

Nawracające ostre zespoły wieńcowe bez uniesienia odcinka ST u chorej z cukrzycą insulinozależną i nierozpoznaną chorobą trzewną

Recurrent non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in a patient with insulin-dependent diabetes mellitus and undiagnosed coeliac disease – case report

Ewa Podolecka¹, Zofia T. Bilińska¹, Łukasz Mazurkiewicz¹, Mariusz Kruk¹, Ewa Michalak², Andrzej Bieganowski³, Bogdan Woźniewicz⁴, Witold Rużyłło¹

¹Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, Warszawa

²Pracownia Echokardiografii Klinicznej Kliniki Wad Wrodzonych Serca, Instytut Kardiologii, Warszawa

³Pracownia Endoskopii Klinicznej, Instytut Kardiologii, Warszawa

⁴Zakład Patologii, Instytut-Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka, Warszawa

Postępy w Kardiologii Interwencyjnej 2007; 3, 1 (7): 58-60

Słowa kluczowe: ostre zespoły wieńcowe, cukrzyca, choroba trzewna

Key words: acute coronary syndromes, diabetes, coeliac disease

Opis przypadku

Kobieta w wieku 44 lat z cukrzycą typu 2, leczona insuliną od 10 lat, po strumektomii z powodu wola guzowatego przed 6 laty, leczona substytucyjnie l-tyroksyną, z półrocznym wywiadem bólów w klatce piersiowej i duszności, została przyjęta do Instytutu Kardiologii z powodu dolegliwości bólowych o charakterze ucisku za mostkiem z towarzyszącym wzrostem troponiny I do 0,69 ng/ml i aktywności CK-MB do 30,7 U. Oznaczono poziom glukozy – 16,3 mmol/l, cholesterol całkowity – 4,5 mmol/l, HDL – 1,0 mmol/l i trójglicerydy – 0,9 mmol/l. Zbadano hormony tarczycy: TSH – 2,30 μIU/ml (N 0,4–4,0 μIU/ml), fT3 – 2,6 pg/ml, fT4 – 1,0 ng/ml. W EKG – rytm zatokowy (65/min) i blok lewej odnogi pęczka Hisa (QRS=140 ms). W badaniu echokardiograficznym stwierdzono niepowiększoną lewą komorę (LV), uogólnioną hipokinezę z frakcją wyrzutową LV (LVEF) 51%. W koronarografii stwierdzono prawidłowe tętnice wieńcowe ze zwolnionym przepływem. Mimo leczenia kwasem acetylosalicylowym (ASA) w małej dawce, inhibitorem konwertazy i statyną, dolegliwości wieńcowe nawracały. W ciągu kolejnych 2 lat chora była jeszcze kilkakrotnie hospitalizowana z powodu ostrego zespołu wieńcowego (OZW) bez uniesienia odcinka ST. Bó-

lom wieńcowym zawsze towarzyszyła duszność, 2-krotnie stwierdzono obrzęk płuc. W badaniach laboratoryjnych stwierdzano wielokrotnie podwyższone wartości troponiny I (0,12–0,69 ng/ml) i podwyższoną aktywność CK-MB (23,4–72,1 U/l) oraz podwyższony poziom hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) 7,8%.

Po upływie roku ponownie wykonano koronarografię, w której nie wykazano istotnych zmian. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono nieznacznie poszerzoną LV, LVEF 45% i małą niedomykalność mitralną. Chorą wypisano do domu i zalecono standardowe leczenie: ASA, inhibitor konwertazy i statyna (simwastatyna w dawce 20 mg na dobę). Mimo systematycznego leczenia, dolegliwości wieńcowe nawracały, pacjentka wielokrotnie korzystała z porad lekarzy izb przyjęć różnych szpitali.

Po upływie kolejnego roku chora została ponownie przyjęta do Instytutu Kardiologii z powodu bólów w klatce piersiowej z towarzyszącym wzrostem poziomu troponiny I (0,18 ng/ml). W EKG i badaniu echokardiograficznym nie zaobserwowano istotnych zmian. Wykonano badania w kierunku chorób autoimmunologicznych. Stwierdzono obecność przeciwciał przeciwendomysialnych w klasie IgA (EmlgA) – test dodatni, bardzo wyso-

Adres do korespondencji/Corresponding author: lek. Ewa Podolecka, I Klinika Choroby Wieńcowej i Samodzielna Pracownia Hemodynamiki, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, tel. +48 22 343 43 42, faks +48 22 812 13 46, e-mail: ewapodl@interia.pl

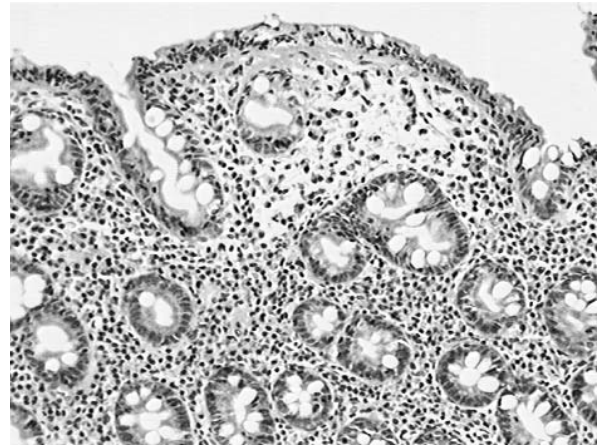
kie miano (1:5120). Wykonano gastroduodenoskopię z biopsją jelita cienkiego. Stwierdzono zanik kosmków IV stopnia oraz limfocytozę nabłonka i blaszki właściwej jelita cienkiego (ryc. 1.). Na podstawie obrazu klinicznego, badań laboratoryjnych i wyniku biopsji rozpoznano chorobę trzewną. Włączono dietę bezglutenową. W trakcie rocznej obserwacji nie zaobserwowano bólów wieńcowych, poziom CK-MB był prawidłowy, poziom troponiny <0,1 ng/ml. Miano przeciwciał przeciwendomysialnych (EmIgA) obniżyło się do 1:40.

Dyskusja

Ostre zespoły wieńcowe są najczęściej związane z istotnymi zmianami w naczyniach wieńcowych. U 1–3% chorych z OZW stwierdza się obraz prawidłowych naczyń wieńcowych [1]. Wśród tych chorych jedynie u około 30% udaje się ustalić przyczynę OZW [2]. Do potencjalnych przyczyn prowadzących do OZW z prawidłową koronarografią należy zaliczyć: wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepnięcia, zaburzenia motoryki tętnic wieńcowych oraz czynniki zapalne. W przebiegu chorób autoimmunologicznych istnieje podwyższone ryzyko schorzeń sercowo-naczyniowych [3].

Choroba trzewna u dzieci zwykle przebiega w postaci zespołu złego wchłaniania, ale może mieć przebieg skąpoobjawowy, wtedy trudniej ją rozpoznać. U naszej 44-letniej chorej rozpoznanie zostało postawione po wykonaniu badań serologicznych w kierunku chorób autoimmunologicznych, w poszukiwaniu przyczyn nawracającego OZW i utrzymującej się troponinemii. Choroba trzewna jest spowodowana nietolerancją gliadyny, która jest główną frakcją glutenu. Gliadyna, pełniąc funkcję antygeny, tworzy kompleksy immunologiczne w błonie śluzowej jelita, co w rezultacie prowadzi do zaniku kosmków jelitowych. Za swoiste dla choroby trzewnej uważa się przeciwciała przeciwendomysialne (EmA) w klasie IgA oraz przeciwko tkankowej transglutaminazie (tTGA). Opisano współistnienie choroby trzewnej z autoimmunologicznym zapaleniem mięśnia sercowego [4], kardiomiopatią rozstrzeniową [5, 6] i niewydolnością serca [7]. Nawracające OZW u naszej chorej ustąpiły po zastosowaniu diety bezglutenowej. Skuteczność leczenia dietą potwierdził znaczący spadek miana przeciwciał przeciwendomysialnych (z 1:5120 do 1:40). Opisywano już korzystny wpływ diety bezglutenowej u chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową i autoimmunologicznym zapaleniem mięśnia sercowego, ale nie u chorych z OZW [4, 8].

Chorobie trzewnej może towarzyszyć anemia z niedoboru żelaza, choroba Dühringa (*dermatitis herpetiformis*), selektywny niedobór IgA, zaburzenia czynności tarczycy, cukrzyca oraz różne zaburzenia tkanki łącznej i choroby autoimmunologiczne. Nasza pacjentka miała zaburzenia czynności tarczycy, wymagała suplementacji tyroksyną. Pacjenci z niedoczynnością tarczycy mają nie-



Ryc. 1. Biopsja jelita cienkiego przedstawiająca całkowity zanik kosmków jelitowych, przerost krypt jelitowych i limfocytozę blaszki właściwej. Barwienie H + E, powiększenie $\times 300$

Fig. 1. Duodenal biopsy showing total villous atrophy with crypt hyperplasia and lymphoplasmacellular infiltrate of lamina propria. Haematoxylin and eosin, original magnification $\times 300$

prawidłową reaktywność naczyń, która ulega poprawie w trakcie leczenia tyroksyną [9]. Drugim problemem u naszej chorej była źle kontrolowana cukrzyca insulinozależna (poziom HbA_{1c} 7,8%). Dysfunkcja rozkurczu w cukrzycy wynika przede wszystkim ze zmian jakościowych i ilościowych kolagenu. W eksperymencie zwierzęcym wykazano, że już w początkowym okresie nieleczonej cukrzycy stwierdza się zwiększoną sztywność mięśnia sercowego. Przy przewlekłej hiperglikemii kolagen zostaje nieodwracalnie związany z zaawansowanymi produktami końcowymi glikozylacji (ang. *advanced glycosylation end products* – AGEs), które tworzą kowalentne krzyżowe połączenia w całej cząsteczce kolagenu, co zwiększa sztywność mięśnia sercowego. Produkty AGEs stymulują także włóknienie mięśnia sercowego. Z badań eksperymentalnych wynika, że zaburzenia funkcji rozkurczowej w cukrzycy są następstwem przerostu mięśnia sercowego lub hiperglikemii, natomiast zaburzenia kurczliwości zależą bardziej od wielkości i czasu trwania hiperglikemii oraz od niedoboru insuliny [10]. Kolejnym czynnikiem prowadzącym do zmian strukturalnych w mięśniu sercowym w cukrzycy jest mikroangiopatia i neuropatia wegetatywna [10, 11]. W chorobach autoimmunologicznych stwierdza się wzmożoną ekspresję antygenów HLA II klasy na śródbłonkach naczyń [12]. Wykazano, że istnieje związek pomiędzy rozsianą, śródbłonkową ekspresją cząstek HLA II klasy a rozsianą dysfunkcją endotelium, która może w części tłumaczyć zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych u osób z chorobami autoimmunologicznymi.

Obrzęki płuc i wielokrotne wizyty w izbach przyjęć szpitali były efektem dominującej dysfunkcji rozkurczo-

wej lewej komory u naszej chorej z nawracającym niedokrwieniem mięśnia sercowego i małą/umiarkowaną niedomykalnością zastawki mitralnej. Ostre zespoły wieńcowe nawracały mimo leczenia statyną. Nawracające OZW mogły być następstwem tłącego się procesu autoimmunologicznego z udziałem autoreaktywnych limfocytów i autoprzeciwciał, a także dysfunkcji endotelialnej stwierdzanej w chorobach autoimmunologicznych i w cukrzycy. Co interesujące, włączenie diety bezglutenowej u tej chorej wygasiło całkowicie dolegliwości wieńcowe. Uzyskano również normalizację troponiny w rocznej obserwacji. Sugeruje to, że usunięcie jednego dodatkowego czynnika immunologicznego u chorej leczonej statyną i inhibitorem konwertazy spowodowało istotną poprawę funkcji mikrokrążenia wieńcowego.

Piśmiennictwo

1. Betriu A, Pare JC, Sanz GA i wsp. Myocardial infarction with normal coronary arteries: a prospective clinical-angiographic study. *Am J Cardiol* 1981; 48: 28-32.
2. Da Costa A, Isaaq K, Faure E i wsp. Clinical characteristics, aetiological factors and long term prognosis of myocardial infarction with absolutely normal coronary angiograms. *Eur Heart J* 2001; 22: 1459-1465.
3. Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 99-106.
4. Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C i wsp. Celiac disease associated with autoimmune myocarditis. *Circulation* 2002; 105: 2611-2618.
5. Curione M, Barbato M, De Biase L i wsp. Prevalence of coeliac disease in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1999; 354: 222-223.
6. Mazurkiewicz Ł, Bilińska Z, Witkowski A i wsp. Mikroropnie w tkance mięśnia sercowego wykryte za pomocą biopsji endomiokardialnej u młodego chorego z kardiomiopatią rozstrzeniową i chorobą trzewną. *Kardiologia* 2006; 64: 733-736.
7. Peracchi M, Trovato C, Longhi M i wsp. Tissue transglutaminase antibodies in patients with end-stage heart failure. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2850-2854.
8. Curione M, Barbato M, Viola F i wsp. Idiopathic dilated cardiomyopathy associated with coeliac disease: the effect of a gluten-free diet on cardiac performance. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 866-869.
9. Taddei S, Caraccio N, Virdis A i wsp. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3731-3737.
10. Poornima IG, Parikh P, Shannon RP. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis. *Circ Res* 2006; 98: 596-605.
11. Sima A, Popov D, Starodub O i wsp. Pathobiology of the heart in experimental diabetes: immunolocalization of lipoproteins, immunoglobulin G, and advanced glycation endproducts proteins in diabetic and/or hyperlipidemic hamster. *Lab Invest* 1997; 77: 3-18.
12. Bevilacqua MP, Nelson RN, Mannari G i wsp. Endothelial-leukocyte adhesion molecules in human disease. *Annu Rev Med* 1994; 45: 361-378.