

Arrhythmogenic right ventricle cardiomyopathy in the boxer

Niziołek R. • Private Veterinary Practice for Cardiology, Warsaw.

Arrhythmogenic right ventricle cardiomyopathy/dysplasia (ARVC/D) is an inherited human cardiac disorder with strong genetic background. Evidence for genetic predisposition to ARVC/D was also found as an autosomal dominant trait in boxer dogs. The disease was documented in some families of boxers in the USA. Moreover, the scientists have found human and animal bond concerning this genetic disease with almost the same clinical and pathological background. ARVC/D is characterized by fatty and/or fibrofatty diffuse or patchy replacement of the right ventricle myocardium. There is a strong evidence that this kind of histopathological process is connected with a myocarditis and postinflammatory repair associated with the electrical change of the function of the intercalated discs and cardiomyocytes surrounded by pathological tissue. Electrical instability results in formation of ventricular premature beats as single, pairs, triples, finally in paroxysmal ventricular tachycardia with fast ventricular rate mostly of the right ventricular morphology. Sudden cardiac death (SCD) can be the only sign of ARVC/D, but most frequently there are some clinical signs associated with the development of this disease. There are recurrent episodes of syncope and exercise intolerance but sometimes the dogs remain asymptomatic. Diagnostic plan consists of ambulatory ECG recording, Holter monitoring, event based cardiac recording and echocardiography. Treatment against the ventricular arrhythmias using the antiarrhythmic drugs such as mexiletine, sotalol and atenolol is sometimes successful.

Keywords: cardiomyopathy, arrhythmogenic, boxers, sudden cardiac death, syncope, right ventricle.

Terminem arytmogenna kardiomiopatia lub dysplazja prawej komory (ARVC/D – arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia) określa się chorobę serca, w której dochodzi do powstawania ogniskowych zmian rozsianych w mięśniu prawej komory serca, gdzie ma miejsce zanik miocytów oraz ich zastępowanie przez tkankę tłuszczową lub tkankę łączną. Zmiany te prowa-

Arytmogenna kardiomiopatia prawej komory u bokserów

Rafał Niziołek

z Prywatnej Weterynaryjnej Praktyki Kardiologicznej w Warszawie

dzą do nieprawidłowości strukturalnych, przede wszystkim w ścianie prawej komory serca oraz anomalii dotyczących hemodynamiki w tej komorze (1). Proces ten występuje głównie w prawej części serca, ale w bardziej zaawansowanych przypadkach może prowadzić do zmian w obu komorach serca. W latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku zaburzenia tego rodzaju opisano u psów rasy bokser. Charakteryzowały się nacieczeniami tłuszczowymi oraz zanikiem mięśnia prawej komory serca (2).

Rozwój choroby ma podłoże genetyczne i zdecydowane korelacje rodzinne. Podejrzewa się identyczne tło zmian, jak ma to miejsce w kardiomiopatii arytmogennej występującej u ludzi. U ludzi zidentyfikowano swoiste mutacje genowe w kilku miejscach różnych chromosomów odpowiedzialne za rozwój ARVC/D. Do tej pory wykryto powiązanie z genami kodującymi desmoplakinę (3), plakoglobinę (4) oraz genem kodującym receptor riadynowy w komórkach mięśnia sercowego (5). Pierwsze przypadki kardiomiopatii arytmogennej z wystąpieniem nagłej śmierci sercowej opisano w grupie młodych sportowców poniżej 35 roku życia w rejonie Veneto w północnych Włoszech (6). U ludzi zaburzenia dotyczące genów kodujących niektóre białka w mięśniu sercowym doprowadzają również do innej postaci dysplazji prawej komory z towarzyszącymi zmianami skórными (rogowacenie powierzchni dłoniowej rąk i podeszwowej nóg) oraz tzw. wełnistością włosów. Chorobę tę po raz pierwszy zidentyfikowano na greckiej wyspie Naksos, stąd nazwa – choroba z Naksos (4).

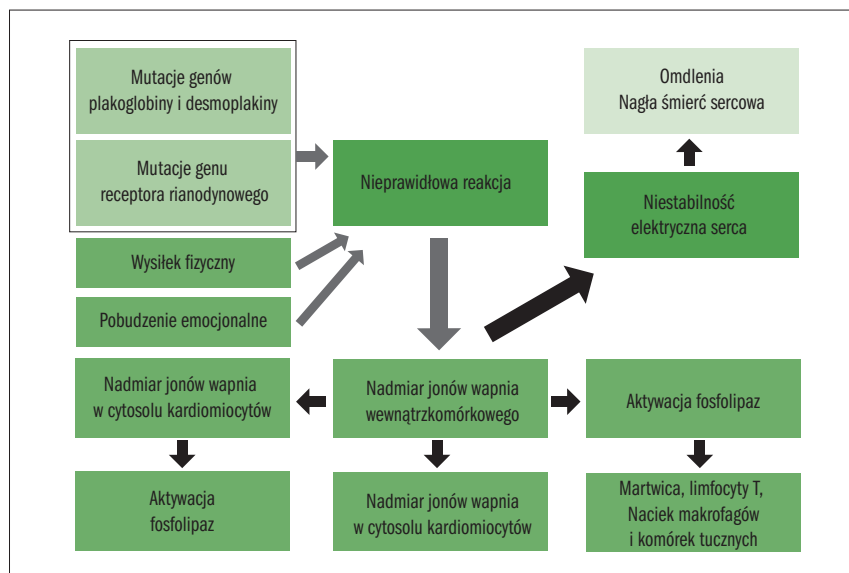
Stwierdzono bardzo duże podobieństwa pomiędzy arytmogenną kardiomiopatią ludzi a kardiomiopatią bokserów,

w której dochodzi do okresowych omdleń i niekiedy nagłej śmierci sercowej wywołanych występowaniem napadów arytmii komorowych (7, 8). Czasem, jeśli proces zastępowania kardiomiocytów tkanką tłuszczową dotyczył obu komór, mogła występować zastoinowa niewydolność serca. Choroba ta miała również charakter rodzinny, obejmując spokrewnione ze sobą psy. Keene i wsp. opisali rodzinę bokserów z kardiomiopatią, objawiającą się zaburzeniami rytmu serca o cechach tachyarytmii oraz zastoinową niewydolnością krążenia. U psów tych wykazano ponadto znacznie obniżone stężenie karbonytyny we krwi (9). Z uwagi na podobieństwa anatomopatologiczne, zmiany histopatologiczne, uwarunkowanie genetyczne oraz kliniczny obraz choroby (tachyarytmie komorowe, nagła śmierć sercowa, zmiany echokardiograficzne ograniczone głównie do prawej komory serca) dokonano reklasyfikacji tej kardiomiopatii i nazwano ją arytmogenną kardiomiopatią prawej komory bokserów.

Przyczyny

Arytmogenną kardiomiopatią prawej komory bokserów wiąże się przede wszystkim z zaburzeniem genetycznym o charakterze autosomalnym dominującym (8). Oprócz zmian w budowie prawej komory, przede wszystkim obserwuje się różnego rodzaju arytmie. Spotykane są pojedyncze przedwczesne skurcze komorowe, pary skurczów oraz napadowy częstoskurcz nadkomorowy, jednak zdecydowanie najczęściej występują objawy napadowego częstoskurczu komorowego z obrazem elektrokardiograficznym wskazującym na prawokomorowe pochodzenie bodźca.

W 1983 r. zaobserwowano po raz pierwszy w Nowej Anglii w grupie spokrewnionych ze sobą bokserów nasiloną skłonność do występowania arytmii (2). Kilka lat później stwierdzono występowanie i związek między niedoborem L-karnityny a kardiomiopatią rozstrzeniową i współistniejącymi arytmiami komorowymi w innej spokrewnionej ze sobą grupie bokserów (9, 10). Meurs i wsp. na podstawie bardzo dokładnej analizy występowania rodzinnej arytmii komorowej u bokserów, która obecnie uznawana jest za element arytmogennej kardiomiopatii prawej komory, wykazali, że choroba ta dziedziczy się jako cecha dominująca. Na podstawie wyników badania elektrokardiograficznego (zapis 3-minutowy) i badania holterowskiego u dwóch grup bokserów wykryli liczne przedwczesne skurcze komorowe w postaci skurczów pojedynczych, monomorficznych lub par, tripletów, bigemini oraz napadów częstoskurczu. Co istotne, u psów z bardzo dużą liczbą zaburzeń w zapisie 24-godzinny nie odnotowano poważniejszych zmian w standardowym zapisie elektrokardiograficznym. Dla przykładu, u boksera z największą ilością zmian w zapisie 24 h (4894 różnych zaburzeń komorowych) w standardowym zapisie elektrokardiograficznym wystąpił jeden skurcz komorowy, co oznacza, że badanie to jest bardzo mało czułą metodą diagnostyczną w tego typu przypadkach (8). Autorzy tego badania określili, jako minimum kwalifikacyjne uznania psa za chorego, wystąpienie co najmniej 50 nieprawidłowych skurczów w ciągu 24 h. Wynikało to z założenia, że nawet zdrowy pies, zwłaszcza starszy, może wykazywać pewną liczbę skurczów dodatkowych w zapisie holterowskim (11). Ulloa i wsp. w badaniu ponad 200 psów rasy beagle wykazali występowanie skurczów komorowych u prawie 20% psów, w większości bez objawów klinicznych. Cztery z psów, które miały objawy choroby serca, wykazywały w zapisie holterowskim nasilenie skurczów komorowych, co najmniej do 9/24 h (12). W badaniach Basso i Foxa przeprowadzonych na 23 bokserach aż 19 psów (83%) podczas rejestracji holterowskiej miało objawy przedwczesnych skurczów komorowych z cechami bloku lewej lub prawej odnogi pęczka Hisa. Połowa badanych psów miała również objawy tachykardii komorowej z blokiem lewej odnogi (11 psów). Badanie holterowskie pozwala bardzo dokładnie wyliczyć liczbę dodatkowych skurczów, w tym przypadku 11 psów miało od 1000 do ponad 30 000 przedwczesnych pobudzeń komorowych. Dwanaście psów z tej grupy miało epizody omdleń, a dziewięć z nich zmarło nagle z objawami tzw. nagłej śmierci sercowej (SCD – sudden cardiac death). Przyczyną śmierci kilku z nich były – napadowy częstoskurcz komorowy (dwa psy) oraz je-



Ryc. 1. Zmiany patologiczne w arytmogennej kardiomiopatii prawej komory związane są przede wszystkim z mutacjami genetycznymi, co wywołuje nieprawidłowe reakcje wewnątrz komórki, apoptozę komórek oraz naciek komórek zapalnych. Dochodzi do niestabilności elektrycznej komórek miokardium i występują arytmie komorowe, których konsekwencją jest nierzadko nagła śmierć sercowa (30; zmodyfikowano)



Ryc. 2. Badanie holterowskie pozwala dokładnie ustalić częstość występowania groźnych arytmii komorowych oraz umożliwia monitorowanie leczenia antyarytmicznego

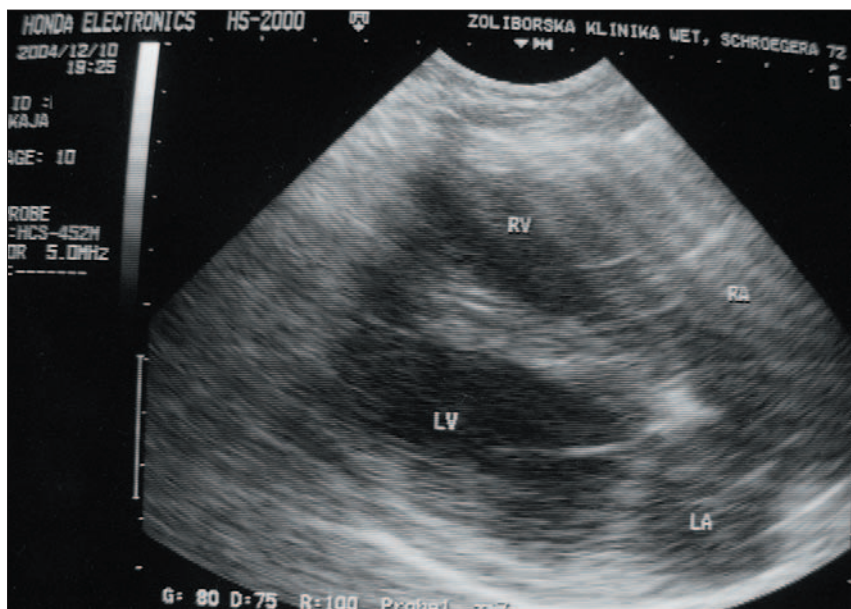
den utrwalony częstoskurcz komorowy (7). Konsekwencją destabilizacji elektrycznej komórek mięśnia sercowego, w szczególności podczas długotrwałego napadowego częstoskurczu o dużej częstotliwości pracy komór (czasem ponad 300–400/min), jest niekiedy zatrzymanie akcji serca i śmierć.

Za przyczynę arytmii komorowych w przypadkach arytmogennej kardiomiopatii prawej komory uważa się zmiany anatomiczne prawej komory z uszkodzeniem aparatu bodźco-przewodzącego i przebudową naczyń wieńcowych, nadmierną stymulację adrenergiczną z hiperkatecholaminemią, zaburzenia elektrolitowe, głównie hipokaliemię i hipomagnezemię (6, 8, 14). Jedną z przyczyn genetycznych jest de-

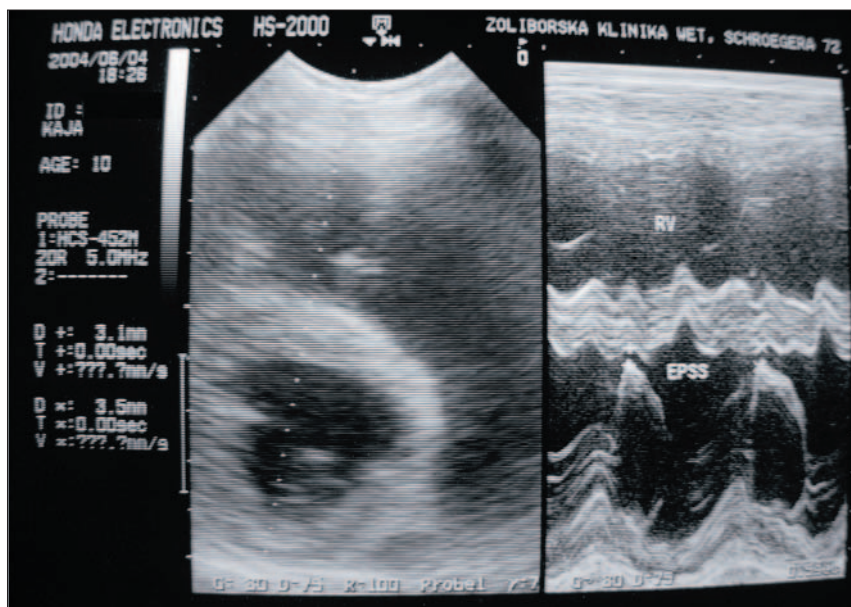
fekt genów kodujących receptor rianodynowy. Receptor rianodynowy miocytów serca odgrywa bardzo dużą rolę w prawidłowym funkcjonowaniu kanałów wapniowych siateczki śródplazmatycznej, a więc odpowiada za właściwy przepływ jonów podczas depolaryzacji i repolaryzacji kardiomiocyta. Zmiana ich działania wywołana mutacją genetyczną może prowadzić do rozkojarzenia elektrycznego komórek mięśnia sercowego, powstawania ognisk arytmii komorowych, a w dalszym etapie może prowadzić do apoptozy kardiomiocytów (14).

Zmiany anatomopatologiczne

Badania sekcyjne psów z arytmogenną kardiomiopatią prawej komory wykaza-



Ryc. 3. Obraz echokardiograficzny serca u 10-letniej bokserki z ryc. 2 w projekcji prawobocznej podłużnej z widoczną patologiczną dysproporcją wielkości prawej i lewej komory serca. W prawidłowym sercu lewa komora jest 3–4-krotnie większa od prawej. Występowanie omdleń i zmiany w zapisie holterowskim mogą nasuwać podejrzenie arytmogenicznej kardiomiopatii prawej komory



Ryc. 4. Obraz echokardiograficzny u tej samej suki w projekcji prawobocznej poprzecznej w trybie m-mode. Widoczne jest znaczne poszerzenie światła prawej komory bez cech rozstrzeni lewej komory (EPSS wynosi około 3 mm)

ły umiarkowaną rozstrzeń prawej komory serca jedynie u około 30% pacjentów (7). Co ciekawe, nie zaobserwowano jednak wyraźnych zmian dotyczących zmiany masy serca czy grubości prawej i lewej komory w porównaniu z grupą kontrolną (7). Zmiany histopatologiczne w budowie prawej komory u tych bokserów wykazały bardzo różny obraz, jednak większość zmian przypominała obraz charakterystyczny dla arytmogenicznej kardiomiopatii prawej komory u ludzi. Występowało nacieczenie tłuszczowe (65%) lub tłuszczowo-włókniste (35%). Większość nacieczeń występowała w ścianie prawej ko-

mory. Szczegółowa ocena lokalizacji oraz udziału poszczególnych rodzajów nacieczeń możliwa była za pomocą specjalnej techniki rezonansu magnetycznego (spinecho MRI) wykonywanej *post mortem* na izolowanych i zakonserwowanych sercach psów. Badanie takie pozwala na odróżnienie tkanki tłuszczowej (duża intensywność i jasny sygnał) oraz tkanki łącznej włóknistej (mała intensywność i ciemny sygnał) od niezmiennego mięśnia sercowego (7). U połowy psów (48%) obserwowano podobne zmiany naciekowe na terenie lewej komory serca. Kilka bokserów miało również zwyrodnienie śluzakowate na płatkach

zastawki dwudzielnej, czego nie zaobserwowano w grupie kontrolnej (7). Dokładna analiza korelacji pomiędzy zmianami histopatologicznymi a obrazem klinicznym przyniosła jeszcze jedno ciekawe odkrycie. Wszystkie psy, które zmarły nagle z powodu nagłej śmierci sercowej, i które wcześniej miały okresowe omdlenia, wykazywały w obrazie histopatologicznym liczne ogniskowe lub wielogniskowe nacieczenia limfocytów, co sugerowało duży związek nagłej śmierci sercowej z zapaleniem mięśnia sercowego (*myocarditis*) i jednoczesnym występowaniem nacieczenia typu tłuszczowo-włóknistego. U wszystkich psów, które nagle zmarły wystąpiły zmiany patologiczne typowe dla *myocarditis*, co wskazywało na związek procesu zapalnego i skłonności do arytmii (7).

Do tej pory nie wiadomo, jaka jest dokładna rola procesu zapalnego i apoptozy komórek mięśnia sercowego w patogenezie arytmogenicznej kardiomiopatii prawej komory. Niektórzy autorzy uważają nacieczenia tłuszczowe i włóknisto-tłuszczowe za kolejne stadia *myocarditis*, w którym nacieki tłuszczowe są wczesną fazą choroby, zaś zmiany włóknisto-tłuszczowe są reakcją naprawczą uszkodzenia wywołanego przez zapalenie mięśnia sercowego (15).

W badaniach innych autorów niekiedy nie obserwowano żadnych zmian histopatologicznych, ale zdarzało się to rzadko. Najczęściej spotykanymi zmianami były nacieczenia tłuszczowe, zanik miocytów, miocytoliza, wakuolizacja komórek miokardium, a czasem włóknienie. Zwyrodnienie następowało ogniskowo lub zajmowało większe obszary, niekiedy zmiany obejmowały lewą stronę serca i przegrodę międzykomorową, zaś w obrazie makroskopowym dominowało powiększenie prawej komory serca i prawego przedsionka (2, 13).

Arytmogeniczna kardiomiopatia prawej komory reprezentuje kolejny typ spontanicznie występującej i wcześniej nierozpoznanawanej choroby u zwierząt, która w niezwykły sposób ma znaczne podobieństwa z chorobami stwierdzanymi wśród ludzi. Obecnie lista tego typu chorób obejmuje następujące jednostki chorobowe – arytmogeniczna kardiomiopatia prawej komory bokserów (7), arytmogeniczna kardiomiopatia prawej komory u kotów domowych (16), kardiomiopatia przerostowa u kotów (17) oraz rodzinna kardiomiopatia przerostowa kotów rasy maine coon (18).

Rozpoznawanie

Diagnozowanie pacjenta z podejrzeniem arytmogenicznej kardiomiopatii prawej komory jest trudne. Nie istnieje jedno badanie umożliwiająca rozpoznanie choroby. Najczęściej pacjent prezentowany jest z powodu objawów nietolerancji wysiłkowej oraz

okresowo występujących omdleń. Czasem dowiadujemy się, że inne psy z miotu lub w jakiś sposób spokrewnione miały podobne epizody lub nagle zmarły (2, 8, 13).

Badanie kliniczne może nie wykazywać żadnych odchyśleń od normy, czasem daje się stwierdzić pojedyncze skurcze dodatkowe, jeśli odpowiednio długo i dokładnie się słucha. Szmer sercowy w tej chorobie zwykle nie występuje, czasem jednak szmer może być wywołany obecnością łagodnej postaci zwężenia aorty lub są fizjologicznymi szmerami wyrzutowymi. Szmer fizjologiczne najczęściej występują jako szmer wczesnoskurczowe i mają charakter malejący (*decrecendo*), zaś szmer pochodzenia aortalnego wywołane umiarkowanym zwężeniem ujścia aorty (zwykle podzastawkowym) zajmują około 50–80% czasu skurczu i mają charakter rosnąco-malejący, dobrze słyszalne są również tony pierwszy i drugi (19, 20). Jeśli wraz z arytmogenną kardiomiopatią prawej komory dodatkowo występuje niewydolność mięśnia sercowego, można usłyszeć skurczowy szmer koniuszkowy podobny do szmeru typowego dla niedomykalności zastawki mitralnej.

W przypadku psa podejrzanego o kardiomiopatię arytmogenną bardzo istotne jest badanie elektrokardiograficzne. Jednak, jak wcześniej wspomniano, nie ma zbyt dużej korelacji pomiędzy wykryciem skurczów dodatkowych komorowych w standardowym zapisie elektrokardiograficznym a wynikami badania holterowskiego. Czasem udaje się wykryć zwiększoną liczbę dodatkowych skurczów komorowych w postaci pojedynczych pobudzeń przedwczesnych lub napadów częstoskurczu komorowego. Najbardziej charakterystyczną dla tej kardiomiopatii postacią skurczów komorowych stanowią te o morfologii typowej dla pobudzenia z prawej komory (w II odprowadzeniu skierowane do góry) i typowe dla bloku lewej odnogi pęczka Hisa. Zdarza się, że u niektórych psów mogą występować również skurcze dodatkowe o innej morfologii, na przykład typowe dla bloku prawej odnogi lub pobudzenia lewokomorowego. Brak zmian w zapisie elektrokardiograficznym nie wyklucza rozpoznania arytmogennej kardiomiopatii; arytmie tego typu występują zwykle okresowo, z największym nasileniem w godzinach porannych i popołudniowych, co wiąże się ze zmianą napięcia autonomicznego układu nerwowego (21). Jeśli podczas wywiadu dowiadujemy się o występującej nietolerancji wysiłkowej, omdleniach, a w elektrokardiogramie nie występują żadne odchylenia od normy, wskazane jest wykonanie zapisu holterowskiego.

Badanie holterowskie umożliwia szczegółową analizę zapisu elektrokardiograficz-

nego i pozwala na dokładne rozpoznawanie rodzajów arytmii, częstotliwości ich występowania oraz dodatkowo pozwala ocenić efektywność terapii. W większości przypadków rozpoznanie arytmogennej kardiomiopatii prawej komory opiera się na wykryciu dużej ilości nieprawidłowych pobudzeń komorowych. Przyjmuje się, że zdrowy pies rasy bokser nie powinien mieć więcej niż 75 skurczów komorowych na dobę (13). Wykrycie większej liczby tego typu zaburzeń (ponad 100/24 h) u dorosłego boksera z objawami omdleń i nietolerancją wysiłkową może być znaczącym dowodem pozwalającym rozpoznać kardiomiopatię arytmogenną, szczególnie gdy w zapisie pojawią się większe ilości zgrupowanych pobudzeń (pary, triplety, napady częstoskurczu komorowego). Należy jednak pamiętać o zmienności występowania arytmii komorowych. W badaniach Spiera zaobserwowano wyraźną zmianę liczby nieprawidłowych pobudzeń (nawet o 83%) pomiędzy pierwszym dniem badania a dniem następnym (22). Dlatego do dokładnego rozpoznania powinno się wykonać zapisy kilkukrotne lub w przypadku psa z częstymi omdleniami posłużyć się metodą tzw. *cardiac event monitoring*, czyli urządzeniem pozwalającym na chwilowy zapis w czasie epizodu omdlenia. W badaniu klinicznym przeprowadzonym przez Borde'a wykorzystano urządzenia do rejestracji chwilowej (EBR – *event-base recorder*) u 22 psów z objawami okresowo występującymi omdleniami, u których standardowy zapis elektrokardiograficzny nie wykazał żadnych zmian. W ciągu tygodnia badanie EBR umożliwiło rozpoznanie w 56% przypadków (23).

Pomimo że echokardiografia stanowi już standardową procedurę diagnostyczną u pacjentów kardiologicznych, inaczej niż w przypadku klasycznej kardiomiopatii rozstrzeniowej, podczas rozpoznawania arytmogennej kardiomiopatii prawej komory badanie to nie jest kluczowym elementem diagnostycznym potwierdzającym chorobę. Większości zmian pojawiających się w tej chorobie nie da się wykryć echokardiograficznie. Duża grupa pacjentów z rozpoznaniem elektrokardiograficznym nie ma zmian morfologicznych (widocznych w badaniu ultrasonograficznym), często nie występują również zaburzenia hemodynamiczne. W procesie diagnostycznym nie może jednak zabraknąć badania echokardiograficznego. Zdarzają się przypadki, w których obserwuje się powiększenie prawej komory serca i jej zaburzenia czynnościowe. U niewielkiej grupy chorych bokserów obserwowano zmiany w lewej komorze (rozstrzeń ze zmianami w ścianie wolnej lub przegrodzie) i dysfunkcją skurczową (24). Badanie echokardiograficzne pozwala wykluczyć istnienie innych

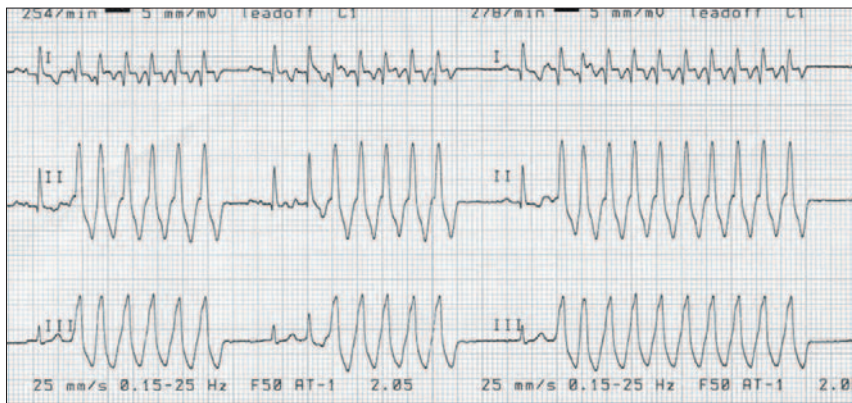
przyczyn występowania objawów klinicznych (omdleń i nietolerancji wysiłkowej), takich jak podzastawkowe zwężenie aorty, wodosierdzie czy klasyczna kardiomiopatia rozstrzeniowa.

Leczenie

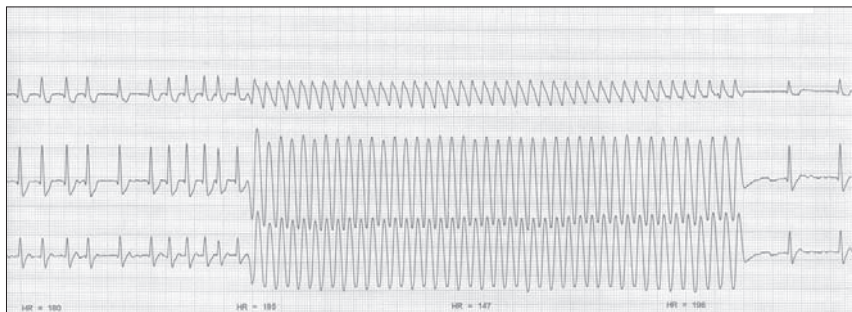
Arytmogenna kardiomiopatia prawej komory nie jest chorobą, w której dominują objawy zastoinowej niewydolności krążenia, ani dysfunkcji skurczowej typowej dla kardiomiopatii rozstrzeniowej. Podstawowym problemem są groźne dla życia arytmie komorowe i skłonność do nagłej śmierci sercowej. Z tego powodu podstawowym kierunkiem postępowania jest leczenie antyarytmiczne. Wprowadzenie do terapii leków o działaniu antyarytmicznym wiąże się z pewnymi problemami. Wskazana jest regularna i dokładna ocena stanu zdrowia pacjenta, częste badania elektrokardiograficzne, co 4–6 tygodni, i okresowe, co 4–8 tygodni wykonywanie badania krwi ze szczególnym uwzględnieniem wydolności wątroby i nerek oraz pełnym jonogramem (magnez, wapń, potas, sód i chlorki). Istnieje wiele interakcji leków antyarytmicznych z innymi lekami stosowanymi w terapii wspomagającej. Większość leków antyarytmicznych ma działanie proarytmiczne, co oznacza, że ich wprowadzenie do terapii może nasilić istniejące arytmie i pogorszyć stan pacjenta. Odkrycie proarytmii polekowej stało się jednym z podstawowych przeciwwskazań do leczenia łagodnych arytmii komorowych. Pod koniec lat osiemdziesiątych przerwano nagle słynne badanie leków antyarytmicznych CAST, gdzie pacjenci otrzymujący leki antyarytmiczne wykazywali większą śmiertelność niż pacjenci, którym podawano placebo (25). Największe działania proarytmiczne mają leki z grupy Ia (chinidyna, prokainamid) i Ic (propafenon, enkainid) według klasyfikacji Vaugh-Williamsa. Szczególnie często taki efekt może się nasilać, gdy łączy się różne leki antyarytmiczne.

Mimo wielu ostrożności związanych z terapią antyarytmiczną, w przypadku poważnych i groźnych dla życia arytmii komorowych leczenie antyarytmiczne wykazuje jednak duże korzyści. Stwierdzono zmniejszenie częstotliwości epizodów omdleń, ograniczenie ryzyka nagłej śmierci sercowej oraz poprawę kliniczną u wielu pacjentów (26).

Idealnym rozwiązaniem monitorowania skuteczności terapii antyarytmicznej byłoby w przypadku pacjentów z arytmogenną kardiomiopatią prawej komory zastosowanie diagnostyki holterowskiej. Badanie wstępne przed wprowadzeniem leków oraz badanie po 3–4 tygodniach leczenia umożliwia określenie efektywności terapii. Dodatkowo taki monitoring



Ryc. 5. Zapis elektrokardiograficzny z napadowym częstoskurczem komorowym o morfologii typowej dla pochodzenia impulsów z prawej komory



Rys. 6. Zapis elektrokardiograficzny z napadowym częstoskurczem komorowym o dużej częstotliwości pochodzenia lewokomorowego. Tak długi czas trwania patologicznego rytmu zwykle powoduje omdlenie pacjenta wywołane nagłą utratą efektywnego przepływu mózgowego

umożliwia wykrywanie działań proarytmicznych zastosowanej terapii. Z uwagi na dużą zmienność występowania arytmii, jak dowiodły badania Spiera (22), dobra efektywność terapii antyarytmicznej to, co najmniej 80% redukcja liczby arytmii komorowych oraz ograniczenie występowania złożonych arytmii (pary, triplet, częstoskurcze napadowe). Wzrost liczby skurczów oraz nasilenie objawów klinicznych w takim przypadku może sugerować występowanie efektów proarytmicznych terapii (13). W 2002 r. ukazało się badanie przeprowadzone przez zespół lekarzy weterynarii z kliniki uniwersyteckiej w Ohio. Porównano cztery metody leczenia tzw. rodzinnej arytmii komorowej bokserów. Do badania, które trwało 3–4 tygodnie, wzięto 49 bokserów, z których 11 podawano atenolol, 11 – prokainamid, 16 psów – sotalol, a grupa 11 psów dostawała jednocześnie kombinację meksyletyny i atenololu. Najlepsze wyniki uzyskano w grupach psów otrzymujących sotalol i kombinacje dwóch leków antyarytmicznych. Obserwowano ograniczenie częstości występowania komorowych pobudzeń, zmniejszenie ciężkości arytmii i spadek maksymalnej i średniej wartości częstotliwości rytmu serca (27).

W badaniach Meurs i wsp. bokserzy z wykrytymi zaburzeniami rytmu podzielono na trzy grupy kliniczne – asymptomatyczne, psy z objawami omdleń i nie-

tolerancją wysiłkową oraz psy z dysfunkcją skurczową i rozstrzenią lewej komory serca (8, 13). W przypadku pierwszej grupy psów trudno określić korzyści płynące z rozpoczęcia terapii antyarytmicznej przy braku objawów klinicznych. Zdarzyć się może, że bokser, który nie wykazuje żadnych objawów klinicznych, nagle umiera. Brak zmian klinicznych i zmian w zapisie elektrokardiograficznym nie może być jednoznacznie interpretowany jako brak ryzyka nagłej śmierci sercowej w wyniku rozwoju wcześniej niewykrytej groźnej arytmii komorowej. W przypadku gdy w standardowym zapisie elektrokardiograficznym stwierdzi się obecność dodatkowych skurczów komorowych, a zwłaszcza par lub napadowego częstoskurczu komorowego do oceny złożoności arytmii wskazane jest wykonanie badania holterowskiego. Dotychczas nie wykazano wyraźnej korelacji pomiędzy liczbą wykrytych skurczów komorowych, ich rodzajem oraz skłonnością do omdleń (28). U ludzi obecność napadowego częstoskurczu komorowego dłuższego niż 30 sekund stanowi czynnik ryzyka nagłej śmierci sercowej u pacjentów z arytmogenną kardiomiopatią prawej komory (26). Szczególnie niebezpieczne jest występowanie tzw. fenomenu R na T, co oznacza skurcz komorowy w fazie wczesnorozkurczowej, czyli na załamku T w zapisie elektrokardiograficznym. Taka patologia może w łatwy sposób przekształcić się w migo-

tanie komór. Według Meurs leczenie pacjentów asymptomatycznych należy rozważyć wówczas, gdy występuje więcej niż 100 skurczów komorowych w ciągu doby, pojawiają się cechy napadowego częstoskurczu komorowego lub wystąpił fenomen R na T (13). Do tej pory nie oceniono jeszcze wpływu długotrwałej terapii antyarytmicznej na czas przeżycia pacjentów.

Do drugiej grupy terapeutycznej zaliczane są psy z objawami klinicznymi – omdleniami oraz/lub nietolerancją wysiłkową. Ten typ pacjenta jest w zasadzie od razu kandydatem do leczenia antyarytmicznego i praktycznie nie wymaga badania holterowskiego jako potwierdzenia wskazania do leczenia. Najlepiej jednak wykonać badanie holterowskie (dane wstępne do oceny późniejszej skuteczności leczenia) i przystąpić do leczenia po zdjęciu urządzenia, bez czekania na wyniki odczytu zapisu holterowskiego. W chwili obecnej najczęściej w terapii tej grupy pacjentów stosowane są dwa schematy terapeutyczne. Jeden z nich to stosowanie leku antyarytmicznego z grupy III – sotalolu w dawce 1,5–2 mg/kg m.c. podawanego dwa razy dziennie, w drugim wykorzystuje się łączone działanie dwóch grup leków antyarytmicznych: leku z grupy Ib, czyli meksyletyny (5–8 mg/kg m.c. trzy razy dziennie) oraz beta-blokera kardioselektywnego z grupy II – atenololu w dawce 12,5 mg na psa co 12 godzin. Meksyletyna ma dużo działań ubocznych, w szczególności obserwuje się zaburzenia układu pokarmowego oraz spadek apetytu, ale dzięki połączeniu z atenololem można maksymalnie zmniejszyć dawkę meksyletyny i ograniczyć skutki uboczne.

Najmniejszą grupę bokserów z arytmogenną kardiomiopatią prawej komory stanowią psy z jednoczesnymi objawami częstych arytmii komorowych oraz dysfunkcją skurczową i rozstrzenią lewej komory (lub rozstrzenią obustronną; 24) Z uwagi na możliwość występowania zmian tego typu w zasadzie każdy bokser z objawami omdleń powinien być diagnozowany za pomocą dodatkowego badania echokardiograficznego, oprócz standardowego badania elektrokardiograficznego i/lub zapisu holterowskiego. W sytuacji, gdy występują zmiany wielkości lewej komory serca z utratą kurczliwości – wzrost wartości LVDd (left ventricular diameter in diastole – światło lewej komory w rozkurczu) i LVDs (left ventricular diameter in systole – światło lewej komory w skurczu), zmiana indeksu sferyczności, rozstrzeń lewego przedsionka oraz konsekwencja tych zmian – spadek EF (ejection fraction – frakcji wyrzutowej) i FS (fractional shortening – frakcji skurczowej) należy wprowadzić do leczenia standardowe schematy postępowania jak w przypadku kardiomiopatii roz-

strzeniowej. Dodatkowo z uwagi na możliwość występowania niedoboru L-karnityny wraz z dysfunkcją skurczową (9) zaleca się stosowanie suplementacji L-karnityny w dawce 50 mg/kg m. c. trzy razy dziennie. (29) Nie wiadomo jednak, czy suplementacja karnityny odgrywa znaczącą rolę w uzyskaniu poprawy klinicznej u bokserów z dysfunkcją skurczową i arytmogenną kardiomiopatią prawej komory. Trudno uzyskać na to jednoznaczny dowód, ponieważ stężenie L-karnityny w surowicy krwi nie ma związku z jej stężeniem w mięśniu sercowym, a jedyną możliwością oceny tego stanu jest biopsja mięśnia sercowego (9).

Podsumowanie

Bezsprzeczny jest fakt skłonności rodzinnych do tego rodzaju kardiomiopatii u psów rasy bokser i znany jest sposób jej dziedziczenia. (7, 8, 13). Dlatego w pierwszej kolejności powinno się uświadamiać hodowców psów tej rasy i przeprowadzać badania przeglądowe, co umożliwi wykluczenie z rozrodu psów ze zmianami elektrokardiograficznymi (bez objawów klinicznych). Potrzebne są do tego dokładne kryteria diagnostyczne i ustalenie prognozy arytmii ektopowych. W chwili obecnej jest to jeszcze trudne z uwagi na ich nieprzewidywalność. Pewne psy z dużą liczbą skurczów dodatkowych nie mają żadnych objawów klinicznych, u innych z niewielką liczbą dodatkowych pobudzeń komorowych rozwija się pełny obraz choroby, a czasem umierają nagle z powodu nagłej śmierci sercowej bez wcześniejszych objawów zwiastunowych. Idealnym rozwiązaniem byłoby wprowadzenie regularnych corocznych zapisów holterowskich u wszystkich bokserów przeznaczonych do rozrodu. Ma to jednak swoje złe strony. Arytmogenna kardiomiopatia prawej komory jest chorobą, której objawy narastają wraz z wiekiem, dlatego też profilaktyczne badania młodych bokserów mogą nie wykazywać odchyśleń od normy, później wraz z upływem lat zmiany będą wyraźne, ale psy zdążą przekazać już swoje geny potomstwu. Bokserzy zapadają również na inne choroby serca: kardiomiopatię rozstrzeniową, podzastawkowe zwężenie aorty czy choroby nowotworowe serca, w których mogą występować dodatkowe skurcze komorowe. Utrudniają one jednoznaczne postawienie diagnozy jedynie na podstawie wyników jedynie badań elektrokardiograficznych, w tym badania holterowskiego. Meurs opracowała rekomendacje dotyczące interpretacji analizy zapisu holterowskiego w odniesieniu do psów asymptomatycznych i ich interpretację dla potrzeb hodowlanych (13). Poniżej przedstawiono jej wytyczne:

1. W zapisie 24 h nie stwierdza się więcej niż 20 skurczów komorowych – interpretowane jest jako norma.
2. W zapisie występuje od 20 do 100 skurczów komorowych – wskazane jest powtórne badanie w ciągu 6–12 miesięcy.
3. W zapisie występuje od 100 do 300 pojedynczych skurczów komorowych, co interpretuje się, że pies jest podejrzany o arytmogenną kardiomiopatię prawej komory i powinien być wyłączony z programu rozrodczego przez rok. Powtórne badanie holterowskie powinno się przeprowadzić po 12 miesiącach.
4. Od 100 do 300 skurczów komorowych w zapisie 24 h, ale z większą liczbą zaburzeń złożonych (pary, triplety, tachykardia komorowa) lub od 300 do 1000 przedwcześnie pobudzeń komorowych oznacza, że pies taki jest wysoce podejrzany o arytmogenną kardiomiopatię prawej komory.
5. Jeśli w zapisie holterowskim liczba skurczów komorowych przekracza 1000/24 h, psa uważa się za chorego i należy rozważyć podjęcie leczenia.

Oczywiście wyniki powinny być konfrontowane z obrazem klinicznym, wywiadem pod kątem ewentualnego występowania problemów u psów spokrewnionych, wykluczeniem innych chorób układowych, w tym dokładnym badaniem echokardiograficznym. Z uwagi na zmienność dobową występowania skurczów komorowych u bokserów należy wykonać ponowne badanie holterowskie u psów z grupy ryzyka (22).

Kardiomiopatia arytmogenna prawej komory charakterystyczna dla bokserów nie jest chorobą często występującą, ale z powodu nieustającej popularności tej rasy istotna jest wiedza na jej temat, którą można wykorzystać w praktyce klinicznej. Być może zdarzy się nam tego rodzaju przypadek kliniczny w naszej praktyce zgodnie z maksymą: „Widzisz tylko to, czego szukasz, rozpoznajesz tylko to, co jest ci znane” (Merrill C. Sosman). Szczególnie ważne jest szerzenie tej wiedzy w środowiskach hodowców, z którymi lekarze weterynarii powinni ściśle współpracować. Należy dodać, iż większość badań dotyczących bokserów, na których podstawie powstało niniejsze opracowanie była częściowo sponsorowana przez amerykańskie stowarzyszenia i kluby miłośników bokserów i innych psów rasowych (American Boxer Charitable Trust, American Kennel Club Canine Health Foundation), co dowodzi ogromnego zainteresowania sprawami zdrowia psów wśród hodowców w krajach z dużą kulturą hodowlaną.

Psy z arytmogenną kardiomiopatią prawej komory są zawsze zagrożone nagłą śmiercią sercową, ale wiele z nich może żyć lata bez żadnego leczenia. Trzeba też pamiętać, że nawet najlepsze metody diagnostyczne (badania holterowskie i echo-

kardiografia) i właściwe leczenie nie gwarantują w tej jednostce chorobowej sukcesu terapeutycznego.

Piśmiennictwo

1. Indik J. H., Frank M. I.: Arrhythmic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. W: *Proceedings of First International Symposium on Arrhythmic Right Ventricular Dysplasia*. www.arvd-symposium.org
2. Harpster N.: Boxer cardiomyopathy. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.* 1991, **21**, 989–1004.
3. Rampazzo A., Nava A.: Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmic right ventricular cardiomyopathy. *Am. J. Human Genetics* 2002, **71**, 1200–1206.
4. McKoy G., Protonotarios N.: Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet* 2000, **355**, 2119–2124.
5. Tiso N., Stephan D. A., Nava A.: Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2). *Hum. Mol. Genet.* 2001, **10**, 189–194.
6. Corrado D., Thiene G., Nava A.: Sudden death in young competitive athletes: clinicopathologic correlation in 22 cases. *Am. J. Med.* 1990, **89**, 588–596.
7. Basso C., Fox P. R., Meurs K. M.: Arrhythmic right ventricular cardiomyopathy causing sudden cardiac death in Boxer dogs: a new model of human disease. *Circulation* 2004, **109**, 1180–1185.
8. Meurs K. M., Spier A. W., Miller M. W.: Familial ventricular arrhythmias in Boxers. *J. Vet. Intern. Med.* 1999, **13**, 437–439.
9. Keene B. W., Panciera D. P., Atkins C. E.: Myocardial L-carnitine deficiency in a family of dogs with dilated cardiomyopathy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1991, **198**, 647–650.
10. Goodwin J. K., Cattiny G.: Further characterization of Boxer cardiomyopathy. *Proceedings of 13th Annual ACVIM Congress*, Lake Buena Vista, Florida 1985.
11. Hall L. W., Dunn J. K., Delaney M.: Ambulatory electrocardiography in dogs. *Vet Rec* 1991, **129**, 213–216.
12. Ulloa H. M., Houston B. J.: Arrhythmia prevalence during ambulatory electrocardiographic monitoring in Beagles. *Am. J. Vet. Res.* 1995, **56**, 275–281.
13. Meurs K. M.: Boxer dog cardiomyopathy: an update. *Vet. Clin. Small Anim.* 2004, **34**, 1235–1244.
14. Czumińska K., Sobczak-Filipiak M., Krawiec M.: Nagła śmierć sercowa u psów i kotów – arytmogenna kardiomiopatia (dysplazja) prawej komory. *Życie Wet.* 2004, **79**, 200–203.
15. Boffa G. M., Thiene G., Nava A.: Cardiomyopathy: a necessary revision of the WHO classification. *Int. J. Cardiol.* 1991, **30**, 1–7.
16. Fox P. R., Maron B. J., Basso C. J.: Spontaneous occurrence of arrhythmic right ventricular cardiomyopathy in the domestic cat: a new animal model of human disease. *Circulation* 2000, **102**, 1863–1870.
17. Fox P. R., Liu S.-K., Maron B. J.: Echocardiographic assessment of spontaneously occurring feline hypertrophic cardiomyopathy: an animal model of human disease. *Circulation* 1995, **92**, 645–651.
18. Kittleson M. D., Meurs K. M., Munro M. J.: Familial hypertrophic cardiomyopathy in Maine Coon cats: an animal model of human disease. *Circulation* 1999, **99**, 3172–3180.
19. Koplitz S., Meurs K., Spier A., Bonagura J. B., Luis Fuentes V., Wight N.: Aortic ejection velocity in healthy boxers with soft murmurs and boxers without cardiac murmurs: 210 cases (1997–2000). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2003, **222**, 770–774.
20. Kvart C., Haggstrom J.: Analysis of murmur intensity duration and frequency components in dogs with aortic stenosis. *J. Small Anim. Pract.* 1998, **39**, 318–324.
21. Goodwin J. K.: Holter monitoring and cardiac event recording. W: *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. Advances in cardiovascular diagnosis and therapy*. 1998, **28**, nr 6.
22. Spier A. W., Meurs K. M., Lehmkühl L. B., Wright N. A.: Spontaneous variability in the frequency of ventricular arrhythmias in Boxers with arrhythmic cardiomyopathy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2004, **224**, 538–541.
23. Borde D. J., Goodwin J. K.: Diagnostic utility of the cardiac event recorder in the evaluation of 22 dogs with syncope and a normal preliminary electrocardiogram. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1998.

24. Meurs K. M., Baumwart R., Atkins C. E.: Myocardial dysfunction in boxer with ventricular tachyarrhythmias and syncope. *J. Vet. Intern. Med.* 2002, **16**, 338–342.
25. The CAST Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1989, **321**, 406–412.
26. Priori S. G., Aliot E.: Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2001, **22**, 1374–1450.
27. Meurs K. M., Spier A. W., Wright N. A., Atkins C. E.: Comparison of the effects of four antiarrhythmic treatments for familial ventricular arrhythmias in Boxers. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2002, **221**, 522–527.
28. Meurs K. M., Spier A. W., Wright N. A.: Evaluation of the ambulatory electrocardiogram of boxer dogs with ventricular tachyarrhythmias and syncope. *J. Vet. Intern. Med.* 2003, **16**, 338–342.
29. Keene B.: L-carnitine supplementation in the therapy of dilated cardiomyopathy. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.* 1991, **21**, 1005–1009.
30. Rampazzo A, Danieli GA – Genetic background of ARVDs. W: *Proceedings of First International Symposium on Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia*. www.arvd-symposium.org

Lekarz wet. R. Niziołek, ul. van Gogha 3B/36, 03-188 Warszawa, e-mail: rafal@niziolek.com.pl