

ARYTMOGENNÍ KARDIOMYOPATIE PRAVÉ KOMORY BOXERŮ

THE BOXER DOG'S ARRHYTHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR CARDIOMYOPATHY

ROMAN KVAPIL

Veterinární klinika Praha

SOUHRN

Arytmogenní kardiomyopatie pravé komory boxerů (AKPKB) je jedno z onemocnění, které se sleduje v chovu tohoto plemene. AKPKB patří mezi primární kardiomyopatie s genetickou příčinou. Onemocnění je podobné jako u lidí. Jde o onemocnění s výskytem klinických projevů v dospělosti. Popsány jsou tři formy onemocnění: skrytá, zjevná a forma s dysfunkcí myokardu. Diagnostika je založena na rodinné anamnéze, výskytu komorových arytmií, anamnéze synkopy nebo intolerance zátěže. Byl vyvinut genetický test. Terapie se provádí na základě zjištěné formy onemocnění. U mnohých boxerů s tímto onemocněním hrozí riziko náhlé srdeční smrti. *Klíčová slova:* arytmogenní kardiomyopatie pravé komory, boxer, holterovské EKG, komorové předčasné komplexy

SUMMARY

The Boxer dog's arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) is one of the diseases that are monitored in breeding program of this race. ARVC is one of primary cardiomyopathies of genetic etiology. The disease is similar to the one in humans. Clinical symptoms manifest only in adult animals. Three forms of this disease are classified: concealed, overt and the form with myocardial dysfunction. The diagnostics is based on family anamnesis, ventricular arrhythmia incidence, anamnesis of syncope or stress intolerance. A genetic test was developed. The therapy is based on the detected form of the disease. There is a risk of sudden cardiac death in many Boxers suffered from this disease.

Key words: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, Boxer, Holter ECG, premature ventricular complex

Úvod

U boxerů se vyskytují tři onemocnění srdce, která jsou sledována v chovech tohoto plemene. Tato onemocnění jsou subaortální a pulmonální stenóza, dilatační kardiomyopatie a onemocnění arytmogenní kardiomyopatie pravé srdeční komory boxerů (AKPKB). AKPKB je také mnohdy nazývána kardiomyopatií boxerů. (Broschk, 2005; Jenni, 2009; Meuers, 2004). AKPKB je známá pod zkratkou ARVC z anglického Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. U subaortální a pulmonální stenózy není dědičnost známá a uvažuje se o polygenní dědičnosti. Dilatační kardiomyopatie má neznámou genetickou etiologii stejně jako u jiných plemen. AKPKB je děděna jako autosomálně dominantní onemocnění s neúplnou penetrancí.

Onemocnění myokardu u boxerů popsal jako první Dr. Neil Harpster na počátku 80. let minulého století. Při pečlivém zkoumání se přišlo na to, že kardiomyopatie boxerů se podobá onemocnění myokardu u lidí – tzv. arytmogenní kardiomyopatii pravé srdeční komory (AKPK). Podobu je v klinické presentaci, patologickém nálezu a pravděpodobné etiologii. AKPK u lidí je dědičné onemocnění srdečního svalu charakterizované infiltrací stěny pravé srdeční komory tukovou a fibrózně-tukovou tkání. Na EKG je patrná komorová tachykardie a arytmie. Postižení jedinci mají riziko náhlé srdeční smrti. (Meuers, 2004).

Zařazení mezi kardiomyopatie vychází z definice kardiomyopatie, kterou vydala American Heart Associa-

tion v roce 2006. „Kardiomyopatie je heterogenní skupina onemocnění myokardu, která jsou spojena s mechanickou a/nebo elektrickou dysfunkcí. Obvykle vykazují neadekvátní komorovou hypertrofii nebo dilataci a vznikají v důsledku řady příčin, které jsou často genetické. Kardiomyopatie se mohou manifestovat pouze v srdci, nebo jsou součástí celkového onemocnění, často vedou ke kardiiovaskulární smrti nebo progresivnímu selhání srdce.“ Arytmogenní kardiomyopatie pravé komory patří mezi primární kardiomyopatie (postihuje přímo srdeční sval) s genetickou příčinou vzniku (viz Tab. 1). (Kvapil, 2008)

Tabulka 1: Proteiny a geny způsobující AKPK u lidí

Protein	Gen
Ryanodinový receptor typu 2	RYR2
Laminin receptor	Lamr1
LBD3 (Cypher/ZASP)	Lbd3
Desmoplakin	Dsp
Plakophilin 2	Pkp2
Desmocollin 2	Dsc2
Junkční plakoglobin	Jup
Plakoglobin	
Desmoglein 2	DSG2
Transmembránový protein 43	TMEM43

Patologické změny

Při patologickém vyšetření srdce boxerů s AKPK byla zjištěna dilatace pravé srdeční komory u 35 % psů (8 z 23). Histopatologické změny byly nalezeny u všech psů a byly velmi podobné těm u lidí s AKPK. Nejčastěji byla zjištěna náhrada kardiomyocytů pravé srdeční komory adipózní nebo fibrózní tkání. Na základě tohoto můžeme rozlišit dvě formy: tukovou formu (15 boxerů, 65 %) a fibrózně-tukovou (8 boxerů, 35 %). U 48 % (11) psů byly stejné léze nalezeny i ve stěně levé srdeční komory a u 35 % boxerů (8) byly postiženy stěny levé a pravé předsíně. Myokarditis charakterizovaná lymfocytárními fokálními nebo multifokálními infiltráty byla zjištěna v pravé srdeční komoře u 61 % boxerů (14). U 70 % psů (16) postihla nehnisavá myokarditis stěnu levé srdeční komory. Apoptóza myokardocytů byla zjištěna u 39 % psů (9). Myokarditis a fibrózně-tukové postižení myokardu byly charakteristické u boxerů s AKPK, kteří uhynuli náhle. (Basso, 2004)

Klinický obraz

Jde o onemocnění s výskytem klinických projevů v dospělosti. U některých jedinců se mohou změny na holterovském EKG a klinické příznaky objevit teprve až v šesti letech.

Postižení jedinci mohou náhle uhynout v důsledku letální komorové arytmie, nebo se mohou rozvinout příznaky kongestivního selhání srdce v důsledku systolické dysfunkce, nebo mohou prožít život asymptomaticky. Onemocnění primárně postihuje elektrofyziologické vlastnosti myokardu.

Popsány jsou tři formy onemocnění skrytá, zjevná a forma s dysfunkcí myokardu. Skrytá forma je charakterizována asymptomatickými psy s občasnými komorovými předčasnými komplexy (KPK). Zjevná forma je charakterizována psy s tachyarytmiemi a synkopou nebo netolerancí zátěže. Nejméně často diagnostikovanou formou je třetí forma, která je spojena s diastolickou dysfunkcí myokardu a někdy s příznaky kongestivního selhání srdce. (Meuers, 2004)

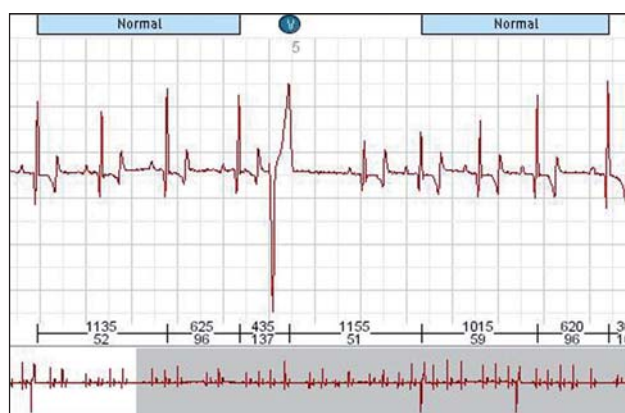
Ze souboru 239 psů bylo u 23 boxerů diagnostikováno AKPKB. Arytmie komorového původu zaznamenané na 24hodinovém holterovském EKG byly předčasné komorové komplexy u 19 psů (83 %) a komorová tachykardie u 11 psů (48 %). Klinicky u 12 boxerů (52 %) byla zaznamenána synkopa. Z těchto 23 boxerů 3 (13 %) byli utraceni z důvodu závažného a na léky rezistentního selhání srdce, 9 boxerů (39 %) uhynulo náhle a 11 boxerů (48 %) uhynulo nebo byli utraceni z jiných důvodů. (Basso, 2004)

Diagnostika

Diagnostika je založena na výskytu kombinace faktorů. Těmito faktory jsou rodinná anamnéza, výskyt komorových arytmií, anamnéza synkopy nebo netolerance zátěže a postmortální nález fibrózní a tukové infiltrace v myokardu. V roce 2007 veterinární kardioložka Meuers z Washington State University popsala gen, který způsobuje AKPK u boxerů, a vyvinula test detekující zmutovaný gen. Je však nutné provést další práce, které ověří, zda tato mutace je jedinou, která způsobuje AKPK u boxerů, nebo neexistují-li další mutace způsobující toto onemoc-



Obr. 1: Boxer v návleku pro měření holterovského EKG.



Obr. 2: Předčasný komorový komplex na holterovském EKG u boxera s pozitivním genetickým testem na AKPK.

nění. (Meuers, 2009) Výše uvedený genetický test je možné si objednat na internetových stránkách Washingtonské státní university – <http://www.vetmed.wsu.edu/deptsVC-GL/Boxer/index.aspx>.

Klinické vyšetření

Většina psů má normální klinický náález. U některých jedinců můžeme auskultací detekovat pulzový deficit. Srdeční šelest, nejčastěji slyšitelný levý apikální šelest, může vypovídat o dysfunkci myokardu. Při posouzení srdečního šelestu u boxerů však musíme být opatrní, protože mnoho dospělých boxerů má šelest auskultovaný nad levou srdeční bází, který může být fyziologický nebo v některých případech spojený se subvalvulární nebo valvulární aortální stenózou. (Jenni, 2009)

Elektrokardiografie

Postižení psi mohou mít zvýšenou komorovou ektopii, která však může být intermitentní. Výskyt KPK naznačuje onemocnění. Normální EKG však nevylučuje diagnózu AKPKB, protože arytmie má intermitentní charakter. Zjistíme-li auskultačně arytmiu a objeví se klinické příznaky (synkopa, intolerance zátěže, rodinná anamnéza onemocnění), je indikováno 24hodinové EKG (holterov-

Tabulka 2: Hodnocení screeningového Holter EKG vyšetření u boxerů (Meuers, 2004)

Hodnocení	Nález na holterovském EKG	Doporučení
Normální	0-20 KPK/24 hod	
Přechodné	20-100 KPK/ 24 hod	
Podezřelé	100-300 KPK/24 hod	Na 1 rok vyřazení z chovu a opakování holterovského EKG vyšetření
Pravděpodobně postižený	100-300 KPK/24 hod se zvýšenou komplexitou 300-1000 KPK/24 hod	
Postižený	Více než 1000 KPK/24 hod	Terapie

ské vyšetření). Doporučováno bylo vyšetření psů starších 3 let, které by se mělo každoročně opakovat. (Meuers, 2004)

Časová variabilita výskytu komorové arytmie během dne byla popsána u 162 boxerů s AKPKB. Celkem bylo srovnáno 1181 záznamů Holterovského EKG z období 1997 až 2004. Pravděpodobnost výskytu KPK u boxerů byla relativně konstantní během dne, ačkoliv mírně vyšší byla v době od 8 do 12 hodin a od 16 do 20 hodin. (Scansen, 2009)

Holterovské EKG vyšetření

Toto vyšetření je důležitou součástí diagnostiky, screeningu a kontroly terapie AKPKB. Holterovské EKG vyšetření umožňuje lepší zhodnocení frekvence a komplexity arytmie a je důležitou součástí pro monitoring terapie. Předčasné komorové extrasystoly se vyskytují i u zdravých psů. Při posouzení více než 300 asymptomatických dospělých boxerů se zjistilo, že 75 % populace má méně než 75 KPK za 24 hodin. Proto zjištění více než 100 KPK během 24 hodin u dospělého boxera poukazuje silně na diagnózu AKPK, zvláště při výskytu komplexity arytmie (kuplety, tripletty, bigeminy nebo ventrikulární tachykardie). (Meuers, 2005)

V některých případech může však být nález na holterovském vyšetření negativní a přesto na základě klinických příznaků existuje podezření na AKPKB. Toto je dáno variabilitou výskytu arytmií ze dne na den u postižených psů. Neléčení boxeri s AKPK mají více než 83% variabilitu počtu KPK z jednoho dne na druhý den. (Meuers, 2004)

Echokardiografie

Ačkoliv AKPKB je onemocnění myokardu, většina změn myokardu jsou abnormality zaznamenané až při histologickém vyšetření. Proto většina postižených psů má normální echokardiogram. V některých případech můžeme zaznamenat zvětšení pravé srdeční komory a někdy dysfunkci pravé srdeční komory.

Vyšetření troponinu a natriuretického peptidu

Boxeri s AKPK mají signifikantně zvýšenou sérovou koncentraci srdečního troponinu I (cardiac troponin I cTnI). Také byla nalezena korelace mezi hladinou cTnI a počtem KPK/24 hodin. (Baumwart, 2007)

Nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v koncentraci mozkového natriuretického peptidu (BNP – brain natriuretic peptide) mezi boxery s AKPK a zdravými boxery. BNP není indikátor AKPK u boxerů. (Baumwart, 2005)

Screening

Zavedením genetického testu je screening jednoduchý, avšak nesmíme zapomenout, že se přesně neví, zda příčinou AKPK u boxerů je jen jedna mutace. Holterovské EKG vyšetření tedy dále zůstává vyšetřovací metodou používanou v screeningu AKPK u boxerů. AKPKB je onemocnění s výskytem klinických příznaků v dospělosti a stupeň komorové ektopie se zvyšuje s věkem. Proto jedno holterovské EKG vyšetření provedené v mladém věku psa nemusí odhalit postižené zvíře. Doporučuje se proto každoroční holterovské EKG vyšetření. Neexistuje striktní vztah mezi rozvojem symptomů a počtem KPK. I když synkopa těchto pacientů bývá spojena s větším počtem KPK a větším stupněm komplexity. Navrženo bylo následující screeningové vyhodnocení holterovského EKG u boxerů (viz. Tab. 2). (Meuers, 2004)

Terapie

Terapie postižených psů obvykle sestává pouze z podávání antiarytmik, protože většina nemocných psů nemá systolickou dysfunkci. Po zahájení terapie antiarytmiky by mělo být za 2 až 3 týdny provedeno opětovné holterovské EKG vyšetření. Za pozitivní odpověď na terapii se bere 80% redukce počtu KPK, jakož i redukce komplexity arytmií. (Meuers, 2004)

Asymptomatictí boxeri

Není doposud dobře známé, kdy začít s terapií u asymptomatických boxerů. Někteří boxeri uhynou z důvodu arytmií před tím, než se u nich projeví klinické příznaky. Riziková z hlediska náhlé smrti u lidí je setrvalá komorová tachykardie (delší než 30 sekund). Také KPK, která vznikne v časně diastole, R na T fenomén, je nebezpečná. Proto se doporučuje terapii zahájit u pacientů, kteří mají více jak 1000 KPK /24 hodin, epizody ventrikulární tachykardie nebo evidenci R na T fenoménu. (Meuers, 2004)

Boxeri se synkopou a intolerancí zátěže

Ideální stav je zahájit terapii až po holterovském EKG vyšetření. Ke snížení počtu KPK a komplexity arytmií došlo u dvou popsaných protokolů. První zahrnuje podávání sotalolu (1,5–2,0 mg/kg po 12 hodinách). Druhým je podávání kombinace mexiletinu (5–8 mg/kg po 8 hodinách) a atenololu (12,5 mg pro toto po 12 hodinách). (Mexiletin však není na trhu v České republice – poznámka autora.)

Boxeři s dilatací komor a systolickou dysfunkcí

V těchto případech se doporučuje stejná terapie jako u dilatační kardiomyopatie.

Jako vhodná doplňková terapie se jeví podávání rybího tuku. Zjistilo se, že jeho podávání po dobu 6 týdnů boxerům s AKPKB redukuje arytmiu. Nutné je však ještě stanovit optimální dávku a dobu podávání rybího tuku. (Smith, 2007) Rybí olej může být podáván v dávce 40 mg/kg EPA (kyselina eicosapentaenová) a 25 mg/kg DHA (kyselina dodecahexaenová). (Meuers, 2005)

Prognóza

Psi s AKPKB mají vždy riziko náhlé srdeční smrti. Mnoho nemocných psů žije bez terapie celý život, také medikovaní psi mohou prožít celý život bez symptomů. U malého procenta psů se rozvinou příznaky chronického selhání srdce, které je spojené s dilatací komor a systolickou dysfunkcí

Závěr

Arytmogenní kardiomyopatie pravé komory boxerů (AKPKB) je jedním z onemocnění srdce, která se vyskytují u tohoto plemene. Onemocnění se dědí autosomálně dominantně s neúplnou penetrancí. Vyvinutý genetický test pomáhá odhalit postižené jedince a může sloužit jako kritérium pro selekci v chovu boxerů. Diagnostika AKPKB je založena na rodinné anamnéze, výskytu komorových arytmií, anamnéze synkopy, netoleranci zátěže a na typickém histopatologickém nálezu.

Otázkou zůstávají mutace jiných genů způsobující AKPKB. Proto holterovské vyšetření zůstává vyšetřením, které odhalí jedince postižené AKPKB. Toto vyšetření také dovoluje zhodnotit úspěšnost antiarytmické terapie.

MVDr. Roman Kvapil

Veterinární klinika

Kolmá 12/686

190 00 Praha 9

e-mail: kvapa.rom@seznam.cz

Literatura

Basso C et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Causing Sudden Cardiac Death in Boxer Dogs: A New Animal Model of Human Disease. *Circulation* 2004;109:1180-1185

Baumwart RD et al. Assessment of plasma brain natriuretic peptide concentration in Boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Vet Res*, 2005;66(12):2086-9

Baumwart RD et al. Evaluation of serum cardiac troponin I concentration in Boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Vet Res*. 2007;68(5):524-8

Broschek C et al. Dilated cardiomyopathy (DCM) in dogs-pathological, clinical, diagnosis and genetic aspects. *Dtsch Tierarztl Wochenschr*. 2005;112(10):380-5

Corrado D et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: Clinical Impact of Molecular Genetic Studies. *Circulation* 2006;113:1634-1637

Jenni S et al. Use of auscultation and Doppler echocardiography in Boxer puppies to predict development of subaortic or pulmonary stenosis. *J Vet Intern Med*.2009;23(1):81-6

Kvapil R. Kardiomyopatie a genetika – review. *Veterinářství* 2008;58:438-447.

Meuers KM. Boxer dog cardiomyopathy: an update. *Vet Clin Small Anim* 34(2004), 1235-1244

Meuers KM. Right ventricular arrhythmic cardiomyopathy: An update on Boxer cardiomyopathy. *The North American Veterinary Conference – 2005 Proceedings*, 122-123

Meuers KM et al. Genome-wide Association identifies a Mutation for Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in the Boxer dog. *ACVIM Forum*, 2009, Abstract, *J Vet Intern Med* 23:687-688

Scansen BA et al. Temporal variability of ventricular arrhythmias in Boxer dogs with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Vet Intern Med*, 2009; 23(5):1020-4

Smith C et al. Omega-3 fatty acids in Boxer dogs with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2007;21:256-273