LMNA:

- Heterozygota dla wcześniej opisywanej substytucji G do A substitution w kodonie 482, skutkująca zamianą argininy (CGG) na glutaminę (CAG)
- Chora także jest nosicielką dodatkowej, niemej mutacji D446D (GAT to GAC) w egzonie 7 (NCBI refSNP ID: rs505058), być może odpowiedzialnej za odrębności obrazu klinicznego w stosunku do wcześniej opisywanych przypadków.

Badania pozostałych członków rodziny: czworo rodzeństwa, matka, dwójka dzieci (ojciec, niedostępny do badania) w kierunku mutacji: ujemne – ale też chora jako jedyna w rodzinie prezentowała cechy laminopatii

Wniosek: mutacja u chorej powstała prawdopodobnie do novo, nie została przekazana na potomstwo.

Ostateczna diagnoza

- Cukrzyca monogenowa z nasilona insulinoopornością związaną z mutacją
  Arg482Gln genu LMNA

Podstawy teoretyczne

Biorąc pod uwagę rolę czynników dziedzicznych w patogenezie cukrzycy można wyodrębnić dwie podstawowe grupy: formy monogenowe i formy złożone, wielogenowe. Zdecydowana większość przypadków cukrzycy to właśnie złożone formy choroby, gdzie zwiększone ryzyko zachorowania związane jest z odziedziczeniem niekorzystnego układu wariantów (alleli) w kilkunastu, być może kilkudziesięciu genach. Taki sposób dziedziczenia choroby przypisywany jest cukrzycy typu 1 z bezwzględnym niedoborem insuliny oraz cukrzycy typu 2 z insulinoopornością i progresywnym defektem funkcji komórek beta trzustki. Należy podkreślić, iż w przypadku wielogenowych form cukrzycy nie możemy mówić o genetycznie uwarunkowanej determinacji rozwoju choroby; odziedziczenie nawet wszystkich znanych dzisiaj niekorzystnych wariantów genów zwiększa jedynie ryzyko powstania cukrzycy ale o jej powstaniu nie przesądza.

Z kolei formy monogenowe, są konsekwencją rzadkich, ale ciężkich, mutacji w pojedynczych genach. Mutacje te znacząco zmieniają strukturę, a w konsekwencji funkcję, białka lub znacznie rzadziej tRNA. Cukrzyca monogenowa charakteryzuje się zwykle wysoką penetracją fenotypową (czyli odsetkiem nosicieli mutacji w poszczególnych genach, którzy rozwijają chorobę), wczesnym wiekiem zachorowania i z reguły, choć nie zawsze, dość ciężkim obrazem klinicznym. Podłoże genetyczne ma decydujące znaczenie w jej patogenezie, udział czynników środowiskowych ogranicza się jedynie do pewnej niewielkiej modyfikacji obrazu klinicznego choroby np. wieku wystąpienia schorzenia.

Formy monogenowe cukrzycy podzielić można na te, w których konsekwencją mutacji są zaburzenia wydzielania insuliny, oraz takie, w których dominuje skrajna insulino oporność.

Cukrzyca monogenowa związana z zaburzeniami sekrecji insuliny jest częstsza i lepiej poznana. Najlepiej opisaną z form monogenowych jest autosomalna dominująca cukrzyca o wczesnym początku znana jest w literaturze naukowej jako MODY (maturity onset diabetes of the young). Cukrzyca MODY charakteryzuje się wczesnym wiekiem diagnozy, występowaniem w kilku kolejnych pokoleniach. Leżący u jej podłoża niedobór insuliny nie ma bezwzględnego charakteru, efektem czego jest obecność jedynie umiarkowanych objawów klinicznych przy rozpoznaniu choroby, rzadkie występowanie kwasicy ketonowej.

Cukrzyca monogenowa związana z nasiloną insulinoopornością wydaje się być rzadsza niż te formy cukrzycy, które związane są z zaburzeniami wydzielania insuliny. Brak jest jednak w pełni wiarygodnych danych w tej kwestii. Prace nad identyfikacją genów odpowiedzialnych za takie formy cukrzycy oraz opisem ich charakterystyki klinicznej prowadzone są jednak intensywnie. Mogą one bowiem pomóc nie tylko nosicielom zidentyfikowanych mutacji, ale także ułatwić zrozumienie patogenezy najczęstszych,

poligenowych, form cukrzycy typu 2, w której zaburzenia wrażliwości na insulinę odgrywają kluczową rolę.

Genem związanym większościa przypadkow monogenowej insulinooporności jest lamina, która ulega szerokiej ekspresji w wielu tkankach, w tym także zależnych od działania insuliny. Koduje ona element białkowej wyściółki wewnętrznej powierzchni błony jądrowej. Jej fizjologiczna rola nie jest do końca poznana. Lamina wydaje się wpływać na replikację DNA jądrowego, organizację chromatyny i funkcję porów błony jądrowej. Mutacje we wspomnianym genie są najczęściej zlokalizowane w egzonie 8 i dotyczą aminokwasu. Do obrazu klinicznego oprócz cukrzycy i częściowej lipodystrofii oraz zaników mięśniowych należą także zaburzenia lipidowe, stłuszczenie wątroby, niewydolność nerek. Insulinooporność i cukrzyca związana z laminą mogą się dziedziczyć zarówno w sposób autosomalny dominujący jak i recesywny.

Potwierdzenie diagnozy molekularnej może mieć znaczenie dla prognozowania przebiegu klinicznego choroby, poradnictwa genetycznego. Wczesna identyfikacja tego rodzaju pacjentów może jednak przede wszystkim wpłynąć na skrócenie procesu diagnostycznego oraz optymalizacje leczenia.

Najbardziej charakterystycznym elementem obrazu klinicznego jest częściowa, obwodowa lipodystrofia (ubytek tkanki tłuszczowej na kończynach, pośladkach-pośladki w spojrzeniu z profilu często są w jednej linii z linią pleców), często z akumulacja tkanki tłuszczowej w okolicy twarzowej i karkowej (schemat „C" na dołączonych do przypadku slajdach).

Zapamiętaj!

Podejrzenie cukrzycy związanej z mutacją w genie LMNA (laminopatii):

- cukrzyca z nasiloną insulinoopornością u chorych z prawidłowym lub bliskim prawidłowego wskaźnikiem masy ciała
- częściowa lipodystrofia obwodowa
- często dodatni wywiad rodzinny w kierunku laminopatii
- współistnienie zaburzeń lipidowych, stłuszczenia choroby, choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego

VI.2.3.2 Choroby spichrzeniowe.

Przypadek 1.
Pacjent lat 43 z hepato-splenoemaglią

Do przypadku przygotowano slajdy edukacyjne w formie elektronicznej („Zestaw 2.3. Choroby rzadkie o podłożu metabolicznym cz.3").

Opis przypadku

Wprowadzenie

Pacjent I 43 został skierowany do Paradni Metabolicznej celem weryfikacji podejrzenia rzadkiej choroby metabolicznej . Od 25 lat występowały u pacjenta okresowe epizody osłabienia, uczucie rozbicia oraz zażółcenia białkówek i powłok- początkowo rozpoznano u chorego zespół Gilberta. Od tego czasu regularnie monitorownao chorego: USG j brzusznej, poziom transaminaz oraz bilirubiny. 10 lat temu zdiagnozowano hepato-, a następnie dodatkowo splenomegalię. Od 4 lat występowały nasilające się objawy osłabienia, uczucia zmęczenia, pojawiało się łatwiejsze siniaczenie oraz utrzymujące się krwawienia np. po ekstrakcji zęba. W brzuchu pojawiło się uczucie dyskomfortu i pełności głównie po posiłkach. W kontrolnych badaniach biochemicznych stwierdzono cytopenię.

W kontrolnym USG potwierdzono hepato- i splenomegalię (wynik USG z grudnia 2013 r, załączono). Rozpoczęto diagnostykę hematologiczną, w wykonanej biopsji szpiku stwierdzono nacieczenie szpiku typowe dla choroby Gauchera (vide załączona kopia karty informacyjnej z Oddziału Hematologii i Transplantologii Szpiku z dn 23.12.2013). W 2014 roku pacjent skierowany do Poradni Metabolicznej przy Klinice Chorób Metabolicznych SU w Krakowie gdzie wykonano badania enzymatyczne oraz genetyczne potwierdzające rozpoznanie choroby Gauchera t.I

EKG

Rytm zatokowy, miarowy o częstości ok. 70/min, Normogram. Prawidłowa progresja załamków R z odprowadzeń przedsercowych. Zapis w granicach normy.

RTG klatki piersiowej

RTG klatki piersiowej: Płuca bez świeżych zmian naciekowych. Rysunek naczyniowy płuc prawidłowy. Przepona wolna. Serce niepowiększone. Aorta silniej wysycona w łuku.

USG jamy brzusznej

Wątroba powiększona (w osi przednio-tylnej prawego płata 149 mm), o gładkich obrysach zewnętrznych, jednorodnej echogeniczności, z prawidłowym rysunkiem naczyniowym. Pęcherzyk żółciowy o pogrubiałej ścianie, zawiera złogi. Drogi żółciowe wewnątrzwątrobowe i PŻW nieposzerzone. Trzustka prawidłowej wielkości i echogeniczności z niewidocznym przewodem Wirsunga. Śledziona powiększona (dwubiegunowo 175 mm), jednorodnej echogeniczności. Obie nerki prawidłowej wielkości, kształtu i położenia, z prawidłową echostrukturą miąższu, bez cech kamicy i zastoju. Pola nadnerczowe wolne. Duże naczynia jamy brzusznej i przestrzeń zaotrzewnowa prawidłowe w obrazie USG. Pęcherz moczowy słabo wypełniony. Wnioski: Hepatosplenomegalia. Kamica pęcherzyka żółciowego

Objaw: Powiększenie wątroby śledziony w USG

Wstępna diagnoza?
Nauczyciel zadaje pytanie: Jakie mogą być przyczyny hepato-splenomegalii?

Badania laboratoryjne
(2 lata temu) Hb12,9g/dl; WBC 3,13 (4-10 10^3/ul); RBC 4,1 (4-5,8 10^6/ul); HCT 35 (35-45%); PLT 64 (130-400 10^3/ul)

(obecny wynik) WBC: **3,68 10´3/ul** [4,00 - 10,00] RBC: **4,27 10´6/ul** [4,50 - 6,50] HGB: **13,10 g/dl** [12,00 - 17,00] HCT: **37,10 %** [40,00 - 54,00] MCV: **86,90 fl [**82,00 - 92,00] MCH: **30,70 pg** [27,00 - 31,00] MCHC: **35,30 g/dl** [32,00 - 36,00] PLT: **70,00 10´3/ul** [125,00 - 340,00]

Objaw: Cytopenia-przyczyny?
Biopsja szpiku-diagnostyka hematologiczna

Około 60% szpiku zajmuje naciek z łagodnych kwasochłonnych komórek histiocytarnych o włókienkowej lub piankowatej cytoplazmie. Barwienie na żelazo w cytoplazmie histiocytów dodatnie. Obraz mikroskopowym może dopowiadać chorobie Gauchera. Krwiotworzenie zachowane.

Badania genetyczne
GBA. Genotyp: p.Asn409Ser/p.Arg202Ter.

Leczenie
standardem leczenia choroby Gauchera jest enzymatyczna terapia zastępcza (ang. *enzyme replacement therapy ERT*), 4

Podstawy teoretyczne

Choroba Gauchera jest to uwarunkowana genetycznie lizosomalna choroba spichrzeniowa; spowodowana mutacją w genie GBA kodującym białko enzymu glukocerebrozydazy; dziedziczona autosomalnie recesywnie. Objawy kliniczne wynikają z braku aktywności enzymu beta-glukocerebrozydazy w wyniku czego gromadzi się nie rozłożony glukocerebrozyd. Jest to najczęściej występująca sfingolipidoza oraz najczęstsza choroba lizosomalna.

Sfagocytowane przez makrofagi fragmenty komórek (głównie błony komórkowe, których głównym składnikiem jest glukocerebrozyd) powodują że obładowane glukocerebrozydem komórki fagocytujące przybierają charakterystyczny wygląd i są określane jako komórki piankowate lub komórki Gauchera. Do czasu określenia patomechanizmu choroby Gauchera główną metodą diagnostyczną było badanie mikroskopowe bioptatu szpiku w celu poszukiwania w rozmazie komórek piankowatych. Wyróżnia się kilka typów choroby:

- typ I nieneuronopatyczny o przewlekłym przebiegu (szacunkowo 1 przypadek na 40 000-50 000 urodzeń), forma ta obejmuje ok. 90% wszystkich przypadków schorzenia; a u 20-25% pacjentów przebieg choroby może być bezobjawowy, ew. zaburzenia neurologiczne mają charakter wtórny np. z ucisku.
- typ II ostry neuronopatyczny, niemowlęcy (szacunkowo 1 przypadek na 100 000 urodzeń),
- typ III podostry neuronopatyczny, młodzieńczy (szacunkowo 1 przypadek na 50 000 urodzeń), zaburzenia neurologiczne są przeważnie łagodne i postępują powoli.

Choroba Gauchera jest nieuleczalnym schorzeniem, które zwiększa ryzyko zgonu oraz obniża jakość życia pacjentów. Należy pamiętać, że tak jak pozostałe schorzenia spichrzania, choroba ta ma charakter postępujący. Klinicznie przejawia się to powiększeniem wątroby i śledziony, w badaniach biochemicznych obserwuje się niedokrwistość, neutropenię, małopłytkowość, lub pancytopenię ze stwierdzanymi czasami zaburzeniami krzepnięcia. Kolejnym częstym powikłaniem jest osteopenia z podwyższonym ryzykiem do patologicznych złamań. Należy pamiętać że dolegliwości ze strony układu kostnego najbardziej uciążliwym objawem u dorosłych pacjentów z typem I choroby Gauchera. W postaci neuronopatycznej; charakterystycznymi objawami 5 neurologicznymi są apraksja gałek ocznych w ruchach horyzontalnych, ataksja, zez, mioklonie, niewielkie upośledzenie umysłowe.

Diagnozowanie

Podstawą rozpoznania choroby Gauchera jest stwierdzenie głębokiego niedoboru aktywności beta-glukocerebrozydazy w leukocytach krwi obwodowej lub hodowanych fibroblastach skóry. Wykazanie deficytu aktywności pozwala potwierdzić rozpoznanie wysunięte w oparciu o obraz kliniczny czy wynik badania bioptatu szpiku (pacjenci często konsultowani hematologicznie w celu diagnostyki przyczyn pancytopenni lub małopłytkowości).

W trakcie diagnostyki choroby Gauchera można zastosować następujące metody:

- badanie histologiczne, pozwalające wykryć obecność złogów nierozłożonego substratu wewnątrz komórek – piankowate komórki Gauchera. Samo stwierdzenie w bioptacie szpiku obecności komórek piankowatych nie może stanowić podstawy do rozpoznania choroby Gauchera, ponieważ podobną morfologię mają makrofagi w innych schorzeniach spichrzeniowych
- oznaczenie markerów pośrednich, których poziom jest zwykle podwyższony u pacjentów za chorobą Gauchera np. aktywności chitotrozydazy w surowicy krwi. Jest to enzym syntetyzowany przez aktywowane makrofagi zawierające

nagromadzony glukocerebrozyd. Aktywność chitotriozydazy w surowicy jest miernikiem spichrzania w nich glukocerebrozydu, a tym samym czułym markerem efektywności leczenia.
- badanie aktywności enzymatycznej kwaśnej beta-glukozydazy
- in vivo w hodowli komórkowej
- in vitro w leukocytach krwi obwodowej lub ekstraktach fibroblastów skóry, stosując znakowany substrat
- badanie genetyczne - analiza DNA, identyfikacja mutacji wywołującej chorobę (>98% trafności) Badanie molekularne w chorobie Gauchera jest przydatne i ma pewną wartość prognostyczną dla przebiegu choroby. Znajomość genotypu pozwala niekiedy określić typ choroby Gauchera głównie w rozróżnieniu miedzy typem I i III. Dotychczas opisano ok. 200 różnych mutacji genu GBA, zlokalizowanego na chromosomie 1. Najczęściej występujące mutacje w genie dla beta-glukocerebrozydazy to N370S i L444P, a także RecNcil, R463C. 6

Leczenie

Enzymatyczne leczenie substytucyjne w chorobach lizosomalnych zostało po raz pierwszy, na większą skalę i skutecznie zastosowane w chorobie Gauchera. Leczenie ludzką glukocerebrozydazą wprowadzono w 1991 roku u pacjentów z postacią nie-neuronopatyczną (typ I). Początkowo było to białko izolowane z łożyska, później otrzymywano je na drodze rekombinacji. Klinicznie uzyskano bardzo dobre wyniki polegające na poprawie parametrów rozwojowych u dzieci oraz parametrów hematologicznych i zahamowanie narastania zmian kostnych u pacjentów. Ze względu na nie przechodzenie białka enzymatycznego przez barierę krew-mózg leczenie enzymatyczne nie jest skuteczne w ciężkiej postaci neuronopatycznej (typ II) choroby Gauchera. Inną opcją leczenia w chorobie Gauchera jest hamowanie syntezy glukocerebrozydu. Jednak enzymatyczne leczenie substytucyjne w chorobie Gauchera wykazało najlepszą skuteczność. (Rosenbloom BE, Weinreb NJ. Gaucher disease: a comprehensive review. Crit Rev Oncog. 2013;18(3):163-75.

Bibliografia

1. Beutler E., Grabowski G. Glucosylceramide lipidoses: Gaucher disease w Scriver CR, Beaudet AL., Sly WS, (eds) The Metabolic and Molecular Bases of Inerited Diseses: 1995; 2641-2670 McGrew-Hill.
2. Tylki-Szymanska A. Choroba Gauchera. Acta Haematologica Polonica 2010, 41, Nr 2, str. 167–172
3. Ferraz MJ, Kallemeijn WW, Mirzaian M, Herrera Moro D, Marques A, Wisse P, Boot RG, Willems LI, Overkleeft HS, Aerts JM. Gaucher disease and Fabry disease: new markers and insights in pathophysiology for two distinct glycosphingolipidoses. Biochim Biophys Acta. 2014 May;1841(5):811-25.
4. Gupta N, Oppenheim IM, Kauvar EF, Tayebi N, Sidransky E. Type 2 Gaucher disease: phenotypic variation and genotypic heterogeneity. Blood Cells Mol Dis. 2011 Jan 15;46(1):75-84

Przypadek 2.
Pacjent lat 35 z zawałem serca.

Do przypadku przygotowano slajdy edukacyjne w formie elektronicznej („Zestaw 2.3. Choroby rzadkie o podłożu metabolicznym cz.4").

Opis przypadku cz.1

Pacjent l. 35, w wywiadzie bez istotnych czynników ryzyka (nadciśnienia, otyłości, cukrzycy, neguje aktualne palenie papierosów), z dodatnim wywiadem rodzinnym - nagła (być może sercowa) śmierć ojca w wieku 39 lat.

Burza mózgów

Nauczyciel zadaje pytanie: Jakie są czynniki ryzyka zawału u tego chorego?

Przykładowe odpowiedzi

- klasyczne/nowe czynniki ryzyka
- stosowanie używek, substancji hormonalnych, obciążający trening itp.
- zaburzenia anatomiczne budowy serca, naczyń wieńcowych
- czynniki genetyczne

Opis przypadku cz. 2

Wprowadzenie

35 – letni mężczyzna, Marek M. żonaty, 1 dziecko 7l., przyjęty z powodu nagłego bólu w klatce piersiowej, z następową utrata przytomności. Po ustabilizowaniu stanu pacjenta, na podstawie wykonanych badań stwierdzono ostry zawał mięśnia serca. Pacjent do momentu pojawienia się powyższych objawów chorobowych był osobą zdrową, pracującą jako grafik komputerowy, umiarkowanie aktywną fizycznie (jeździ do pracy na rowerze, zimą jeździ na nartach). Jak twierdzi, odżywia się zdrowo ze względu na syna i żonę, która dba o zdrową kuchnię swojej rodziny. Neguje używanie alkoholu, w przeszłości palił papierosy, zaprzestał palenia po pojawieniu się dziecka (ok. 7 lat temu).

Badanie przedmiotowe

- waga 78kg, BMI 24, CTK: 140/80

W wynikach badań laboratoryjnych, poza dodatnimi markerami ostrego niedokrwienia mięśnia serca stwierdzono prawidłowy poziom glukozy i znacznie podwyższone stężenie cholesterolu

- Glukoza- 5,4 mmol/l
- Cholesterol całkowity: 11,4 mmol/l, LDL 8,8mmo/l, HDL 0,9 mmol/l, Tg 1,2 mmol/l

W wykonanej koronarografii potwierdzono chorobę niedokrwienną serca, uwidoczniono blaszki miażdżycowe. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono miejscową

akinezę i hipokinezę lewej komory serca. Wykonano angioplastykę wieńcową z implantacją stentu.

Po kilkudniowym pobycie w szpitalu pan Marek został wypisany do domu w stanie ogólnym dobrym z zaleceniem regularnej kontroli w poradni kardiologicznej.

W powtórnie wykonanych badaniach stwierdzono utrzymujący się wysoki poziom cholesterolu (LDL) – 7,9 mmol/l.

Wykluczono wtórne przyczyny hypercholesterolemii jak niewydolność nerek, uszkodzenie wątroby czy niedoczynność tarczycy. Wdrożono terapię atorwastatyną w dawce 40 mg i ezetymibem 10 mg. Zalecono pacjentowi kontrolę poziomu cholesterolu za 4 tygodnie, modyfikację trybu życia (m.in. dietę z ograniczeniem cholesterolu)

Przeanalizowano wywiad rodzinny chorego: ojciec pacjenta – zmarł nagle w 39 r.ż. U pozostałych członków rodziny pacjenta wykonano badania poziomu cholesterolu , wyniki przedstawiono w tabeli VI.2.3.1.:

Tabela VI.2.3.1. Lipidogram u członków rodziny pacjenta.

Parametr [mmol/l]	Syn (7)	Córka (11)	Siostra ojca (59)	Siostra (31)
cholesterol	10.1	4,5	9,8	5,51
LDL-C	8,17	2,8	7,72	3,23
HDL-C	1,27	1,2	1,7	1,76
Tg	1,54	1,1	0,87	1,13

Inne badania

Usg tętnic szyjnych: IMT 0,6 mm RCCA, 0,8 mm LCCA, opisane blaszki miażdżycowe

Pogrubione ścięgna Achillesa, żółtaki ścięgien prostowników palców

U chorego wysunięto podejrzenie hypercholesterolemii rodzinnej (FH). Jest to genetycznie uwarunkowane zaburzenie metabolizmu cholesterolu, spowodowanym mutacją w genie receptora lipoprotein niskiej gęstości LDL. Mutacje prowadzą do zmian struktury lub funkcji receptora i w konsekwencji do braku lub zmniejszenia aktywności receptora, wpływają więc na zdolność receptorów LDL do usuwania LDL cholesterolu z krążenia. Rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia występuje z częstością 1/500 – 1/200, natomiast homozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia z częstością 1/1 000 000, spełnia więc kryterium choroby rzadkiej.

Inne geny odpowiedzialne za powstawanie autosomalnej dominującej FH:

- mutacje genu ApoB – liganda receptora LDL, co upośledza wiązanie LDL z receptorem,
- mutacje genu PCSK9, białka sprzyjającego degradacji receptorów LDL, co upośledza katabolizm LDL (patogenne są mutacje „gain of function")

Podstawy teoretyczne

Rozpoznanie FH

1) należy ocenić punktację z tabeli VI.2.3.2. (na podstawie MedPed i WHO)

Tabela VI.2.3.2. Rozpoznawanie hipercholesterolemii rodzinnej - punktacja.

		Punktacja
Wywiad rodzinny:	Krewny I stopnia z rozpoznaną przedwczesną chorobą wieńcową* i/lub krewny I stopnia z LDL-C >95 centyla	1
	Krewny I stopnia z żółtakami ścięgien i/lub dzieci <18 r.ż. z LDL-C > 95 centyla	2
Wywiad kliniczny:	Rozpoznana u chorego przedwczesna choroba wieńcowa*	2
	U chorego występuje przedwczesna choroba naczyń mózgowych/ obwodowych	1
Badanie fizykalne:	Żółtaki ścięgien	6
	Obwódka rogówki < 45 r.ż.	4
Poziom LDL-C:	>8,5 mmol/l (> ~330 mg/dl)	8
	6,5 – 8,4 mmol/l (~250-329 mg/dl)	5
	5,0 – 6,4 mmol/l (~190-249 mg/dl)	3
	4,0 – 4,9 mmol/l (~155-189 mg/dl)	1

*przedwczesna choroba wieńcowa to występująca u mężczyzny przed 55 r.ż., a u kobiet przed 60 r.ż.

2) Interpretacja:

- Pewna FH > 8 pkt
- Prawdopodobna FH: 6-8 pkt
- Możliwa FH: 3-5 pkt
- Brak rozpoznania: <3 pkt

Homozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia

- Znacznie zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego i LDL-C, obecne od urodzenia
- Homozygoty z zupełnym brakiem receptorów LDL mają poziom cholesterolu do 26 mmol/l
- stężenie cholesterolu 15,5 -25,9 mmol/l, LDL-C 14,2-24,6 mmol/l
- Znacznie zwiększone ryzyko chns
- Zgon z powodu zawału mięśnia serca zazwyczaj przed 30 r.ż.
- Żółtaki ścięgien, arcus corneae pojawiają się przed 20 r.ż.

Rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia

- Wzrost stężenia LDL cholesterolu (występuje od urodzenia)
- Stężenie HDL-cholesterolu zazwyczaj w/n
- stężenie triglicerydów w/n lub nieznacznie podwyższone
- Zazwyczaj stężenie cholesterolu całkowitego > 7,8 mmol/l, LDL-cholesterolu > 6,5 mmol/l
- Złogi cholesterolu w tkankach: żółtaki ścięgien i rąbek starczy zaczynają się pojawiać około 20 roku życia
- Kliniczne objawy chns zaczynają się pojawiać u osób nie leczonych około 30 rż
- Średni wiek początku chns wynosi 43 lata u mężczyzn i 53 lata u kobiet (u osób nie leczonych)
- Ryzyko nagłego zgonu sercowego w młodym wieku

Przeprowadzono badanie genetyczne, stwierdzając mutację c.986G>T w genie receptora LDL.

Leki stosowane w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej

Heterozygoty: Modyfikacja stylu życia, leki (skuteczne w monoterapii lub w kombinacji)

- Statyny obniżają LDL 50-60%
- Rezyny obniżają LDL 10-20%
- Ezetimib
- Kwas nikotynowy, fibraty
- Afereza LDL

Homozygoty: afereza LDL, przeszczep wątroby, połączenie żyły próżnej dolnej i żyły wrotnej (rzadko)

Nowe leki stosowane w leczeniu RH

- Mipomersen, blokuje syntezę apo B, rejestracja homozygotyczna RH. Antysensowe oligonukleotydy blokują translację i syntezę białka apo B.
- Lomitapide, inhibitor MTP, rejestracja homozygotyczna RH

Lomitapid jest selektywnym inhibitorem mikrosomalnego białka transportującego trójglicerydy (microsomal triglyceride transfer protein MTP inhibitor).

MTP hamuje syntezę i wydzielanie lipoprotein w wątrobie i jelicie. Obniża stężenie LDL-C i apo B o 50,9% i 55,6% u chorych z homozygotyczną FH. Objawy uboczne: wzrost transaminaz, objawy z p.pok, zwiększona częstość oddawania stolców, odkładanie tłuszczu w wątrobie

- Inhibitory PCSK9 – zarejestrowane w USA i Europie

Wskazania do skriningu w kierunku FH

- Członkowie rodziny chorego z rozpoznaną FH
- Cholesterol w surowicy u dorosłego >= 8,0 mmol/l (310mg/dl)
- Cholesterol w surowicy u dziecka >= 6.0 mmol/l (230 mg/dl)
- Przedwczesna chns
- żółtaki ścięgien
- Nagły przedwczesny zgon wieńcowy

Piśmiennictwo:

1. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. Brown MS, Goldstein JL. Science. 1986 Apr 4;232(4746):34-47. Review.
2. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Eur Heart J. 2014 Aug 21;35(32):2146-57. doi: 10.1093/eurheartj/ehu274.
3. Management of familial heterozygous hypercholesterolemia: Position Paper of the Polish Lipid Expert Forum. J Clin Lipidol. 2013 May-Jun;7(3):217-21. doi: 10.1016/j.jacl.2013.01.005.

VI.2.4. Choroby rzadkie o podłożu genetycznym.

Mirosław Bik-Multanowski

Czas trwania

2 x 45 min

Nabyte umiejętności

- student umie zdefiniować rodzaje chorób rzadkich o podłożu genetycznym;
- student potrafi oszacować częstość wrodzonych chorób metabolicznych (wrodzonych błędów metabolizmu) i klasycznych zespołów o podłożu genetycznym;
- student definiuje pojęcia zespołu i choroby;
- student potrafi zaproponować ogólny algorytm diagnostyczny dla chorób rzadkich o podłożu genetycznym z uwzględnieniem roli internetowych baz danych i rutynowo stosowanych badań cytogenetycznych / molekularnych;
- student potrafi stwierdzić obecność zaburzeń dysmorficznych u pacjenta oraz ocenić znaczenie tzw. „małych wad rozwojowych";
- student umie dobrać odpowiedni dla danego przypadku cytogenetyczny lub molekularny test diagnostyczny;
- student wymieni typowe objawy będące wskazaniem do konsultacji genetycznej;
- student opisze mechanizmy powstawania wrodzonych błędów metabolizmu na tle aktywności szlaku metabolicznego;
- student przedstawi objawy sugerujące obecność wrodzonej choroby metabolicznej u niemowląt i starszych dzieci z uwzględnieniem specyfiki zaburzeń dotyczących małych cząsteczek i chorób spichrzeniowych;
- student potrafi przedstawić przykładowy algorytm diagnostyki zespołu genetycznego w warunkach poradni genetycznej;
- student potrafi przedstawić sposób postępowania diagnostyczno-terapeutycznego na oddziale intensywnej terapii w przypadku wrodzonej choroby metabolicznej u niemowlęcia, przebiegającej z ciężkim stanem ogólnym;
- student ma świadomość, że w przypadku podejrzenia genetycznej choroby rzadkiej należy skierować pacjenta do odpowiedniego ośrodka;
- student potrafi postępować w wybranych stanach naglących towarzyszących chorobom rzadkim.

Sposób prowadzenia zajęć

Zajęcia zostaną przeprowadzone w formie interaktywnego seminarium. W pierwszej części nauczyciel przypomni podstawy teoretyczne (w tym podstawowe pojęcia) oraz omówi wybrane objawy (np. dysmorficzne) mogące towarzyszyć genetycznym chorobom rzadkim. W trakcie zajęć zostaną omówione algorytmy diagnostyczne oraz zostaną przypomniane źródła wiedzy o chorobach genetycznych.

W trakcie zajęć nauczyciel poda przykłady wrodzonych, genetycznych zaburzeń metabolicznych (tzw. „błędów metabolicznych") oraz ich konsekwencje dla noworodków. Nauczyciel zwróci uwagę na te choroby które po porodzie mogą przebiegać z ciężkim stanem ogólnym, wskaże jak zidentyfikować pacjentów wymagających pobytu na oddziale intensywnej terapii i metody leczenia które można zastosować.

Do przedstawionego tematu przygotowano slajdy edukacyjne zawierające wprowadzenie oraz prezentacje przypadków. Pliki załączono w wersje elektronicznej („Zestaw 2.4. Choroby rzadkie o podłożu genetycznym.").

Do przedstawionego tematu przygotowano slajdy edukacyjne zawierające wprowadzenie oraz prezentacje przypadków. Pliki załączono w wersje elektronicznej („Zestaw 2.3. Choroby rzadkie o podłożu metabolicznym" składający się z czterech części).

Podstawy teoretyczne

Rzadkie zespoły o podłożu genetycznym oraz wrodzone choroby metaboliczne stanowią ogółem około 40% chorób rzadkich. Wady wrodzone (w tym wrodzone choroby metaboliczne) powstają w wyniku zaburzenia funkcji pojedynczego genu (np. zespół Marfana), kilku genów (mikrodelecja w ważnym regionie jednego z chromosomów) lub też bardzo wielu genów (jak w przypadku aneuploidii).

W procesie diagnostycznym omawianej grupy chorób istotne jest pojęcie dysmorfii. Używane jest ono w przypadku nieprawidłowego wyglądu zewnętrznego danej osoby wynikającego z nieprawidłowej budowy danej części ciała czy też narządu. Niektóre cechy dysmorficzne są wyrazem patologii w każdym

przypadku (np. rozszczep wargi) podczas gdy inne mogą być po prostu izolowanymi cechami bez znaczenia klinicznego obecnymi u danej osoby lub w danej rodzinie (tak zwane małe wady rozwojowe, np. izolowany częściowy palcozrost 2 i 3 palca stopy).

W diagnostyce rzadkich zaburzeń genetycznych użyteczne są również następujące pojęcia:

- malformacja (nieprawidłowe uformowanie tkanek; zlokalizowany, pierwotny błąd w procesie morfogenezy – np. rozszczep wargi)
- deformacja (zaburzenie rozwojowe spowodowane zewnętrznymi czynnikami mechanicznymi – np. szpotawe ustawienie stopy)
- dysplazja (nieprawidłowa organizacja komórkowa ograniczona do danej tkanki, zwykle bez konkretnej lokalizacji – np. w tkance chrzęstnej w dysplazjach kostnych)

Konsultacja w przypadku podejrzenia rzadkiej choroby genetycznej u pacjenta z dysmorfią, wadami wrodzonymi lub opóźnieniem rozwojowym powinna obejmować następujące elementy:

- przedstawienie się pacjentowi i (ewentualnie) jego opiekunom i wyjaśnienie celu spotkania
- obserwację pacjenta w trakcie spotkania (należy obserwować sposób poruszania się i mimikę pacjenta, jeśli to możliwe nawiązać kontakt słowny i ocenić sposób mówienia)
- zebranie wywiadu (rodzina, okres ciąży, okres noworodkowy, kamienie milowe rozwoju, okres przedszkolny i szkolny, sposób zachowania na co dzień, ewentualna obecność zaburzeń widzenia, słuchu, zaburzeń neurologicznych, inne potencjalnie istotne kwestie)
- badanie fizykalne z ewentualnym wykonaniem dokumentacji fotograficznej pacjenta i jego rodziny; niezwykle istotna jest dokładna ocena poszczególnych objawów (pomocna bywa lista elementów ocenianych w zakresie poszczególnych narządów), obiektywne pomiary (wzrost, masa ciała, obwód głowy, długości kończyn, proporcje kończyn, tułowia i głowy), seryjna obserwacja w niektórych przypadkach (objawy dysmorficzne zmieniają swoje nasilenie w okresie rozwojowym)
- próbę ustalenia profilu objawów obecnych u pacjenta i dopasowania ich do znanych zespołów o podłożu genetycznym przy wykorzystaniu specjalistycznych baz danych (np. www.omim.org, www.orpha.net) i punktowych skal służących do oceny nasilenia objawów (ewentualne postawienie wstępnego rozpoznania)
- badania dodatkowe (w tym cytogenetyczne i molekularne) w celu potwierdzenia rozpoznania lub w przypadku wątpliwości jako element ukierunkowujący dalsze postępowanie

W przypadku wrodzonych chorób metabolicznych podstawowym objawem i przesłanką diagnostyczną jest zaburzenie biochemiczne wynikające z nieprawidłowej funkcji (upośledzenia aktywności) konkretnego enzymu odpowiadającego za specyficzną reakcję chemiczną przebiegającą w organizmie. W postaciach ostrych dotyczących metabolizmu aminokwasów, cukrów prostych i kwasów tłuszczowych może dojść do ostrej dekompensacji metabolicznej. Stan taki jest możliwy w każdym wieku, jednak szczególnie prawdopodobny u noworodków w związku z występującym fizjologicznie w pierwszych dobach życia nasilonym katabolizmem. Należy przy tym zauważyć, że aktualnie w Polsce u każdego noworodka wykonuje się badanie przesiewowe w kierunku 21 najczęstszych błędów metabolizmu aminokwasów i kwasów tłuszczowych (nie wykonuje się takich badań w kierunku błędów metabolizmu cukrów w tym zwłaszcza galaktozy!). W związku z powyższym stany ostrej dekompensacji metabolicznej wynikającej z zaburzenia przemian aminokwasów (np. noworodkowa hiperamonemia) są diagnozowane niejako „automatycznie" w Instytucie Matki i Dziecka w Warszawie pod warunkiem, że od danego noworodka pobrano próbkę krwi i przesłano ją do badań przesiewowych. Należy również pamiętać, że badania przesiewowe w obecnym kształcie prowadzone są dla całej polskiej populacji od listopada 2013. U dzieci urodzonych wcześniej nie można wykluczyć obecności powyższych zaburzeń, jeżeli nie miały wykonanych badań przesiewowych.

W przypadku ostrej dekompensacji metabolicznej występującej zazwyczaj w stanach zwiększonego zapotrzebowania kalorycznego (w pierwszych dniach życia oraz w przypadku niedożywienia, biegunki, wymiotów i infekcji gorączkowych) równolegle do procesu diagnostycznego obowiązuje wstrzymanie podaży białka (zaburzenia metabolizmu aminokwasów) lub tłuszczów (zaburzenia beta-oksydacji kwasów tłuszczowych) z jednoczesną podażą maksymalnej ilości kalorii oraz (po kilku dniach) niezbędnych aminokwasów / niezbędnych kwasów tłuszczowych. Postępowanie takie ma na celu zabezpieczenie pacjenta przed nasilonym katabolizmem i endogenną produkcją nietolerowanych substancji uwalnianych z tkanek na skutek głodzenia. Dodatkowo niezbędne jest efektywne odtruwanie organizmu poprzez stosowanie dializy (hemodializa lub hemodiafiltracja)!

W przewlekłych postaciach wrodzonych chorób metabolicznych wynikających z błędu metabolizmu aminokwasów, prostych cukrów i tłuszczów istotną wskazówką diagnostyczną jest postępujący charakter choroby objawiający się nasilaniem się niepełnosprawności intelektualnej (np. zaburzenie metabolizmu biopteryn), wystąpieniem dotychczas nieobecnych objawów neurologicznych (np. choroba Wilsona) czy też pojawieniem się i stopniowym nasilaniem zaburzeń funkcji wątroby (np. nieleczona tyrozynemia).

W przeciwieństwie do powyżej opisanych zaburzeń choroby spichrzeniowe ujawniają się później a ich objawy narastają z czasem. Sytuacja taka wynika z postępującego uszkadzania

komórek, tkanek i narządów przez nieulegające degradacji makrocząsteczki (złożone związki białkowo-tłuszczowo-cukrowe) o charakterze odpadów komórkowych. Substancje te fizjologicznie ulegają degradacji głównie w lizosomach. W przypadku braku danego enzymu lizosomalnego dochodzi do spichrzania „komórkowych śmieci" w różnych narządach i pojawienia się specyficznego profilu objawów (np. wynikających z zajęcia kości, wątroby i śledziony w chorobie Gauchera czy z zajęcia tkanki łącznej w obrębie stawów, zastawek serca, wątroby i mózgu w ciężkich postaciach mukopolisacharydoz). Obserwowany profil objawów i postępujący charakter choroby stanowią podstawowe wskazówki diagnostyczne.

W przypadku podejrzenia rzadkiej choroby o podłożu genetycznym należy pamiętać o możliwości występowania u różnych pacjentów różnego nasilenia objawów choroby, czyli o zjawisku odmiennej ekspresji konkretnych cech. Zjawisko to wynika z obecności różnych mutacji danego genu odpowiadającego za wystąpienie tej samej choroby (uszkodzone mogą być większe lub mniejsze fragmenty genu lub też mutacja umiejscowiona jest w bardziej lub mniej „krytycznym" regionie genu). Sytuacja powyższa przekłada się często nie tylko na stopień nasilenia poszczególnych objawów, ale również na ich obecność lub brak u konkretnego pacjenta.

Piśmiennictwo:

1. Firth HV, Hurst JA, Hall JG (consulting editor). Oxford desk reference: clinical genetics. Oxford University Press, Oxford, 2007
2. Jones KL, Jones MC, del Campo M. Smith's recognizable patterns of human malformation. Elsevier Saunders, Philadelphia 2013
3. Zschocke J, Hoffmann GF. Vademecum Metabolicum, 3rd edition. Milupa Metabolics, Schattauer. Friedrichsdorf 2011

Slajdy w załączeniu

VI.2.5. Choroby rzadkie układu nerwowego.

Joanna Pera

Czas trwania

2 x 45 min

Nabyte umiejętności

- student powinien umieć skierować pacjenta do odpowiedniego ośrodka leczenia neurologicznej choroby rzadkiej w przypadku jej podejrzenia;
- student zna najczęstsze genetyczne rzadkie przyczyny częstych objawów występujących w chorobach neurologicznych (np. najczęstszą genetyczną przyczynę otępienia typu Alzheimerowskiego);
- student wskaże typowe objawy będące wskazaniem do konsultacji neurologicznej;
- student potrafi odróżnić postępujące objawy chorób neurologicznych mogące wynikać z występowania choroby rzadkiej u pacjenta;
- student potrafi wymienić i zinterpretować wyniki testów laboratoryjnych i czynnościowych, stosowanych w różnicowej diagnostyce neurologicznej;
- student zna i potrafi zaproponować sposoby diagnostyki (w tym różnicowej) częstych objawów występujących w rzadkich chorobach neurologicznych;

Sposób prowadzenia zajęć

Zajęcia zostaną przeprowadzone w formie interaktywnego seminarium, w czasie którego nauczyciel poprzez zadawane pytania będzie angażował w dyskusję studentów (preferowana forma: „burza mózgów").

W czasie zajęć zostanie zaprezentowanych 5 wybranych neurologicznych chorób rzadkich. Punktem wyjścia do omawiania każdej z nich będą objawy/wynik badania (swoista „myśl przewodnia" danego przypadku) będący zasadniczym problemem z którym chory trafia do lekarza. Po krótkim wstępie zawierającym dane z wywiadu i badania fizykalnego, studenci będą proszeni o:

- wskazanie kluczowych informacji mogących być pomocnych w dalszym postępowaniu diagnostycznym,
- zaproponowanie dalszego kierunku postępowania, niezbędnych badań diagnostycznych oraz prowadzenie diagnostyki różnicowej.

Propozycje będą konfrontowane z opiniami innych uczestników zajęć i omawianym przypadkiem. Na zakończenie zostanie ujawnione rozpoznanie i omówienie możliwości dalszej opieki nad chorym, w tym możliwości terapeutyczne.

Omawiane będą następujące objawy/wyniki badań:

1. zmiany hiperintensywne w MRI mózgowia u młodej osoby
2. szybko postępujące zaburzenia zachowania i pamięci u młodej osoby
3. szybko postępujący zespół móżdżkowy
4. szybko postępujący zespół otępienny u młodej osoby
5. osłabienie siły mięśniowej i bóle mięśni po wysiłku

Do przedstawionego tematu przygotowano slajdy edukacyjne zawierające wprowadzenie oraz prezentacje przypadków. Pliki załączono w wersje elektronicznej („Zestaw 2.5. Choroby rzadkie układu nerwowego").

Przypadek 1.
„Jakieś dziwne to stwardnienie rozsiane".

Do przypadku przygotowano slajdy edukacyjne w formie elektronicznej („Zestaw 2.5. Choroby rzadkie układu nerwowego").

44-letni mężczyzna skierowany z rozpoznaniem kolejnego rzutu stwardnienia rozsianego. 10 lat wcześniej nagle wystąpiła dyzartria, niedowidzenie połowicze lewostronne, ośrodkowy niedowład mm twarzy po lewej; w TK głowy – ognisko hipodensyjne w jj podkorowych po prawej; w MRI po 3 m-cach rozlane zmiany hiperintensywne w T2-zależnych czasach podkorowo w istocie białej, ognisko 25 mm w obrębie skorupy tylnej i torebki wewnętrznej. 2 m-ce przed przyjęciem: nagłe zaburzenia mowy i połykania. MRI – dodatkowo opisywane zmiany moście, móżdżku, interpretowane jako demielinizacja, PMR – w/n; podanie Solu-Medrolu bez efektu. Ojciec – udar mózgu w 30 rż., zmarł w 40, nagle.

Badanie neurologiczne, MRI, badania laboratoryjne – wyniki na kolejnych slajdach. Wynik badania genetycznego potwierdzający CADASIL.

Podstawy teoretyczne

Definicja:
Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy – genetycznie uwarunkowana mikroangiopatia niemiażdżycowa, nie-amyloidowa

Epidemiologia:
heterozygoty ok. 1,98/ 100 000, obecna na wszystkich kontynentach

Przebieg kliniczny:
średnio pierwsze objawy w 45 rż. (4-68); najczęstsze objawy: 85% - udar niedokrwienny mózgu, TIA, 80% - otępienie, 30% - migrena (najwcześniej)

Diagnostyka:
charakterystyczne MRI – zawsze nieprawidłowe u objawowych, u bezobjawowych zawsze nieprawidłowe >35rż; w T2-zależnych – hiperintensywny sygnał w istocie białej nad- i podnamiotowo, zawały lakunarne, zmiany w biegunach płatów skroniowych, torebce zewnętrznej; pomocna – biopsja skóry, tzw. GOM w mikroskopii elektronowej; potwierdzenie – mutacja w genie NOTCH3.

Rokowanie:
czas trwania choroby 10-30 lat, zgon . śr. 65 rż.

Leczenie:
brak leczenia przyczynowego, kontrola naczyniowych czynników ryzyka; przeciwwskazanie do DSA; poradnictwo genetyczne.

Przypadek 2.
„Dlaczego ona tak się dziwnie zachowuje?"

Do przypadku przygotowano slajdy edukacyjne w formie elektronicznej („Zestaw 2.5. Choroby rzadkie układu nerwowego").

36-letnia kobieta z chorobami autoimmunologicznymi (ch. Hashimoto, z. Addisona-Biermera, bielactwo) skierowana jako encefalopatia o nieznanej etiologii. Początek objawów 9 m-cy wcześniej: początkowo napady lęku ze wzrostem RR, potem drętwienie twarzy, drżenie mięśni, po 2 tygodniach gorączka i zaburzenia świadomości. Empirycznie leczona jak herpetyczne zapalenie mózgu, w ciągu doby niewydolność oddechowa wymagająca respiratoroterapii. W MRI zmiany ?zapalne obustronnie gł. w przyśrodkowych cz. pł. skroniowych i czołowych. Próba leczenia GKS przy podejrzeniu Hashimoto's encephalitis - nieefektywna. Po ostrym okresie – zaburzenia pamięci świeżej, pobudzenie. Badanie neurologiczne, MRI, wyniki badań pomocniczych prowadzące do rozpoznania limbic encephalitis (zapalenie układu limbicznego) na kolejnych slajdach.

Podstawy teoretyczne

Definicja:
Proces o podłożu autoimmunologicznym zajmujący głównie struktury układu limbicznego

Epidemiologia
nieznana

Przebieg kliniczny:
zwykle zaburzenia pamięci świeżej o podostrym przebiegu, z towarzyszącymi zaburzeniami psychicznymi, napadami padaczkowymi, objawami autonomicznymi, hipowentylacją.

Diagnostyka:
obraz kliniczny plus MRI mózgowia; często stwierdza się przeciwciała przeciw receptorom NMDA, VGKC, należy pamiętać o wysokim ryzyku paranowotworowego charakteru schorzenia

Rokowanie:
zależy m.in. od stopnia uszkodzenia OUN, głównie płatów czołowych, odpowiedzi na leczenie immunomodulujące

Leczenie:
zwykle glikokortykosteroidy, w II rzucie plazmafereza albo IVIG, w przypadku braku efektu – cyklofosfamid, rituximab

Przypadek 3.
„Moje ciało mnie nie słucha”

Do przypadku przygotowano slajdy edukacyjne w formie elektronicznej („Zestaw 2.5. Choroby rzadkie układu nerwowego cz.1.”).

55-letnia kobieta z szybko postępującym zespołem móżdżkowym. Szeroko zakrojona diagnostyka w różnych ośrodkach nie pozwoliła na ustalenie przyczyny, niejednoznaczne wyniki badań, nieskuteczne próby terapeutyczne immunomodulujące. Kolejny pobyt diagnostyczny, powtórzenie badań już wykonywanych wcześniej i stwierdzenie obecności p/ciał anty-Hu. Poszukiwanie ogniska pierwotnego przy pomocy PET, dwukrotnie wykonana biopsja węzłów chłonnych przytchawiczych pozwoliły w końcu na rozpoznanie raka drobnokomórkowego płuc i paranowotworowego charakteru zwyrodnienia móżdżku (Paranowotworowy zespół móżdżkowy). Kolejne etapy diagnostyki przedstawione na slajdach

Podstawy teoretyczne.

Definicja jednostki chorobowej:
nabyty zespół móżdżkowy o charakterze autoimmunologicznym – proces paranowotworowy

Epidemiologia:
nieznana

Przebieg kliniczny:
zespół móżdżkowy o podostrym przebiegu

Diagnostyka:
obraz kliniczny + stwierdzenie choroby nowotworowej, zwykle z obecnymi markerami onkoneuronalnymi lub nowotworowymi, czasem w neuroobrazowaniu widoczny rozlany zanik móżdżku

Rokowanie:
leczenie choroby nowotworowej może zahamować rozwój objawów móżdżkowych, zwykle nie ma regresji objawów neurologicznych

Leczenie:
w pierwszej kolejności leczenie choroby nowotworowej, leczenie immunomodulujące może zmniejszać czasowo nasilenie objawów neurologicznych

Przypadek 4.
„Z naszym synem coś się dzieje”

Do przypadku przygotowano slajdy edukacyjne w formie elektronicznej („Zestaw 2.5. Choroby rzadkie układu nerwowego.”).

28-letni mężczyzna o prawidłowym rozwoju intelektualnym 2 lata wcześniej zaczął prezentować zaburzenia pamięci, orientacji agnozji wzrokowej z towarzyszącą narastającą niesprawnością motoryczną. Negatywny wywiad rodzinny. Wielokrotnie hospitalizowany w różnych ośrodkach, szeroko zakrojona diagnostyka nie przyniosła efektu – wyniki badań przedstawiane na kolejnych slajdach. Anamneza + katamneza + re-ewaluacja wykonanych badań – pozwoliła na wysunięcie podejrzenia choroby Alzheimera o wczesnym początku genetycznie uwarunkowanej. Badanie genetyczne potwierdziło obecność mutacji sprawczej w genie PSEN1, która okazała się być mutacją de novo (rodzice biologiczni nie posiadają tej mutacji). U pacjenta zdiagnozowano chorobę Alzheimera z mutacją PSEN1.

Podstawy teoretyczne.

Definicja jednostki chorobowej:
otępienie typu Alzheimerowskiego genetycznie uwarunkowane – mutacja w genie preseniliny 1

Epidemiologia:
najczęstsza postać genetycznie uwarunkowanej ch. Alzheimera

Przebieg kliniczny:
oprócz postępującego zespołu otępiennego typu Alzheimerowskiego mogą występować objawy ruchowe; początek możliwy w 3. dek. ż.

Diagnostyka:
ostateczne rozpoznanie na podstawie badania genetycznego

Rokowanie:
proces postępujący, śmierć po kilku latach od pierwszych objawów

Leczenie:
brak leczenia przyczynowego, leczenie objawowe, w zależności od stanu klinicznego chorego

Przypadek 5.
„Nie mogę już tańczyć”.

Do przypadku przygotowano slajdy edukacyjne w formie elektronicznej („Zestaw 2.5. Choroby rzadkie układu nerwowego”).

25-letni mężczyzna od 4 lat z narastającą nietolerancją wysiłku, wcześniej sprawny i aktywny fizycznie (m.in. tańczył w zespole tańca ludowego). Dość przypadkowo stwierdzono wysokie wartości transaminaz, CK, mioglobiny, początkowo diagnozowany w kierunku uszkodzenia wątroby. W okresie niewielkiej aktywności fizycznej – normalizacja parametrów biochemicznych, prawidłowy wynik EMG. Po roku, w okresie wysiłku – CK do 4000 IU/ml, w EMG podejrzenie procesu miogennego. Biopsja mięśniowa początkowo oceniona, jako dystroficzny obraz – badania genetyczne w kierunku sugerowanej DM2 i dystrofii

Beckera negatywne. Rewaluacja bioptatu, pomiar zawartości transferazy karnityno-palmitynowej pozwoliły na rozpoznanie postaci miopatycznej dorosłych niedoboru tego enzymu (niedobór karnitylotransferazy palmitynowej typ II, postać miopatyczna, dodrosłych). Po włączeniu leczenia dietetycznego poprawa wydolności.

Podstawy teoretyczne.

Definicja jednostki chorobowej:
miopatia w przebiegu niedoboru transferazy karnitylo-palmitynowej

Epidemiologia:

Przebieg kliniczny:
postępujące objawy osłabienia mięśni, nietolerancji wysiłku, stresu, zimna

Diagnostyka:
kluczowe znaczenie ma biopsja mięśniowa – stwierdzenie obniżonej aktywności enzymu w bioptacie; badanie genetyczne potwierdza rozpoznanie

Rokowanie:
stopniowo narastające objawy miopatii

Leczenie:
brak leczenia przyczynowego, dieta z ograniczeniem podaży tłuszczów o długich łańcuchach

Przypadek 6.
Dlaczego słabnę? A zaczęło się od nóg.

Czas trwania

2 x 45 min

Nabyte umiejętności

Po odbyciu szkolenia student powinien umieć:

- skierować pacjenta do odpowiedniego ośrodka leczenia danej choroby rzadkiej
- postępować w wybranych stanach naglących towarzyszących chorobom rzadkim
- inne- skierować pacjenta do odpowiednich ośrodków – neurologia, endokrynologia
- znać zagrożenia dla zdrowia i życia związane z chorobą. (proszę uzupełnić)

Sposób prowadzenia zajęć

W czasie zajęć zostanie zaprezentowana neurologiczna choroba rzadka, w której zajęcie układu nerwowego jest tylko jednym z elementów obrazu klinicznego – adrenoleukodystrofia u dorosłej osoby.

Punktem wyjścia omawiania pacjenta będzie postępujący niedowład czterokończynowy o początku w postaci paraparezy – dominujący problem kliniczny chorego z narastającą niesprawnością motoryczną. Po przedstawieniu krótkiego wstępu zawierającego dane z wywiadu i badania fizykalnego, studenci będą proszeni o: wskazanie kluczowych informacji mogących być pomocnych w dalszym postępowaniu diagnostycznym, zaproponowanie dalszego kierunku postępowania, niezbędnych badań diagnostycznych, diagnostyki różnicowej. Propozycje będą konfrontowane z opiniami innych uczestników zajęć i omawianym przypadkiem. Na zakończenie zostanie ujawnione rozpoznanie i omówione będą implikacje diagnozy dla dalszej opieki medycznej oraz tym możliwości terapeutyczne, także eksperymentalne. Omówiony zostanie też problem poradnictwa genetycznego i różnic przebiegu choroby i postępowania u dzieci i dorosłych. Przeanalizowany zostanie obraz kliniczny pod kątem swej nietypowości (?), w wyniku której proces diagnostyczny tak długo trwał.

Do przedstawionego przypadku przygotowano slajdy edukacyjne zawierające wprowadzenie oraz prezentacje przypadków. Pliki załączono w wersje elektronicznej („Zestaw 2.5. Dlaczego słabnę”).

Opis przypadku

42-letni mężczyzna zgłosił się z powodu postępującej niesprawności ruchowej. Pierwsze objawy ok. 16 r.ż. zauważyła starsza siostra, która zwróciła uwagę na nieco dziwaczny chód – z pociąganiem nóg, wolniejszy. Stopniowo sprawność nóg się pogarszała, pojawiło się uczucie sztywności, z czasem gorsza sprawność motoryczna objęła kończyny górne, ale w znacznie mniejszym zakresie niż dolne, od kilku lat częstomocz/parcia naglące.

W rodzinie nikt nie miał podobnych objawów.

Pacjent był wielokrotnie hospitalizowany w różnych oddziałach neurologicznych w kraju. W opisie stanu neurologicznego motywem przewodnim była parapareza, później tetrapareza spastyczna. Większość rozpoznań skłaniała się do procesu zwyrodnieniowego. Wielokrotnie powtarzane było m.in. neuroobrazowanie głowy i rdzenia kręgowego, w których opisywano zmiany hiperintensywne w czasach T2-zależnych w istocie białej nadkomorowo, niewzmacniające po kontraście, też w topografii dróg korowo-rdzeniowych obustronnie, ścieczenie ciała

modzelowatego w tylnej części, ścieczenie rdzenia kręgowego. W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego nie stwierdzano istotnych odchyleń. Potencjały wywołane wzrokowe i słuchowe (ostatni wynik sprzed 7 lat) były w normie.

W badaniu fizykalnym przy przyjęciu u chorego stwierdzono: prawidłowo zorientowany auto- i allopsychicznie, niewielka dyzartria, pozostałe nn czaszkowe – w/n; w kończynach górnych niewielki globalny piramidowy niedowład; brak odruchów skórnych brzusznych; w kończynach dolnych niedowład piramidowy większy niż w KKG, bardziej nasilony proksymalnie z obecnym o. Babińskiego obustronnie; chory porusza się przy pomocy kijków do nordic walking, bez zaburzeń czucia pow. i głębokiego.

W badaniu neuropsychologicznym – uzyskał prawidłowe wyniki.
MRI głowy – obraz porównywalny z badaniem sprzed roku, wg radiologa może odpowiadać leukodystrofii.
VEP – obustronnie wydłużone latencje.
BAEP – nie do oceny z powodu artefaktów.
EMG/NCS – nie stwierdzono cech uszkodzenia mięśni, bez cech neuropatii.
Badania biochemiczne krwi – hipercholesterolemia; kortyzol – w/n
VLCFA – nieprawidłowa zawartość kwasów tłuszczowych o bardzo długich łańcuchach
Podejrzenie adrenoleukodystrofii.
Badania endokrynologiczne będące implikacją rozpoznania – niedoczynność pierwotna kory nadnerczy.
Siostra została poddana badaniom.
Chory oczekuje na wynik badania genetycznego – gen ABCD1.
Zaplanowano długofalową opiekę nad pacjentem.

Podstawy teoretyczne

Definicja:
Adrenoleukodystrofia (X-ADL) – genetycznie uwarunkowana choroba peroksysomalna.

Spowodowano mutacją w znajdującym się na chromosomie X genie ABCD1 kodującym błonowe białko peroksysomalne ALDP, które uczestniczy w transporcie przezbłonowym kwasów tłuszczowych o bardzo długich łańcuchach (>=C22, VLCFA), a tym samym jest zaburzona beta-oksydacja VLCFA. Konsekwencją jest akumulacja VLCFA w osoczu i tkankach, w tym w istocie białej mózgu, rdzenia kręgowego i kory nadnerczy.

Epidemiologia:
Najczęstsza z chorób peroksysomalnych, szacunkowo 1 na 17 000 noworodków obojga płci.

Przebieg kliniczny:
Szerokie spektrum fenotypowe. Chorują osobnicy płci męskiej, ale heterozygotyczne kobiety też mogą mieć objawy, zwykle neurologiczne.

Fenotypy u mężczyzn:
- Tylko niewydolność kory nadnerczy (ch. Addisona) – u dzieci i dorosłych objawy nadnerczowe mogą na wiele lat poprzedzać pojawienie się objawów neurologicznych.
- Mózgowa postać ALD – dziecięca (CCALD), młodzieńcza (AdolCALD), dorosłych (ACALD). B. często z towarzyszącą niewydolnością kory nadnerczy. W MRI głowy – rozlane, rozległe zmiany w istocie białej.
  - Postać dziecięca nie pojawia się w pierwszych 2,5 roku ż., podstępny początek z dominującymi zaburzeniami poznawczymi, wzrokowo-przestrzennymi, uwagi – czasem rozpoznawane jest ADHD. W miarę postępu choroby wybijają się zaburzenia ruchowe (do tetraparezy spastycznej), wzrokowe (ślepota), słuchowe. Zgon najczęściej 2-4 lata od początku objawów, czasem wiele lat w stanie wegetatywnym.
  - Postać młodzieńcza – obraz kliniczny podobny do dziecięcej ale o wolniejszym przebiegu. Zaburzenia psychiatryczne mogą przypominać psychozę lub schizofrenię.
  - W postaci dorosłych jeszcze wolniejszy przebieg. Często zaburzenia poznawcze nie są dostrzegane przez rodzinę. Zaburzenia psychiatryczne mogą przypominać psychozę lub schizofrenię.

- Adrenomieloneuropatia (AMN) – zwykle objawy w 3.-4. dekadzie – początkowo mielopatii albo neuropatii obwodowej: postępująca parapareza spastyczna, ataksja czuciowa, zaburzenia zwieraczy, impotencja.

U heterozygotycznych kobiet najczęściej objawy przypominają adrenomieloneuropatię, pojawiające się w 4-5 dekadzie życia.

Obraz kliniczny może ewoluować w miarę jej trwania – ok. 20% chorych z adrenomieloneuropatią rozwija postać mózgową.
Diagnostyka: u mężczyzn – pomiar VLCFA we krwi, potem analiza genu ABCD1 – jedyny gen sprawczy, ale ok. 600 mutacji znanych. U kobiet VLCFA może być w normie, jedyne potwierdzenie badaniem genetycznym.

Rokowanie:
czas trwania choroby istotnie zależy od fenotypu – najgorsze rokowanie w postaci mózgowej.

Leczenie:
brak leczenia przyczynowego; wątpliwa skuteczność Oleju Lorenza u chłopców bezobjawowych. Terapie eksperymentalne – przeszczep komórek macierzystych szpiku w postaci mózgowej – w ramach prób klinicznych u dzieci, także asymptomatycznych; mniej danych dot. dorosłych chorych z postacią mózgową – procedura wysokiego ryzyka. Próby terapii genowej.

Postępowanie u dorosłych obejmuje nadzór endokrynologiczny i – w przypadku AMN – monitorowanie, czy pacjent nie rozwija postaci mózgowej. To ostatnie oznacz powtarzanie rokrocznie MRI głowy, badanie neuropsychologiczne

VI.2.6. Rzadkie choroby hematologiczne.

Beata Piątkowska-Jakubas

Czas trwania

2 x 45 min

Nabyte umiejętności

- student powinien umieć skierować pacjenta do odpowiedniego ośrodka leczenia hematologicznej choroby rzadkiej w przypadku jej podejrzenia;
- student zna przyczyny podwyższonego stężenia ferrytyny;
- student potrafi rozpoznawać pierwotny i wtórny zespół hemocytofagowy;
- student posiada wiedzę na temat wybranych chorób hematologicznych, m.in.:
  - potrafi przedstawić diagnostykę różnicową przyczyn cytopenii,
  - zna objawy dyskrazji układu plazmocytów,
  - rozumie patofizjologię zespołu aktywacji makrofagów(MAS);
  - potrafi zaproponować plan diagnostyczny u chorego z niewyjaśnioną cytopenią i gorączką;
  - potrafi zinterpretować wyniki badań laboratoryjnych oraz badań dodatkowych u chorego z MAS;
  - potrafi przedstawić diagnostykę różnicową dyskrazji plazmatycznych;
  - rozumie patofizjologię amyloidozy;
  - potrafi zaproponować plan diagnostyczny u chorego z obecnością niewyjaśnionego białka w płynach ustrojowych;
- student wie jakie są metody leczenia wybranych rzadkich chorób hematologicznych;
- - student ma świadomość że rzadkie choroby hematologiczne wymagają wielospecjalistycznego leczenia.

Sposób prowadzenia zajęć

Zajęcia zostaną przeprowadzone w sposób interaktywnego seminarium, w czasie którego nauczyciel poprzez zadawane pytania będzie angażował w dyskusję studentów (preferowana forma: „burza mózgów").

W trakcie tych zajęć przedstawionych zostanie 5 przypadków pacjentów z chorobami rzadkimi. W każdym przypadku po przedstawieniu wywiadu, głównej dolegliwości, wyjściowego obrazu klinicznego oraz przeprowadzonych badań studenci będą proszeni o:

- postawienie wstępnego rozpoznania („diagnozy roboczej", np. „nocne poty"),
- zaproponowanie przeprowadzenia diagnostyki różnicowej zgłaszanego problemu,
- wskazanie dalszych badań i testów mających na celu wykluczenie wcześniej wymienionych chorób (ukierunkowanie diagnostyki),
- postawienie wstępnego rozpoznania,
- wskazanie problemów i komplikacji z zakresu poszczególnych narządów ciała, które mogą wystąpić,
- zaproponowania koniecznych konsultacji w ramach zespołu interdyscyplinarnego.

W dalszej drugiej części zostaną przedstawione różne drogi postępowania leczniczego zależnie od wyników leczenia na etapach pośrednich. Podsumowaniem będzie propozycja algorytmu diagnostyczno-terapeutycznego.

Do przedstawionego tematu przygotowano slajdy edukacyjne zawierające wprowadzenie oraz prezentacje przypadków. Plik załączono w wersje elektronicznej („Zestaw 2.6. Rzadkie choroby hematologiczne").

Przypadek 1.

Pacjent lat 21 z uporczywą gorączką, cytopenią w krwi obwodowej, objawami zapalenia mózgu

Burza mózgów

Nauczyciel zadaje pytanie: Jakie mogą być przyczyny cytopenii z gorączką

Przykładowe odpowiedzi

- aplazja , hipoplazja szpiku
- choroby rozrostowe układu krwiotwórczego
- kolagenozy
- infekcje
- zespół aktywacji makrofagów

Opis przypadku

21-letni dotychczas zdrowy, uczeń szkoły zasadniczej został przyjęty w trybie pilnym do Oddziału Neurologii z powodu gorączki 39,5 st., z dreszczami oraz objawami neurologicznymi pod postacią obustronnej utraty wzroku, splątania i niedowładu kończyn dolnych. W badaniu fizykalnym stwierdzano powiększenie wątroby i śledziony, w badaniu usg jamy brzusznej powiększenie wątroby o ok. 4 cm śledziony o ok. 10 cm

Chory wcześniej hospitalizowany w Klinice Neurologii z powodu zapalenia mózgu o etiologii wirusowej (wirus Epsteina-Barra, EBV) potwierdzonego badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego (w badaniu PCR stwierdzono obecność EBV DNA w mianie 4,5x10^3/ml).

Ze względu na stwierdzaną cytopenię chory został przeniesiony do Kliniki Hematologii.

Przy przyjęciu w badaniach dodatkowych pancytopenia obwodowa: Erytrocyty 2 800 000/ul leukocyty 700/ul , granulocyty 200/ul , płytki krwi 17 000/ul.

W badaniach biochemicznych parametry stanu zapalnego CRP 180 mg/l , ciężka hiponatremia i hipomagnezemia. Ponadto stwierdzono podwyższenie stężenia triglicerydów oraz znaczną hyperferrytynemię 9 000 µg/l. W badaniu trepanobiopsyjnym szpiku stwierdzono liczne makrofagi , w badaniu cytologicznym szpiku obraz hemofagocytozy.

Przebieg kliniczny oraz odpowiedź na leczenie

Chory leczony wg protokołu HLH-2004 – cyklosporyna, deksametazon, etopozyd 1x/tydz. oraz terapia dokanałowa metotrexatem. Stosowano rehabilitację ruchową.

Uzyskano znaczną poprawę, ustąpienie cytopenii, stabilizację objawów neurologicznych z utrzymywaniem się jednakże: zaburzeń widzenia w oku prawym, niedowładem prawej stopy, zaburzeniami czucia głębokiego do poziomu stawu skokowego obustronnie.

Chory został ponownie przyjęty do Kliniki Hematologii , w trybie pilnym z powodu ostrej biegunki i zasłabnięcia z nawrotem cytopenii, stanów gorączkowych. Kontynuowano leczenie choroby zasadniczej wg protokołu: etopozyd, cyklosporyna i deksametazon. W trakcie hospitalizacji dochodziło u chorego wielokrotnie do powikłań infekcyjnych pod postacią gorączek, nacieków zapalnych w płucach, biegunki wywołanej przez Clostridium difficile, zapalenia wnętrza gałki ocznej prawej. Stosowano antybiotykoterapię, leczenie przeciwgrzybicze i wspomagające.

Monitorowano dwa razy w tygodniu wiremię EBV DNA stwierdzając ponownie replikację wirusa ze zmienną liczbą kopii (najwięcej 1,17 x 10^6/ml). Jednocześnie z uwagi na pancytopenię w przebiegu immunosupresji monitorowano CMV DNA-emię – nie stwierdzono kopii wirusa.

Wykonano dwukrotnie punkcję lędźwiową z podaniem metotreksatu dokanałowo. Wówczas stwierdzono replikację EBV w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Po trzeciej dawce etopozydu wystąpiła u pacjenta głęboka pancytopenia wymagająca przetoczeń preparatów krwiopochodnych. Łączna dawka otrzymanego etopozydu 2500mg. Z tego powodu odstąpiono od dalszego leczenia cytotoksycznego kontynuując podawanie cyklosporyny i deksametazonu. Stwierdzono również pojawienie się u pacjenta autoprzeciwciał typu zimnego przeciwko krwinkom czerwonym , bez objawów klinicznych.

Z uwagi na możliwość genetycznego podłoża choroby u pacjenta i konieczności wykluczenia podobnych zaburzeń u potencjalnego dawcy rodzinnego wysłano próbki krwi chorego, jego rodziców i rodzeństwa do Szpitala Karolinska w Sztokholmie celem badań funkcjonalnych i genetycznych. U chorego stwierdzono obniżoną cytotoksyczność mediowaną przez kom. NK, prawidłową degranulację kom. NK i ekspresję wewnątrzkomórkową perforyny. W przypadku rodziny wyniki powyższych badań były w zakresie norm.

Z powodu przedłużającej się pancytopenii wykonano u chorego trepanobiopsję i biopsję aspiracyjną szpiku kostnego. W badaniu cytologicznym szpiku liczne, hemofagocytujące makrofagi, depresja układu mieloidalnego oraz pobudzenie linii erytrocytarnej z cechami dyserytropoezy. W badaniu histopatologicznym szpiku kostnego stwierdzono obraz głębokich zaburzeń hemopoezy, szczególnie linii mieloidalnej, będący prawdopodobnie wynikiem poterapeutycznego uszkodzenia (po etopozydzie).

Pacjenta konsultowano neurologicznie – nie stwierdzono nowych objawów w badaniu neurologicznym. W kotrolnym MRI głowy bez nieprawidłowości.

Wykonano badanie HLA pacjenta i rodzeństwa – zgodny 10/10 był tylko 10-letni brat. Z uwagi na wysokie ryzyko choroby (nawrót, zajęcie OUN) pacjent został zakwalifikowany do alotransplantacji komórek krwiotwórczych od zgodnego dawcy spokrewnionego.

W dniu 18.04 z powodu postępujących objawów cytopenii, gorączek, wzrostu miana wiremii EBV, narastania wskaźników aktywności procesu HLH rozpoczęto leczenie mające na celu przywrócenie równowagi immunologicznej zastosowano Rituximab 375mg/m2 ,oraz Endoxan 400mg/m2 . Nie uzyskano remisji objawów , wystąpiły cechy niewydolności krążeniowo -oddechowej , niewydolności nerek. Chory zmarł po 9 miesiącach od chwili rozpoznania

Przypadek 2.

Pacjent lat 64 z osłabieniem siły kończyn dolnych, zaburzeniami czucia, parestezjaimi i białkomoczem.

Burza mózgów

Nauczyciel zadaje pytanie: Jakie mogą być przyczyny polineuropatii

Przykładowe odpowiedzi

- polekowa
- schorzenia neurologiczne
- poinfekcyjna
- cukrzyca

Opis przypadku:

Pacjent skierowany do oddziału hematologii z powodu objawów polineuropatii czuciowo ruchowej, z towarzyszącym znacznym osłabieniem, stanami podgoraczkowymi, objawy trwają od kilku miesięcy. Dotychczas nie chorował, jest muzykiem z zawodu.

W oddziale neurologii wykluczono pierwotne przyczyny polineuropatii, wywiad rodzinny niecharakterystyczny.

Diagnostyka w oddziale hematologii:

W badaniach dodatkowych : białkomocz z obecnością łańcuchów lekkich immunoglobulin, obecność białka M w surowicy 1,5g/dl, białkomocz.

W badaniu fizykalnym niewielkiego stopnia hepatomegalia z konstelacja enzymatyczną charakterystyczną dla cholestazy. Poziom NT-proBNP trzykrotnie przekraczający normę.

Badanie trepanobiopsyjne szpiku wykazało 13% komórek plazmatycznych.

Zalecono biposje tkanki tłuszczowej z fałdu brzusznego w kierunku obecności amyloidu- wynik pozytywny.

Wykonano badanie echokardiograficzne: frakcja wyrzutowa ok. 50%, grubość przegrody międzykomorowej prawidłowa.

Ustalenie rozpoznania:

Spełnione kryteria diagnostyczne amyloidozy pierwotnej

Przebieg kliniczny

Pacjent otrzymał 3 cykle z podaniem inhibitorów proteasomu Bortezomib z deksametazonem a następnie mobilizowano komórki hematopoetyczne celem zabezpieczenia terapii wysokodawkowanym melfalanem. W kondycjonowaniu przeszczepienia podano dawkę standardową 200mg/m2 melfalanu, w okresie aplazji utrzymywano wartości płytek krwi > 50 000/ul z uwagi na ryzyko ciężkich powikłań krwotocznych u chorych z amyloidozą (odkładanie się w ścianie naczyń amyloidu). W ciągu kilku miesięcy obserwowano stopnowa poprawe stanu klinicznego, ustąpienie białkomoczu, poprawę funkcjonalna w zaktresie neurologicznym potwierdzoną w badaniu elektromiograficznym.

Przypadek 3:

Pacjent lat 46 z polineuropatią ruchową i białkiem monoklonalnym.

Burza mózgów

Nauczyciel zadaje pytanie: Jakie mogą być przyczyny obecności białka monoklonalnego w surowicy

Przykładowe odpowiedzi

- szpiczak plazmocytowy i inne dyskrazje plazmocytów
- marskość wątroby
- u ludzi starszych

Opis przypadku

46 letni chory z objawami zaburzenia czucia we wszystkich palcach rąk. Po kilku miesiącach doszło do zaburzeń równowagi. W wykonanych badaniach dodatkowych wykazano obecność białka monoklonalnego IgA lambda, podwyższony poziom kwasu moczowego (600 ug/l). Badanie PET wykazało powiększenie wątroby oraz liczne zmiany osteosklerotyczne w zakresie kości płaskich.

Badania dodatkowe:

Badania oceniające poziom hormonów wykazały wysoki poziom ACTH (130 pg/ml) oraz płytki krwi 560 000/µl, w trakcie hospitalizacji w klinice endokrynologii stwierdzono nieprawidłową tolerancję glukozy, podejrzenie niedoczynności kory nadnerczy, hiperprolaktynemię. Wdrożono substytucję hormonalną hydrokortyzonem w dawce 15 mg/dobę, oraz leczenie agonistą dopaminy (Bromergon).

W badaniu neurologicznym –cechy polineuropatii ruchowej.

Diagnostyka w oddziale hematologii:
Potwierdzono obecność białka M, wykluczono szpiczaka plazmocytowego ustalono rozpoznania: zespół POEMS Chory został zakwalifikowany do wysokodawkowanej chemioterapii Melfalan 200mg/m2 z autologicznym przeszczepieniem komórek hematopoetycznych. Zabieg przeprowadzono bez powikłań. Chory powrócił do dalszego leczenia endokrynologicznego oraz podjął rehabilitację ruchową.

Przypadek 4.

Pacjent z jednostronnym powiększeniem węzłów chłonnych na szyi.

Burza mózgów
Nauczyciel zadaje pytanie: Jakie mogą być przyczyny zlokalizowanego powiekszenia w chłonnych

Przykładowe odpowiedzi
- zmiana zapalna
- choroby zakaźne
- choroba Hodgkina
- limfoproliferacje

Opis przypadku
Chora, lat 27, dotychczas zdrowa, zgłosiła się do Poradni Hematologicznej z powodu powiększonych węzłów nadobojczykowych prawych z podejrzeniem choroby Hodgkina. W szpitalu rejonowym wykonano biopsję węzła chłonnego- niediagnostyczną. Objawy ogólne nieobecne, pozostałe badania w tym morfologia krwi prawidłowe.

W trakcie pobytu na oddziale hematologii pobrano do badania histopatologicznego wezeł chłonny- stwierdzono postać naczyniowo-szklisty choroby Castlemana.

Pacjentka poddana zabiegowi chirurgicznemu doszczętnego wycięcia węzłów chłonnych.

Badanie histopatologiczne w oparciu o badania immunohistochemiczne potwierdziło wariant naczyniowo-szklisty choroby Castlemana. Przebieg pooperacyjny był prawidłowy bez powikłań. Pacjentka pozostającej pod kontrolą w przychodni hematologicznej -nie stwierdza się objawów choroby.

Diagnostyka
Badanie hist-pat guza

W badaniach immunohistochemicznych limfocyty B były obecne głównie w ośrodkach rozmnażania (centrocyty) i w strefie płaszcza, wykazywały ekspresję antygenów CD20 i CD79α ,limfocyty T o fenotypie CD3+ , CD5+, CD43 + , ponadto pojedyncze rozproszone limfocyty B (CD20+, CD79α+) i plazmocyty , antygen bcl-2 był dodatni w strefie płaszcza i w pojedynczych komórkach pomiędzy grudkami, natomiast ośrodki rozmnażania nie wykazywały ekspresji bcl-2. Ekspresję antygenu CD10 stwierdzono tylko w komórkach zanikających ośrodków, a antygenu CD23 w centrach rozrodczych i w pojedynczych limfocytach strefy płaszcza. Aktywność proliferacyjna mierzona poziomem ekspresji antygenu Ki67 była wysoka w zanikających ośrodkach (ok. 90% dodatnich jąder komórkowych), natomiast w pozostałym obszarze niska (poniżej 5% odatnich jąder komórkowych). Wynik reakcji na cyklinę D1był dodatni tylko w nielicznych komórkach śródbłonka. Rozpoznano typ naczyniowo-szklisty choroby Castlemana.

Przypadek 5.

Pacjentka z niedokrwistością mikrocytarną.

Burza mózgów
Nauczyciel zadaje pytanie: przyczyny niedokrwistości mikrocytarnej

Przykładowe odpowiedzi
- niedokrwistość z niedoboru żelaza
- niedokrwistość chorób przewlekłych

Opis przypadku
talasemia beta postać heterozygotyczna

37-letnia kobieta, urodzona i mieszkająca w Krakowie, pracownik banku, leczona z powodu anemii mikrocytarnej doustnymi perparatami żelaza przez ok. 6 miesięcy, pomimo tego nadal utrzymuje się mikrocytoza MCV 75fl, erytocyty 5 500 000/ul, Leukocytoza 5 600/ul neutrofile 3400/ul płytki krwi 256 000/ul, ferrytyna 120 µg/l , poziom żelaza w surowicy 24 umol/l

Bez istotnych dolegliwości ponadto, nie zażywa innych leków poza preparatami żelaza

Klinicznie brak cech wskazujących na niedobór żelaza.

Podstawy teoretyczne – Limfohistiocytoza hemofagocytarna

Pierwszy przypadek rodzinnego zespołu limfohistiocytozy hemocytofagowej nazwanej pierwotnie „rodzinną siatkowicą hemofagocytarną", został opisany przez Farquhar i Claireaux w 1952 r.. Od tego czasu zidentyfikowano cztery – typowe dla HLH, dziedziczone autosomalnie recesywnie – defekty genetyczne związane z wydzielaniem perforyny oraz wiele wrodzonych niedoborów odporności, którym towarzyszą objawy hemofagocytozy. Należą do nich zespół Chediaka-Higashiego, zespół Griscelliego oraz zespół limfoproliferacyjny związany z chromosomem X. Częstość występowania rodzinnej HLH w Europie wynosi ok. 1/1 000 000 do 1/50 000.

Lista chorób, w przebiegu których może dojść do wystąpienia reaktywnej wtórnej aktywacji układu makrofagów obejmuje nabyte niedobory odporności, infekcje, nowotwory, choroby układowe tkanki łącznej oraz schorzenia autoimmunologiczne . Wśród schorzeń reumatologicznych MAS najczęściej towarzyszy młodzieńczemu idiopatycznemu zapaleniem stawów oraz chorobie Stilla typu dorosłych. Zespoły hemofagocytarne zostały też opisane w przebiegu innych chorób autoimmunologicznych: w toczniu rumieniowatym układowym, młodzieńczym zapaleniu skórno-mięśniowym oraz w chorobie Kawasaki. ·

Patofizjologia limfohistiocytozy hemofagocytarnej.

W przebiegu prawidłowej odpowiedzi odpornościowej komórki dendrytyczne i makrofagi prezentują antygen limfocytom T pomocniczym (Th) o określonej swoistości receptora TCR. W odpowiedzi limfocyty Th wydzielają cytokiny, dzięki którym dochodzi do zwrotnej aktywacji i proliferacji komórek fagocytarnych oraz rekrutacji komórek efektorowych, takich jak limfocyty T cytotoksyczne (Tc) oraz komórki NK. Limfocyty Tc i komórki NK niszczą zakażone komórki docelowe, ograniczając ogólnoustrojową ilość antygenu, wykazują też toksyczność w stosunku do komórek prezentujących antygen. W ten sposób możliwa jest eliminacja patogenu, a jednocześnie zachowanie równowagi poprzez zahamowanie procesu zapalnego. Jednym z kluczowych mechanizmów cytotoksyczności jest wydzielanie perforyny uwalnianej przez limfocyty Tc i komórki NK uszkadzającej komórki docelowe w mechanizmie cytolizy. U znacznego odsetka chorych z rodzinną HLH stwierdzono obecność mutacji upośledzających wydzielanie perforyny przez komórki cytotoksyczne . Defekt ten powoduje, że układ odpornościowy nie potrafi wyeliminować patogenu wewnątrzkomórkowego, co prowadzi do stałej stymulacji makrofagów i nadmiernej produkcji cytokin prozapalnych : TNF-α, interferon γ , interleukina 6, 12, 18 czy czynnik stymulujący kolonie makrofagów (M-CSF) . Powoduje to hyperaktywację makrofagów i ich proliferację z naciekaniem narządów szpiku kostnego, wątroby, śledziony, węzłów chłonnych, ośrodkowego układu nerwowego, mięśnia sercowego. Dochodzi do zjawiska hemofagocytozy komórek układu krwiotwórczego oraz objawów układowej odpowiedzi zapalnej (SIRS).

Obraz kliniczny MAS przypomina objawy występujące w przebiegu rodzinnej HLH. W obu przypadkach czynnikiem indukującym ujawnienie się tego powikłania jest najczęściej infekcja, a zwłaszcza zakażenie wirusami Epsteina-Barr (EBV) lub cytomegalii. U chorych z rozpoznaniem MAS dochodzi do zaburzenia funkcji komórek NK, czemu towarzyszy bądź mniejsza ich liczba we krwi obwodowej, bądź mniejszy odsetek komórek wydzielających perforynę . Upośledzone wydzielanie perforyny może też dotyczyć limfocytów T CD8+. Wydaje się, że defekt cytotoksyczności komórek NK i T jest wspólnym ogniwem patogenetycznym MAS i rodzinnej HLH, jakkolwiek w przypadku MAS podłoże tego zjawiska nie zostało jednoznacznie określone. Oprócz czynników zakaźnych, ujawnienie się MAS może następować również wskutek przyjmowania leków, a zwłaszcza środków immunosupresyjnych i immunomodulujących . Zostały one zestawione w tab. II.

Obraz kliniczny i rozpoznanie

Obraz kliniczny MAS przypomina obraz obserwowany w rodzinnej HLH. Symptomatologia obejmuje uporczywe stany gorączkowe, objawy niedokrwistości, skazy krwotocznej małopłytkowej, hepatosplenomegalię i limfadenopatię. W obrazie klinicznym mogą jednak dominować zaburzenia neurologiczne, rzadziej cechy niewydolności wątroby czy dysfunkcja mięśnia sercowego. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się niedokrwistość, małopłytkowość oraz neutropenię. W badaniach układu krzepnięcia stwierdza się zmniejszone stężenie fibrynogenu niekiedy wydłużenie APTT i czasu protrombinowego, wynikające z uszkodzenia wątroby. Znamienne jest wysokie stężenie ferrytyny oraz trójglicerydów. Stężenie ferrytyny jest wskaźnikiem aktywności MAS i może służyć do monitorowania skuteczności leczenia. W procesie diagnostycznym bardzo istotne jest stwierdzenie hemofagocytozy w badaniu cytologicznym lub histopatologicznym szpiku kostnego, jakkolwiek czułość tego badania może być niewystarczająca. W badaniu cytologicznym płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdza się często pleocytozę oraz zwiększone stężenie białka. Do ważnych wskaźników immunologicznych potwierdzających rozpoznanie należy stwierdzenie wysokiego stężenia łańcucha a rozpuszczalnego receptora dla IL-2 (sCD25) , upośledzenie funkcji komórek NK. Testem przesiewowym jest oznaczenie wewnątrzkomórkowej ekspresji perforyny za pomocą cytofluorymetrii przepływowej. Kryteria diagnostyczne dla HLH zostały opracowane przez Histiocyte Society . Odnoszą się one jednak przede wszystkim do rodzinnej HLH oraz postaci wtórnych związanych z infekcjami . W przypadku chorób układowych tkanki łącznej rozpoznanie MAS ustala się na podstawie kryteriów klinicznych : krwawienie, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, oraz kryteriów laboratoryjnych : trombocytopenii, podwyższoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej, leukopenii, hipofibrynogenemii. Istotne jest

zidentyfikowanie potencjalnego czynnika indukującego MAS. Ma to szczególne znaczenie w odniesieniu do infekcji, ponieważ ich prawidłowe leczenie może znacząco ograniczyć przebieg kliniczny MAS. Zaleca się badania w kierunku następujących zakażeń wirusowych: EBV, cytomegalowirus, herpes simplex, adenowirus, varicella zoster virus (badania techniką PCR mają w tym wypadku większą wartość niż testy serologiczne).

Kryteria rozpoznania HLH wg Grupy Badawczej HLH Towarzystwa Histiocytowego:

1. Gorączka, która jest stała
2. splenomegalia
3. cytopenia co najmniej 2 liniowa:
   - Hgb<9g/dl
   - Płytki krwi <100 000/ µl
   - Neutrofile poniżej 1000/ µl
4. hipertrójglicerydemia i/lub hipofibrynogenemia (trójglicerydydy >3mmol/l) fibrynogen <1,5g/l
5. hiperferrytynemia =>500ug/l
6. zwiększone steżenie sCD25=>2 400U/ml
7. zmniejszona lub nieobecna aktywność komórek NK
8. hemofagocytoza w komórkach szpiku, płynu mózgowo-rdzeniowego lub wezłów

Leczenie

Nie ma na razie wyników badań prospektywnych, które pozwoliłyby na ustalenie pewnych rekomendacji leczenia nabytej HLH. Zalecenia prezentowane przez poszczególnych autorów oparte są na doświadczeniach uzyskanych w leczeniu postaci rodzinnej oraz doniesieniach z pojedynczych ośrodków obejmujących małe i zazwyczaj heterogenne grupy pacjentów. W przypadku rodzinnej HLH standard leczenia został wyznaczony przez badanie HLH-94, w którym wykazano dużą skuteczność protokołu opartego na stosowaniu deksametazonu, etopozydu i cyklosporyny A . Taka terapia umożliwiała przygotowanie do allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych, będącej jedyną metodą umożliwiającą wyleczenie. Podobny protokół stosuje się w leczeniu HLH związanej z infekcją EBV. W odniesieniu do MAS w przebiegu chorób układowych tkanki łącznej uważa się, że leczenie powinno być zindywidualizowane i zależne od choroby podstawowej. W znacznej części przypadków objawy MAS mogą ustąpić samoistnie, u części chorych przebieg może być jednak długotrwały, a rokowanie niepomyślne. Równolegle stosuje się leczenie wspomagające, obejmujące m.in. profilaktykę wtórnych infekcji oraz krwawień. Należy unikać stosowania granulocytarnego czynnika wzrostu, ze względu na możliwość zaostrzenia choroby. W przypadku rozpoznania czynnika indukującego MAS należy go wyeliminować, co w przypadku infekcji może oznaczać odpowiednie leczenie przeciwwirusowe. Leczenie przyczynowe obejmuje w pierwszym rzędzie podawanie dużych dawek glikokortykosteroidów, przy czym zazwyczaj stosuje się deksametazon lub metyloprednizolon. W przypadku steroidooporności należy zastosować cyklosporynę A. Zastosowanie dużych dawek dożylnych immunoglobulin 2 × 1 g/kg m.c. przez dwa kolejne dni, może przynieść poprawę, zwłaszcza u pacjentów dorosłych ze stwierdzonym dużym stężeniem ferrytyny w surowicy. W leczeniu postaci oprnych stosuje się plazmaferezę, globulina antytymocytarną, leczenie anty-TNF-α oraz allogeniczną transplantację komórek krwiotwórczych. Wczesne wdrożenie odpowiedniego leczenia może zapobiec rozwojowi groźnych dla życia wtórnych powikłań.

Podstawy teoretyczne – amyloidoza pierwotna.

Amyloidozę klasyfikuje się w zależności od rodzaju amyloidu. Do tej pory opisano ponad 25 rodzajów białek, które mogą być przyczyną amyloidozy układowej. Amyloidoza pierwotna, nazywana również amyloidozą zależną od immunoglobulin (immunoglobu-lin-related amyloidosis) należy do grupy rzadkich klonalnych rozrostów plazmocytów i limfoplazmocy-tów, znanych jako choroby deponowania monoklonalnych immunoglobulin (monoclonal immunoglobulin deposition diseases, MIDD). MIDD charakteryzują się produkcją przez komórki nowotworowe monoklonalnych immunoglobulin lub ich fragmentów, które odkładają się pozakomórkowo w tkankach upośledzając stopniowo funkcje różnych narządów. W przeciwieństwie do innych MIDD,w amyloidozie pierwotnej fragmenty immunoglobulin formują włókienka przyjmujące strukturę białkową typu beta (struktura pofałdowanej kartki). Amyloidoza pierwotna oraz choroba deponowania łańcuchów lekkich (light-chain deposition disease, LCDD) należą do najczęstszych MIDD, natomiast znacznie rzadziej występują choroba deponowania łańcuchów lekkich i ciężkich (light and heavy chain deposition disease, LHCDD) oraz choroba deponowania łańcuchów ciężkich (heavy chain deposition disease, HCDD)

W amyloidozie pierwotnej nierozgałęzione włókienka zbudowane z fragmentów monoklonalnych immunoglobulin wraz z niewłókienkową składową P amyloidu (SAP) i glikozaminoglikanami tkanki łącznej tworzą nierozpuszczalne złogi nazywane amyloidem . Amyloid może być odkładany lokalnie (amyloidoza miejscowa) lub w sposób uogólniony (amyloidowa układowa).

Większość przypadków amyloidozy pierwotnej dotyczy amyloidozy łańcuchów lekkich immunoglobulin - amyloidozą AL(antibody light-chain, AL) rzadziej amyloid jest tworzony z łańcuchów ciężkich immunoglobulin (amyloidoza łańcuchow cieżkich). Określenie amyloidoza AL jest stosowany zamiennie z określeniem amyloidozy pierwotnej. Amyloidoza z odkładaniem monoklonalnych łańcuchów klasy lambda występuje dwukrotnie częściej niż amyloidoza z deponowaniem amyloidu z łańcuchów kappa. Najczęstszym prekursorem amyloidu w AL są łańcuchy lekkie klasy lambda zawierające produkt genu V lambda 6.

Zachorowalność na AL wynosi od 1do 5 przypadków/100000 osób rocznie, z medianą wieku chorych 64 lata, u 5 % pacjentów choroba jest diagnozowana przed 40-tym rokiem życia , występuje przewaga zachorowań u mężczyzn.

Objawy kliniczne

Amyloidoza pierwotna może dawać różne obrazy kliniczne, a dominujące objawy zależą od rodzaju zajętych narządów, zazwyczaj procesowi nie towarzyszą żadne swoiste objawy. W bardziej zaawansowanych stadiach klinicznych do najbardziej typowych prezentacji pierwotnej amyloidozy układowej zalicza się:

- zespół nerczycowy u pacjentów niechorujących na cukrzycę
- kardiomiopatię przerostową
- hepatomegalię bez uchwytnej przyczyny
- polineuropatię

Głównym źródłem objawów amyloidozy pierwotnej jest odkładanie się złogów amyloidu w różnych narządach, co prowadzi do ich niewydolności

Diagnostyka

1. Podstawą rozpoznania amyloidozy jest wykazanie obecności amyloidu w tkankach którego złogi charakteryzuje zielone zabarwienie i dwójłomność w świetle spolaryzowanym po zabarwieniu preparatu czerwienią Kongo.
2. Potwierdzenie w badaniu immunohistochemicznym, że złogi amyloidu składają się z fragmentów monoklonalnych łańcuchów lekkich immunoglobulin.
3. Obecność klonu plazmocytowego w biopsję aspiracyjnej i trepanobiopsji szpiku.
4. Pomiar wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (free light chain assay, FLC)

W amyloidozie pierwotnej klon plazmocytowy jest najczęściej niewielki, zwykle nieprzekraczający 10% komórek szpiku, co w przypadku braku objawów narządowych odpowiada zwykle gammapatii mooklonalnej o nieustalonym znaczeniu (MGUS)

W 20% rozpoznań amyloidozy pierwotnej występuje znaczny plazmocytarny naciek szpiku lub inne objawy narządowe pozwalające na rozpoznanie szpiczaka plazmocytowego. W tym ostatnim przypadku używa się terminu amyloidoza towarzysząca szpiczakowi plazmocytowemu, określenie „amyloidoza wtórna" jest zarezerwowana dla innych typów amyloidoz niż amyloidoza pierwotna.

Leczenie układowej amyloidozy pierwotnej

Celem leczenia choroby układowej jest zmniejszenie ilości białek prekursorów amyloidu, poprzez usunięcie klonu plazmocytów. Ponieważ złogi amyloidu pozostają w dynamicznej równowadze miedzy odkładaniem się nowego materiału a powolną resorpcją, chemioterapia prowadzi do zahamowania progresji amyloidozy, oraz powolnej regresji zmian narządowych.

W związku z podobnym celem leczenia- niszczenie klonalnych plazmocytów, postępowanie w amyloidozie pierwotnej opiera się zasadniczo na strategiach opracowanych w terapii szpiczaka plazmocytowego.

Aktualne kryteria hematologicznej i narządowej odpowiedzi na terapię w amyloidozie pierwotnej:

Odpowiedź całkowita:

- negatywny wynik immunofiksacji na obecność białka monoklonalnego we krwi oraz w moczu
- prawidłowy stosunek wolnych łańcuchów lekkich κ/λ
- poniżej 5% komórek plazmatycznych w szpiku kostnym

Odpowiedź częściowa:

- wartość białka M w surowicy krwi > 0,5g/dl, ale zmniejszenie o 50% względem wartości wyjściowej,
- obecność lekkich łańcuchów w moczu w ilości >100mg/24h i redukcja o 50% względem wartości wyjściowej
- obecność wolnych łańcuchów lekkich w surowicy krwi w ilości > 10mg/dl (100mg/l) i redukcja o 50% względem wartości wyjściowej

Progresja choroby:

- u pacjenta z całkowitą odpowiedzią – stwierdzenie białka monoklonalnego we krwi lub nieprawidłowy stosunek wolnych łańcuchów lekkich (badanie należy wykonać dwukrotnie),
- u pacjenta z częściową odpowiedzią lub w stabilizacją choroby – wzrost o 50% i przekroczenie wartości 0,5 g/dl poziomu białka M w surowicy krwi lub wzrost o 50% i przekroczenie wartości 200 mg/24h zawartości białka M w moczu

Choroba stabilna:

- brak zmian cechujących całkowitą lub częściową odpowiedź oraz progresję choroby

Kryteria odpowiedzi narządowej w AL:

Serce

1. zmniejszenie grubości przegrody międzykomorowej co najmniej o 2 mm,
2. poprawa frakcji wyrzutowej, o co najmniej 20%,
3. poprawa wydolności krążenia o 2 klasy w skali NYHA bez zwiększenia dawek leków moczopędnych oraz wzrostu grubości ścian serca,

Nerki

3. zmniejszenie o 50% (co najmniej o 0,5g/24h) zawartości białka w dobowej zbiórce moczu
4. wartość kreatyniny we krwi oraz wartość klirensu kreatyniny nie mogą przekraczać normy więcej niż o 25%

Wątroba

1. zmniejszenie o 50% wartości fosfatazy alkalicznej we krwi (nieprawidłowej przed rozpoczęciem leczenia),
2. zmniejszenie wielkości wątroby na zdjęciu RTG o co najmniej 2 cm

Układ nerwowy

- Poprawa szybkości przewodnictwa neuronalnego nerwów obwodowych w elektromiogramie

Dotychczas nie opracowano standardów leczenia amyloidozy pierwotnej. Obecne strategie leczenia pierwszego rzutu obejmują przede wszystkim różne schematy chemioterapii oparte na stosowaniu leków alkilujących, głównie melfalanu, często kojarzonych ze steroidami. Leczeniem preferowanym jest terapia wysokodawkowana melfalanem wspomagana przeszczepieniem autologicznych komórek macierzystych, która pozwala na uzyskanie najwyższego odsetka odpowiedzi i najdłuższego czasu trwania remisji. U chorych niekwalifikujących się do takiego postępowania leczeniem z wyboru jest układ leków: melfalan z deksametazonem (schemat MDex). Natomiast u chorych z największym ryzykiem toksyczności stosuje się często terapie mniej intensywne: melfalan i prednizon, melfalan w monoterapii lub monoterapię sterydami.

Jeśli nie wystąpią działania niepożądane i obserwuje się poprawę narządową, terapia jest prowadzona przez okres od jednego roku do dwóch lat. Za długotrwałą terapią przemawia możliwość dalszej poprawy narządowej; jednak należy mieć również na uwadze ryzyko leukemogenezy związane z uszkadzającym DNA działaniem melfalanu .

Decyzja o wyborze terapii pierwszej linii, czyli praktycznie decyzja o ewentualnej kwalifikacji pacjenta do autotransplantacji może być dokonana w oparciu o klasyfikację zaproponowaną przez Comenzo i Gertza . Wyróżnia ona trzy grupy o odmiennym rokowaniu na podstawie ilości i rodzaju zajętych narządów oraz wieku pacjentów:

Grupa niskiego ryzyka:

- każdy wiek, wszystkie kryteria spełnione
- ≤ 2 zajęte narządy, bez zajęcia serca, klirens kreatyniny ≥51ml/min

Grupa ryzyka pośredniego:

- wiek<71 lat
- 1 lub 2 zajęte narządy (w tym serce lub nerki z klirensem kreatyniny > 51ml/min)
- zajęcie serca bezobjawowe lub skompensowana niewydolność serca

Grupa ryzyka wysokiego:

- 3 zajęte narządy lub/i zaawansowane zajęcie serca

U chorych w grupie o pośrednim ryzyku zalecana jest redukcja dawki melfalanu, natomiast w grupie złego rokowania wysokodawkowany melfalan nie jest zalecany. Ponadto, ostatnio wykazano, że poziomy biochemicznych wskaźników uszkodzenia mięśnia sercowego, w tym troponin T lub I oraz peptydu natriuretycznego typu B lub jego propeptydu NT-proBNP mogą być bardzo przydatne do oceny ryzyka kardiologicznego. Zaproponowano stratyfikację ryzyka zgonu u chorych na amyloidozę pierwotną z uwzględnieniem tych markerów. W grupie niskiego ryzyka (15% chorych) zaleca się wykonanie autotransplantacji z podaniem wysokodawkowanego melfalanu 200 mg/m2. W grupie pośredniego ryzyka (około 65% chorych) zaleca się podawanie CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon). W tej grupie wysokiego ryzyka zaleca się deksametazon.

W ostatnich latach prowadzi się obiecujące badania nad zastosowaniem u chorych na amyloidozę nowych leków, głównie leków immunomodulujących (IMiDs) i inhibitorów proteasomu. Lenalidomid oceniano w amyloidozie pierwotnej w skojarzeniu z deksametazonem wykazując jego skuteczność(ok. 40% odpowiedzi hematologicznych, przy czym odsetek ten był znacznie wyższy u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 3 cykle leczenia), odpowiedzi były długotrwałe części chorych. Aktualnie leczenie bortezomibem uważa się za leczenie z wyboru.

Leczenie powikłań narządowych

Powikłania amyloidozy związane są z zajęciem różnych narządów przez złogi amyloidu i rozwojem ich niewydolności. Stąd ważne jest wielospecjalistyczne leczenie wspomagające. Amyloidoza serca jest najpoważniejszym powikłaniem amyloidozy pierwotnej, znacznie obciążającym rokowanie klinicznie ma charakter kardiomiopatii przerostowej z objawami niewydolności mięśnia sercowego. Podstawą leczenia są diuretyki, przeciwwskazane jest leczenie za pomoca antagonistow kanałów wapniowych i digoksyny ze względu na możliwość wiązania się tych leków z włóknami amyloidu i pogarszania przebiegu niewydolności serca lub powodowania arytmii. W przypadku zajęcia nerek z cechami niewydolności wskazana jest dializoterapia . Do innych powikłań zalicza się także zespół cieśni nadgarstka, który leczy się za pomocą chirurgicznego odbarczenia nerwu pośrodkowego.

Podstawy teoretyczne – zespół POEMS

Zespół POEMS inacej zespół Crow-Fukase lub zespół Takatsuki definiuje się jako współwystępowanie objawów takich jak: polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, monoklonalna gammapatia i zmiany skórne. Dotychczas opisano jedynie kilkaset przypadków tego zespołu. Choroba częściej występuje u mężczyzn.

Etiologia

Sugeruje się, że na rozwój choroby ma wpływ nadmiar cytokin : interleukiny 1, interleukiny 6, TNF alfa i VEGF. Średni wiek pacjenta z zespołem POEMS wynosi 51 lat . Brak swoistych testów diagnostycznych.

Diagnostyka

Rozpoznanie ustala się na podstawie współwystępowania objawów klinicznych. Chory powinien spełnić dwa duże kryteria:

1/ polineuropatia 2/ dyskrazja plazmocytów oraz minimum jedno małe kryterium (choroba Castlemana, organomegalia, endokrynopatia, zmiany skórne, sklerotyczne zmiany kości, obrzęki)

2/ współistnieją także ine objawy : pałeczkowatość paliczków, zmniejszenie masy ciała, wzrost liczby płytek oraz policytemia i potliwość.

3/ opisano również objawy nadciśnienia płucnego, choroby restrykcyjnej płuc, choroby zatorowo-zakrzepowej, bólów stawowych, kardiomiopatii zastoinowej, gorączki, obniżonego stężenia witaminy B12. Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego oraz podwyższony poziom białka C reaktywnego.

4/ obniżony poziom TGF-beta1

5/ markerem rozpoznania zespołu POEMS jest nadprodukcja VEGF

Polineuropatia obwodowa głównie ruchowa jest podstawowym i niezbędnym objawem rozpoznania zespołu POEMS, występuje symetrycznie , ma charakter postępujący. U ok. 80% chorych stwierdzane się endokrynopatie najcześciej :hipogonadyzm , ginekomastia, nietolerancja glukozy, niedoczynność tarczycy, choroba Addisona.

W 50% przypadków współwystępuje organomegalia (hepatomegalia, splenomegalia) i/lub limfadenopatia). U 75% chorych występują zmiany skórne o charakterze hiperpigmentacji, hipertrichozy, akrocyjanozy i teleangiektazji. Zmiany w kościach płaskich są spowodowane rozrostem komórek plazmatycznych w szpiku. Zaburzenia z zakresu przewodu pokarmowego mogą towarzyszyć układowym manifestacjom tego schorzenia.

Diagnostyka różnicowa:

Obejmuje dyskrazje komórek plazmatycznych : szpiczaka mnogiego, łagodną monoklonalną gammapatię, amyloidozę, krioglobulinemię.. W przypadku zespołu Crow-Fukase polineuropatia obecna jest w 100% przypadków. Należy pamiętać,że występuje tu przede wszystkim polineuropatia ruchowa, podczas gdy w innych jednostkach chorobowych mamy do czynienia głównie z polineuropatią czuciową. Zmiany kostnych, które w zespole POEMS mogą mieć charakter sklerotyczny i lityczny natomiast w szpiczaku plazmocytowym głównie osteolityczny.

Leczenie

Nie opracowano standardów dotyczących leczenia pacjentów z zespołem Takatsuki. Pacjenci z dominującą sklerotyzacją kości powinni być w leczeni radioterapią. Poza radioterapią w leczeniu zespołu POEMS wykorzystywano także plazmaferezę, leczenie interferonem alfa, leczenie kortykosteroidami, autologiczny przeszczep komórek macierzystych, leczenie tamoksifenem, leczenie kwasem transretinowym (zmiany skórne). Obiecujące rezultaty w leczeniu pacjentów z zespołem POEMS daje natomiast połączenie wysokodawkowej chemioterapii melfalanem z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (tak jak w przedstawionym przypadku). Dzięki tej terapii dochodzi do cofnięcia się objawów polineuropatii i normalizacji wartości czynnika VEGF we krwi. W przypadku nie kwalifikowania się chorego do zabiegu wysokodawkowanej chemioterapii z autologicznym przeszczepieniem komórek hematopoetycznych można rozważyć leczenie talidomidem i jego nowszymi pochodnymi lenalidomidem lub też inhibitorami proteasomu (bortezomibem) lub bewacizumabu (p/ciałami monoklonalnymi przeciw VEGF). Elementem leczenia wspomagającego jest rehabilitacja poprawiająca ruchomość stawów i siłę mięśniową.

Rokowanie

W większości przypadków rokowanie u chorych jest niepomyslne, czas przeżycia pacjentów waha się średnio od 12 do 165 miesięcy od chwili diagnozy.Wyniki leczenia tej jednostki chorobowej są nie do końca znane ze względu na rzadkość schorzenia.

Podstawy teoretyczne – choroba castlemana.

Choroba Castlemana należy do rzadkich rozrostów limfocytarnych. Wyróżnia się kilka wariantów histologicznych choroby Castlemana : postać naczyniowo-szklistą, zlokalizowaną w śródpiersiu, plazmocytowokomórkową oraz plazmoblastyczną. Klinicznie wyróżnia się postać zlokalizowaną najczęściej podtyp naczyniowo-szklisty i plazmocytowy. W postaci rozsianej najczesciej wystepuje wariant plazmoblastyczny i nieokreślony. Większość przypadków stanowi postać indolentna, zlokalizowana postać typu naczyniowo-szklistego diagnozowana najczęściej u dzieci i młodych dorosłych. Występuje w postaci pojedynczego guza, umiejscowionego zwykle w śródpiersiu lub zaotrzewnowo w większości przypadków tkance chłonnej,

chociaż może występować również w tkankach miękkich. Nie towarzyszą jej objawy ogólne.

W podtypie plazmatyczno-komórkowym wystepuja często objawy ogólne jak w limfoproliferacjach. Pacjentów z obiema formami choroby leczy się za pomocą radykalnego zabiegu chirurgicznego.

Do rzadkości należą wieloogniskowe formy choroby Castlemana (stanowiące mniej niż 10% przypadków) o agresywnym przebiegu: typ plazmoblastyczny i nieokreślony.

Towarzysza tym przypadkom powiększenie węzłów chłonnych lub śledziony występują również ogólne objawy. Ta forma choroby dotyczy ludzi starszych, w przebiegu infekcji HIV.

Choroba Castlemana jest rzadką chorobą o nieznanej etiologii, występującą częściej u osób z zaburzeniami odporności. Współwystępowanie innych nowotworów i zaburzeń odporności zarówno nabytych, jak i wrodzonych częściej występuje w postaci uogólnionej choroby. Postać zlokalizowana choroby przebiega zwykle bezobjawowo, guz zazwyczaj wykrywany jest przypadkowo podczas wykonywania badań radiologicznych z innych wskazań. Natomiast w zależności od lokalizacji guz może wywoływać różne objawy. Prezentowany przypadek należy do postaci zlokalizowanej, o łagodnym przebiegu klinicznym. Choroba Castlemana jest chorobą rzadką, ale dobrze scharakteryzowaną histopatologicznie. Dla postaci naczyniowo--szklistej charakterystyczny jest obraz naczyniowo-szklistych ośrodków rozmnażania, otoczonych strefą płaszcza zbudowaną z drobnych koncentrycznie ułożonych (łuski cebuli) limfocytów, z międzygrudkowym rozrostem naczyniowym i szkliwiejącymi naczyniami.

Obraz tomograficzny guza charakteryzuje silne wzmocnienie w fazie tętniczej, wskazując na silne unaczynienie zmiany. W przypadkach centralnej, niewzmacniającej po kontraście blizny w powiększonych węzłach szyjnych mamy zazwyczaj do czynienia z postacią naczyniowo-szklistą choroby Castlemana. Najczęstszą lokalizacją choroby Castlemana jest śródpiersie (63%), przestrzeń zaotrzewnowa (11%) oraz węzły pachowe (4%), kolejno węzły chłonne szyjne, nadobojczykowe, oczodół i miednica. Możliwa jest również lokalizacja narządowa: w trzustce, oponach mózgowo-rdzeniowych, w przewodzie pokarmowym, żołądku, jelicie grubym oraz w gruczole piersiowym. Możliwe jest współwystępowanie choroby Castlemana w zespole POEMS.

Leczenie

W przypadku postaci zlokalizowanej choroby Castlemana zasadniczym leczeniem jest radykalne wycięcie chirurgiczne.Rokowanie jest dobre, natomiast w przypadkach uogólnionych rokowanie niekorzystne, w leczeniu stosuje się chemio- i radioterapię. Chorzy wymagają poszerzonej diagnostyki w kierunku innych chorób nowotworowych.

Podstawy teoretyczne – niedokrwistość mikrocytarna.

Omówienie diagnostyki różnicowej.

Diagnostyka różnicowa obejmuje:

- niedobór Fe
- anemia w przebiegu chorób przewlekłych
- anemia sideroblastyczna
- talasemia

Badania diagnostyczne:

- ocena rozmazu krwi (hypochromia, anizo i poikilocytoza, krwinki tarczowate)

- Fe, TIBC, UIBC, ferrytyna
- mielogram (obecność sideroblastów)
- elektroforeza hemoglobiny w kierunku talasemii

Wyniki laboratoryjne:

W elektroforezie hemoglobiny stwierdzono zwiększone stężenie HbA2 oraz zwiększone steżenie HbF. W prezentowanym przypadku rozpoznano talasemię beta - postać heterozygotyczną. Pacjentka nie wymaga leczenia. Wrodzone niedokrwistości hemolityczne spowodowane syntezą nieprawidłowych hemoglobin.

Talasemia alfa

–przebieg kliniczny zmienny, zależny od różnego stopnia upośledzenia syntezy łańcuchów globiny; od postaci bezobjawowych (niedobór 1 łańcucha α), poprzez niedokrwistość hemolityczną łagodną do ciężkiej (niedobór 2 lub 3 łańcuchów α), aż do wewnątrzmacicznych zgonów lub uogólnionego obrzęku płodu (delecja 4 genów łańcuchów α),

–w okresie noworodkowym hemoliza; w okresie późniejszym niedokrwistość, epatosplenomegalia, żółtaczka, hipochromia, mikrocytoza, ew. zwiększenie stężenia hemoglobiny H (4 łańcuchy β).

Talasemia beta

Jest spowodowana najczęściej wynikiem mutacji punktowych występujących w dwóch genach β globinowych lub w ich sąsiedztwie. Wyróżniamy:

- Postać homozygotyczna (thalassemia maior) – całkowity lub prawie całkowity brak syntezy łańcucha β ciężka niedokrwistość hemolityczna
- Postać heterozygotyczna (thalassemia minor) – niedobór jednego łańcucha β umiarkowana hemoliza
- –Postaci pośrednie (umiarkowana hemoliza mimo braku obydwu łańcuchów β)
- W przebiegu klinicznym obserwujemy: uszkodzenie mięśnia sercowego, marskość wątroby, zaburzenia w układzie kostnym i endokrynopatie
- Objawy talasemii beta pojawiają się w 6miesiącu życia, gdy u zdrowych dzieci spada poziom HbF i jest ona zastępowana przez HbA
- Thalassemia minor (choroba Cooleya) – niedokrwistość mikrocytarna, hipochromiczna, zwiększony odsetek retikulocytów, hepatosplenomegalia; w erytrogramie krwinki tarczowane, znaczna anizo-poikilocytoza;
- Kompensacyjnie zwiększone stężenie HbF
- Poziom bilirubiny nieznacznie podwyższony, poziom żelaza i ferrytyny podwyższone lub w normie
- niedokrwistość nieodpowiadająca na leczenie preparatami żelaza, czasem nieznaczna splenomegalia, w erytrogramie krwinki tarczowane, nieznaczna anizo-poikilocytoza;
- Kompensacyjnie zwiększone stężenie HbF w 50% przypadków
- Poziom żelaza i ferrytyny prawidłowe

Piśmiennictwo

Przypadek 1

1. Favara BE, Feller AC, Pauli M, et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee on Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. Med Pediatr Oncol 1997; 29: 157-166.
2. Janka GE. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Hematology 2005; 10 suppl 1: 104-107.
3. Arico M, Danesino C, Pende D, et al. Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis. Br J Haematol 2001; 114: 761-769.
4. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and related disorders. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2006; 6: 410-415.

Przypadek 2

1. Reece DE, Sanchorawala V, Hegenbart U, Merlini G, et al. Phase I/II study of bortezomib (B) in patients with systemic AL-amyloidosis (AL). J Clin Oncol 2007; 25: 453.
2. Kastritis E, Anagnostopoulos A, Roussou M, et al. Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone. Haematologica 2007; 92: 1351–1358.
3. Wechalekar AD, Lachmann HJ, Offer M, et al. Efficacy of bortezomib in systemic AL amyloidosis with relapsed/refractory clonal disease. Haematologica 2008, 93:295–298.
4. Lamm W, Willenbacher W, Lang A i wsp. Efficacy of the combination of bortezomib and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. Ann Hematol. 2010; (opublikowane on-line 7.09.2010).
5. Kastritis E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA i wsp. Bortezomib with or without and dexamethasone in primary systemic (light-chain) amyloidosis. J Clin Oncol 2010; 28: 1031-1037.
6. Gertz MA, Zeldenrust SR. Treatment of immunoglobulin light chain amyloidosis. Current Hematologic Malignancy Reports 2009; 4: 91-98.

Przypadek 3

1. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term out-come. Blood. 2003,101,2496-2506.
2. Kuwabara S. New treatment strategy for Crow-Fukase (POEMS) syndrome. Rinsho Shinkeigaku. 2010, 50,794-796.
3. Jian Li, Wei Zhang, Ming-Hui Duan, et al. Combination of melphalan and dexamethasone for patients with newly diagnosed POEMS syndrome. Blood, 2011, 117, 6446-6449.

Przypadek 4

1. Interna Szczeklika. Podręcznik Chorób Wewnętrznych. Medycyna Praktyczna 2014

Przypadek 5

1. Interna Szczeklika, Podręcznik Chorób Wewnetrznych, 2014, strona 1591-1592.

Notatki