

Mitja Letonja<sup>1</sup>

# Ali je alkoholna kardiomiopatija lahko reverzibilna?

*Can Alcoholic Cardiomyopathy be Reversible?*

---

## IZVLEČEK

---

**KLJUČNE BESEDE:** alkohol pitje, kardiomiopatija alkoholna, reverzibilnost, remodelacija

Dolgoletna zloraba alkohola je v zahodnem svetu najpogostejši vzrok za nastanek neishemične dilatativne kardiomiopatije oz. alkoholne kardiomiopatije. Prikazujemo bolnika, pri katerem je dolgoletna zloraba alkohola povzročila popuščanje srca. Z ultrazvočno preiskavo srca (ehokardiografijo) smo ugotovili dilatativno kardiomiopatijo z močno znižanim iztisnim deležem levega prekata in z razširitvijo levega prekata. Spremembe srčne funkcije in znaki popuščanja srca so se pri prikazanem bolniku izboljšale z vzdržnostjo od alkohola, s farmakološkim zdravljenjem popuščanja srca ter s pomočjo tiamina. Takšna reverzibilnost kardiovaskularnih sprememb je v klinični praksi redka in je možna le, če še ni prišlo do brazgotinjenja oz. morfološko ireverzibilnih sprememb miokarda.

---

## ABSTRACT

---

**KEY WORDS:** alcohol drinking, cardiomyopathy alcoholic, reverse remodeling

Long-term alcohol consumption is the leading cause of a nonischemic, dilated cardiomyopathy or alcoholic cardiomyopathy in western world. We presented a patient with heart failure after long term alcohol abuse. Echocardiography revealed dilatative cardiomyopathy with reduced ejection fraction and dilatation of left ventricle. Changes in ventricular function and symptoms of heart failure were reversible in our patient after the patient had stopped consuming alcohol and was treated with specific heart failure pharmacotherapy and thiamine. Such reverse remodelling of cardiovascular changes is rare in clinical practice and can be observed only if there is no fibrosis and irreversible changes in myocardial structure.

---

<sup>1</sup> Doc. dr. Mitja Letonja, dr. med., Interni oddelek, Splošna bolnišnica Ptuj, Potrčeva 23–25, 2250 Ptuj; mitja.letonja@mf.uni-lj.si

## UVOD

Alkoholno dilatativno kardiomiopatijo (AKMP) označuje razširitev (dilatacija) enega ali obeh prekatov, ki ji je pridružena sistolna in diastolna disfunkcija srca, obenem pa je izključena motnja v polnitvi prekatov in koronarna bolezen (1, 2). Klinični potek dilatativne kardiomiopatije (DKMP) je nepredvidljiv in je odvisen od številnih napovednih dejavnikov, med katerimi sta najpomembnejša funkcijski razred po NYHA (angl. *New York Heart Association*) in iztisni delež levega prekata (3–6). Prikazujem primer bolnika z AKMP, pri katerem je po letu dni prenehanja pitja alkoholnih pijač ob zdravljenju popuščanja srca ter tiaminu prišlo do izboljšanja simptomov popuščanja srca s funkcionalnega razreda NYHA IV v funkcionalni razred NYHA I do II. Prav tako se je normaliziral iztisni delež levega prekata ter premer prekata, ne glede na sprva prisotno razširitev prekata in močno znižan iztisni delež levega prekata.

## OPIS PRIMERA

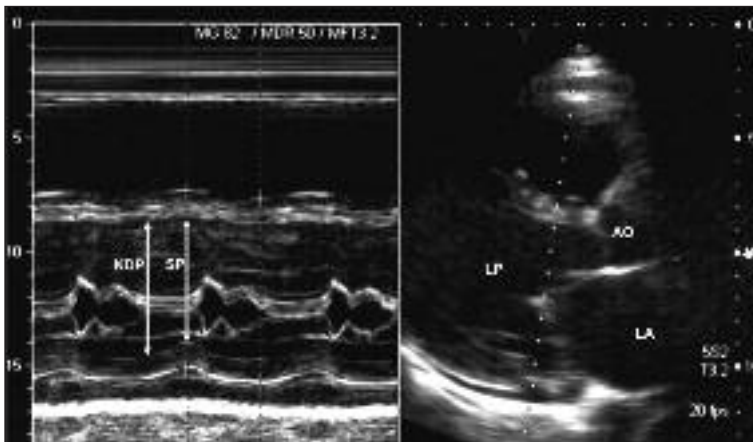
43-letni bolnik, ki se je štiri leta neredno zdravil zaradi povišanega krvnega tlaka, je osem mesecev pred sprejemom opazil postopno pešanje fizične zmogljivosti. Dober teden pred sprejemom so se pojavile blage otekline nog in dispneja med vsakodnevno aktivnostjo. Dispneja se je v zadnjih dnevih pred napotitvijo na bolnišnično zdravljenje stopnjevala, saj se je pojavila tudi v mirovanju in takrat je lahko spal le z dvignjenim vzglavjem. Ponoči se je zbujal zaradi težke sape, ki je trajala pol ure. Bolnik je zaradi hudih težav obiskal osebnega zdravnika, ki ga je z napotno diagnozo popuščanje srca in neurejena arterijska hipertenzija napotil na bolnišnično zdravljenje. Bolnik je nekadilec, anamnestični podatki o uživanju alkohola pa so bili sprva nezanesljivi. Ob sprejemu je bil tahikarden s frekvenco 110, tahipnoičen, RR 185/140 mmHg, s prekomerno polnimi vratnimi venami, z zastojnimi poki nad pljuči, srčna konica je bila pomaknjena v levo in navzdol, jetra so bila povečana s prisotnim hepatojugularnim ref-

luksom in prisotni so bili pretibialni edemi ter hladne okončine. Laboratorijske preiskave so razen blago povečanega povprečnega korpuskularnega volumna (MCV) eritrocitov prikazale normalen hemogram, normalne plazemske vrednosti dušikovih retentov in elektrolitov; blago patološke jetrne teste in teste strjevanja krvi (celokupni bilirubin 42  $\mu\text{mol/L}$ , direktni bilirubin 22  $\mu\text{mol/L}$ , serumska asparatna aminotransferaza – sAST 0,61  $\mu\text{kat/L}$ , serumska alanin aminotransferaza – sALT 0,47  $\mu\text{kat/L}$ , gama glutamil transferaza –  $\gamma\text{GT}$  1,14  $\mu\text{kat/L}$ , alkalna fosfataza 1,59  $\mu\text{kat/L}$ , INR 1,28); encimi srčno-mišičnega razpada niso bili povišani; proteinogram in imunoelektroforeza nista prikazali monoklonalnega zobca ali albuminoglobulinske inverzije; plazemska koncentracija N-konca predoblike možganskega natriuretičnega peptida – NTproBNP<sup>1</sup> je bila močno povišana 5382  $\mu\text{g/L}$ ; tirootropin – TSH je bil v mejah normale. Z reakcijo vezave komplementa (RVK) nismo prikazali povišanih titrov virusov Coxackie in Echo. Titri za lymsko boreliozo so bili negativni. EKG je pokazal sinusno tahikardijo, povečanje levega preddvora, odsotnost progresije R-zobcev V1–V4 in tranzicijsko cono v V6. Holter monitorizacija ni pokazala motenj srčnega ritma in pozni prekatni potenciali so bili negativni. Rentgenska slika pljuč in srca je prikazala difuzno povečano srce in intersticijski edem pljuč (slika 1). Z ultrazvočno preiskavo srca (ehokardiografijo) smo prikazali zmerno povečanje obeh preddvorov, povečan končni diastolni premer levega prekata (60 mm), zelo znižan iztisni delež levega prekata (14%), brez segmentnih motenj krčljivosti (slika 2). Diastolna funkcija je bila patološka s psevdonormalizacijskim vzorcem. Ehokardiografski kriteriji so govorili za povišan polnitveni pritisk levega prekata in tudi ocenjeni sistolni pritisk v desnem prekatu je bil povišan. Bolniku smo v bolnišnici postopoma uvedli terapijo za srčno popuščanje, tj. furosemid (diuretik), rami pril (zaviralec angiotenzin konvertaze ACE) 2  $\times$  5 mg, karvedilol (zaviralec receptorjev  $\beta$ ) 2  $\times$  12,5 mg in Aspirin 100. Z navedenim zdravljenjem je bolnik izgubil 8 kg teže. Odpuščen

<sup>1</sup> Z upoštevanjem starosti bolnika so koncentracije NTproBNP, kjer je prisotna srčna dispneja, pri mlajših od 50 let nad 450 pg/ml, v starosti od 50 do 75 let nad 900 pg/ml in pri starejših od 75 let nad 1800 pg/ml.



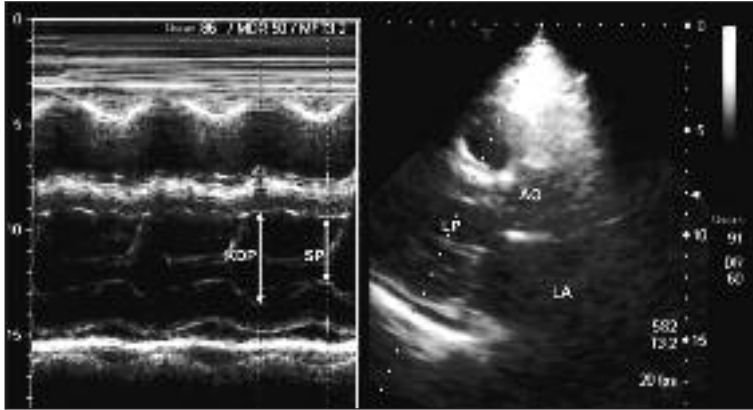
Slika 1. Radiogram pljuč in srca kaže hudo povečano srčno senco in intersticijski edem pljuč.



Slika 2. Ehokardiografija kaže povečan končni diastolni premer (KDP) levega prekata (60 mm) in povečan sistolni premer (SP) levega prekata (56 mm) ter hudo zmanjšan iztisni delež levega prekata (Teichholtz) = 14,6 %.

je bil v funkcionalnem razredu NYHA III brez znakov zastoja tekočine. Ambulantno smo k zdravljenju dodali candesartan (sartan), ki smo ga postopoma zvišali do 32 mg in furosemid postopno nadomestili s torasemidom. Bolnik je nato med spremljanjem v ambulanti povedal, da je predhodno najmanj 10 let užival večje količine alkohola, ki smo jih ocenili vsaj na 15 enot alkohola tedensko (ena enota alkohola je približno 10 do 15 gramov etanola, kar je prisotno v kozarcu vina ali 3 dL piva), kar pa je sedaj popolnoma opustil. Po letu dni vzdržnosti in zdravljenja srčnega popuščanja

je bil bolnik v funkcionalnem razredu NYHA I do II. Ehokardiogram po letu dni zdravljenja je odkrival normalizacijo končnega diastolnega premera levega prekata (44 mm) in iztisnega deleža levega prekata (60 %) ter izboljšanje diastolne funkcije v tip motene relaksacije (slika 3). Tudi rentgenska slika pljuč in srca je pokazala normalizacijo velikosti srca in odsotnost intersticijskega edema pljuč (slika 4). Med ambulantnim zdravljenjem smo opravili koronarografijo, ki ni pokazala patoloških sprememb na koronarnih arterijah.



Slika 3. Ehokardiografija kaže: normalen končni diastolni premer (KDP) levega prekata (43 mm) in normalen sistolni premer (SP) levega prekata (31 mm) ter normalen iztisni delež levega prekata (Teichholtz) = 55,6 %.



Slika 4. Radiogram pljuč in srca kaže le blago povečano srčno senco, medtem ko v pljučni cirkulaciji edem ni več prisoten.

## RAZPRAVA

Pri našem bolniku smo sprva z anamnezo ugotovili utrujenost in dispnejo ter paroksizmalno nočno dispnejo, kar so simptomi popuščanja srca. Dispneja med naporom je senzitivni simptom za srčno popuščanje, vendar zelo nespecifičen, medtem ko je paroksizmalna nočna dispneja zelo nesenzitivna, vendar je mnogo bolj specifična. Tahikardija in hladne okončine so znaki zmanjša-

nega minutnega volumna srca. Periferni edemi, prekomerno polne vratne vene in povečana jetra so značilni znaki sistemskega venskega zastoja (kongestije). Poki nad pljuči so pri bolniku posledica pljučnega zastoja, kar smo potrdili z rentgensko sliko pljuč in srca. Z rentgensko sliko smo tudi izključili patologijo parenhima pljuč ter bolezni plevre. Na osnovi tega bi diferencialno diagnostično pri znakih zastoja tekočine prišla v poštev še akutna ledvična odpoved, ki pa smo jo izključili

z odsotnostjo hematurije, proteinurije in oligurije in z normalnimi vrednostmi dušikovih retentov. Tudi pri cirozi jeter je prisoten zastoj, vendar je pogosto prisoten ikterus, znaki hemoragične diateze ter ascites, ki pa ga pri našem bolniku nismo opažali, in tudi proteinogram ni kazal albuminoglobulinske inverzije. Z anamnezo tudi nismo ugotavljali bolezni, ki so povezane z intestinalno izgubo beljakovin, in tudi v proteinogramu nismo zasledili hipoalbuminemije. Bolnik je imel patološki elektrokardiogram, kar je značilno za bolnike s srčnim popuščanjem, in ob povsem normalnem EKG je malo verjetno, da bi šlo za srčno popuščanje. V nadaljnji obravnavi smo določili plazemsko koncentracijo N-konca predoblike možganskega natriuretičnega peptida – NTpro-BNP, katerega močno povišana vrednost nam je potrdila srčni vzrok dispneje in izključila respiratorni vzrok dispneje (astmo, KOPB, bolezni parenhima pljuč in plevre). V klinični praksi imata koncentraciji možganskega natriuretičnega peptida (BNP) in NTpro-BNP mesto izključitvenih testov, s katerima pri bolnikih z dispnejo izključujemo v primarni zdravstveni oskrbi in v urgentnih oddelkih na sekundarni ravni pomembno srčno bolezen (7). Tudi ostali vzroki dispneje, kot so anemija, hipertiroza in hiperventilacijski sindrom, so bili izključeni z anamnezo in kliničnim pregledom ter laboratorijskimi preiskavami (Hb, TSH in plinsko analizo arterijske krvi). Ehokardiografija je metoda izbora za potrditev srčne disfunkcije. Z ehokardiografijo smo pri kazali povečanje srčnih votlin in zelo znižan iztisni delež levega prekata, kar so značilnosti dilatativne kardiomiopatije (1, 2). Z ehokardiografijo tudi ločimo dilatativno kardiomiopatijo (slika 2) od hipertrofične kardiomiopatije, ki jo označuje hipertrofija prekata in diastolna disfunkcija, in od restriktivne kardiomiopatije, za katero je značilna predvsem diastolna disfunkcija in povečanje predvorov. Po tem, ko smo ugotovili dilatativno kardiomiopatijo, je treba ugotoviti, kaj je vzrok zanjo. Koronarna bolezen in posledična ishemična kardiomiopatija kot najpogostejši vzrok DKMP je bila dokončno izključena s koronarografijo, vendar tudi spremembe v EKG niso bile značilne za ishemično bolezen srca (odsotnost patoloških zobcev Q). Prav tako z ehokardiografijo in ventrikulografijo nismo

opazovali segmentnih motenj krčljivosti prekata, ki so značilne za preboleli miokardni infarkt. Infekcijski vzrok DKMP smo izključili z anamnezo počasnega nastanka simptomov, odsotnostjo predhodnega infekcijskega obolenja in laboratorijskimi preiskavami (parametri akutne faze vnetja, proteinogram, reakcija vezave komplemента na kardiotropne viruse in negativni titri lymške boreliozе). Sistemske vezivnotkivne bolezni in endokrine disfunkcije so bile prav tako izključene z anamnezo in z laboratorijskimi preiskavami (ANA, ENA, anti-dsDNA, TSH in elektroliti). Podedovana DKMP je bila malo verjetna glede na reverzibilnost sprememb in odsotnost obolenja v družini. Po izključitvi prej navedenih vzrokov DKMP je ostal najverjetnejši vzrok nastanka DKMP zloraba alkohola. Za zlorabo alkohola so govorili številni laboratorijski parametri (povišan MCV, povišana  $\gamma$ GT, povišan bilirubin, podaljšan INR). Med zdravljenjem je bolnik priznal zlorabo alkohola in s tem potrdil vzrok kardiomiopatije. Znano je, da je AKMP vzrok za najmanj tretjino primerov DKMP ter je hkrati glavni vzrok neishemične DKMP v zahodnem svetu (8). Z biopsijo endomiokarda le v 10% odkrijemo specifičnega povzročitelja pri posameznem bolniku, zaradi tega je ponavadi rutinsko ne uporabljamo (9). O nujnosti morebitnih invazivnih kardioloških preiskav (koronarografije, biopsije endomiokarda) odloča hitrost nastanka simptomov, potek obolenja oziroma izboljšanje ali poslabšanje klinične slike po zdravljenju ter verjetna etiologija DKMP.

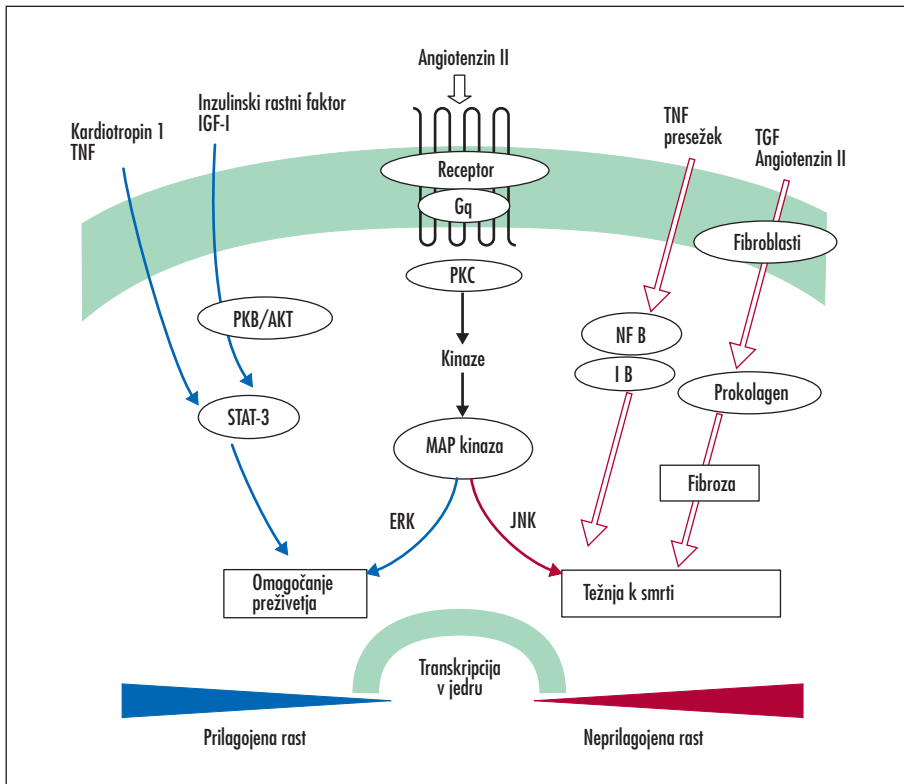
Smatra se, da je mehanizem remodelacije prekata, ki je prisoten pri AKMP, po miokardnem infarktu, pri tlačni in volumski obremenitvi prekata ter pri vnetnih boleznih srčne mišice, podoben. V remodelacijo prekata so vpleteni tako miociti kot intersticijski fibroblasti. Temeljna hipoteza predpostavlja, da glede na naravo stimulusa miocit preživi in ugodno hipertrofira ali pa zapade v apoptozo, ki dovede do celične smrti in razširitve prekata ter srčnega popuščanja. Še vedno niso natančno znani vsi mehanizmi, ki so vpleteni v remodelacijo prekata, vendar predstavlja enega izmed pomembnejših mehanizmov. Po poškodbi miokarda se poviša tako lokalna kot sistemska koncentracija noradrenalina, angiotenzina II in endotelina. Angiotenzin II

po vezavi na receptor aktivira protein G v protein Gq in potem  $\epsilon$  izoformo proteinske kinaze C, ki aktivira mitogen aktivirano proteinsko (MAP) kinazo. Nekateri deli MAP-kinaze omogočajo signalno pot, ki vodi v preživetje miocita, medtem ko drugi deli stimulirajo apoptozo in zmanjšajo preživetje celic. Povečana apoptoza lahko neposredno povzroči tudi disfunkcijo kontraktilnih proteinov. Druga signalna pot vodi v fibrozo zaradi aktivacije angiotenzina II in aldosterona preko transformirajočega rastnega dejavnika  $\beta$ . Tudi citokini kot dejavnik tumorske nekroze (TNF)  $\alpha$  imajo dvosmerne učinke, saj so v nizkih koncentracijah zaščitni, v visokih pa vodi do apoptoze (10, 11). Prav tako je znana signalna pot, ki vodi v preživetje miocita z aktivacijo inzulinu podobnega rastnega dejavnika (IGF) I, ki aktivira rast stimulirajoči encim proteinsko kinazo B (PKB) (slika 5). Pri

remodelaciji prekata imajo pomembno vlogo tudi metaloproteinaze in oksidativni stres (12).

Najpomembnejši sprožilni dejavnik v nastanku AKMP je trajanje in količina zaužitega alkohola (13, 14). Pomemben dejavnik pri nastanku AKMP je tudi prehrana, saj so nekateri izmed prvih zapisov AKMP opisani prav pri bolnikih z okrnjeno prehrano, pri čemer je ključno pomanjkanje tiamina, ki se porablja v razgradnji alkohola (15, 16). V nastanek AKMP so vpleteni tudi genetski dejavniki, saj le tretjina alkoholikov razvije AKMP. Zaenkrat je znano, da je genotip delecija/delecija (DD) polimorfizma angiotenzinske konvertaze povezan z nastankom AKMP (17). Znano je, da ženske razvijejo AKMP pri manjšem odmerku zaužitega alkohola (8).

Sposobnost srca, ki popušča, da vsaj delno izboljša funkcijo, je bila ugotovljena na živalskih modelih DKMP, ki so jo povzročili



Slika 5. Poti, ki pretežno vodijo v preživetje miocita, so na levi strani slike, poti na desni strani slike pa vodijo v smrt celice z apoptozo in s fibrozo. MAP-kinaza – mitogen aktivirana proteinska kinaza, TNF – dejavnik tumorske nekroze  $\alpha$ , IGF-I – inzulinu podoben rastni dejavnik, PKB – proteinska kinaza B.

s tahikardijo. Spremembe hemodinamske, nevrohormonalne in presnovne funkcije miocitov so se povrnile v prvotno stanje nekaj tednov po prenehanju električne stimulacije srca (18, 19). Prvi je reverzibilnost AKMP opisal Walshe že leta 1873. Opisal je dva bolnika, pri katerih je le s prenehanjem pitja alkohola izzvenelo akutno srčno popuščanje. Normalizacija iztisnega deleža levega prekata in zmanjšanje končnega diastolnega premera prekata pol leta po prenehanju uživanja alkohola je v literaturi sicer opisana, vendar pa je reverzibilnost sprememb, kot so opisane pri našem bolniku, v klinični praksi zelo redka (20). Menimo, da je imelo na reverzibilnost remodelacije miokarda najpomembnejši vpliv prenehanje zlorabe alkohola in zmanj-

šanje nevrohormonalne aktivacije, ki smo jo dosegli z uvedbo zaviralca ACE, sartana in zaviralca receptorjev  $\beta$ . Pri večini bolnikov ne pride do izboljšanja ne glede na vzdržnost od alkohola in zdravljenje srčnega popuščanja in mnenje je, da postanejo spremembe v poteku bolezni od določene točke dalje nepovratne (ireverzibilne) zaradi brazgotinjenja in strukturnih sprememb miokarda (10–12).

## ZAKLJUČEK

Potek AKMP je nepredvidljiv, vendar z vzdržnostjo od alkohola in z zdravljenjem srčnega popuščanja dosežemo izboljšanje prognoze AKMP tako zaradi popuščanja srca kot nenadne smrti.

## LITERATURA

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2008; 29: 270–6.
2. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organisation/International Society and Federation of Cardiology Task Force on definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation.* 1996; 93: 841–2.
3. Cohn JN. Prognostic factors in heart failure: poverty amidst a wealth of variables. *J Am Coll Cardiol.* 1989; 14: 571–2.
4. Diaz RA, Obasohan A, Oakley CM. Predictors of outcome in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J.* 1987; 58: 393–9.
5. Boffetta P, Garfinkel L. Alcohol drinking and mortality among men enrolled in a American Cancer Society Prospective Study. *Epidemiology.* 1990; 1: 342–8.
6. Wannamethee G, Shaper A. Alcohol and sudden cardiac death. *Br Heart J.* 1992; 68: 443–8.
7. Keber I, Lainščak M, Medvešček NR, et al. Smernice za diagnostiko in zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja. *Slov Kardiol.* 2007; Suppl 1: 3–26.
8. Urbano-Marquez A, Estruch R, Fernandes-Sola J, et al. The greater risk of alcoholic cardiomyopathy and myopathy in women compared with men. *JAMA.* 1995; 274: 149–54.
9. Arbustini E, Gavazzi A, Dal Bello B, et al. Ten-year experience with endomyocardial biopsy in myocarditis presenting with congestive heart failure: Frequency, pathologic characteristics, treatment and follow-up. *G Ital Cardiol.* 1997; 27: 209–23.
10. Davis RD, Erlich JH. Cardiac tissue factor: roles in physiology and fibrosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008; 35: 342–8.
11. Jing L, Li WM, Zhou LJ, et al. Expression of renin-angiotensin system and peroxisome proliferator-activated receptors in alcoholic cardiomyopathy. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008; 32: 1999–2007.
12. Opie LH, Commerford PJ, Gersh B, et al. Controversies in ventricular remodeling. *Lancet.* 2006; 367: 356–67.
13. Teragaki M, Takeuchi K, Takeda T. Clinical and history features of alcohol drinkers with congestive heart failure. *Am Heart J.* 1993; 125: 808–17.
14. Letonja M, Petrovič D. Complete atrioventricular block induced by alcohol abuse. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003; 26: 2192–3.
15. Preedy VR, Atkinson LM, Richardson PJ, et al. Mechanisms of ethanol-induced cardiac damage. *Br Heart J.* 1993; 69: 197–200.
16. Aalsmeer WC, Wenckebach KF. The heart and circulatory system in beriberi. *Am Heart J.* 1929; 4: 630.
17. Fernandez-Sola J, Nicolas JM, Oriola J, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with vulnerability to alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med.* 2002; 137: 321–6.

18. Howard RJ, Stopps TP, Moe GW, et al. Recovery from heart failure: structural and functional analysis in a canine model. *Can J Physiol Pharmacol.* 1988; 66: 1505–12.
19. Qanud K, Mamdani M, Pepe M, et al. Reverse changes in cardiac substrate oxidation in dogs recovering from heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 295: 2098–105.
20. Masani F, Kato H, Sasagawa Y. An echocardiographic study of alcoholic cardiomyopathy after total abstinence. *J Cardiol.* 1990; 20: 627–34.

Prispelo 1. 7. 2009