

# Srdeční amyloidóza – kazuistika

František Kováčik, Miloš Táborský, Martin Hutýra, Ondřej Moravec, Jan Přechek

I. interní klinika – kardiologická, Fakultní nemocnice Olomouc

Kazuistika popisuje kardiální symptomatologii jako dominantní příznak v klinickém obraze nově diagnostikované systémové AL amyloidózy. Definitivní diagnóza byla potvrzena histologicky po předchozí endomyokardiální biopsii. Následně byla zahájena systémová chemoterapie, jako základ léčby systémové AL amyloidózy.

**Klíčová slova:** srdeční amyloidóza, srdeční symptomy, léčba systémové AL amyloidózy.

## Cardiac amyloidosis: a case report

This case report describes cardiac symptoms as a dominating feature in the clinical picture of newly diagnosed systemic AL amyloidosis. The definitive diagnosis was confirmed microscopically following endomyocardial biopsy. Subsequently, systemic chemotherapy was initiated as the basic treatment for systemic AL amyloidosis.

**Key words:** cardiac amyloidosis, cardiac symptoms, treatment for systemic AL amyloidosis.

## Úvod

Amyloidóza je systémové onemocnění způsobené metabolickou poruchou degradace bílkovin s následnou excesivní tkáňovou kumulací amyloidu – nerozpustné bílkoviny. Depozita amyloidu se pak ukládají do mezibuněčného prostoru různých tkání, které následně poškozují. Postižený může být prakticky jakýkoliv orgán v těle. Příčina tvorby amyloidu a jeho ukládání ve tkáních není jednoznačně vysvětlená. Roční výskyt amyloidózy se udává osm až deset případů na 1 milion obyvatel.

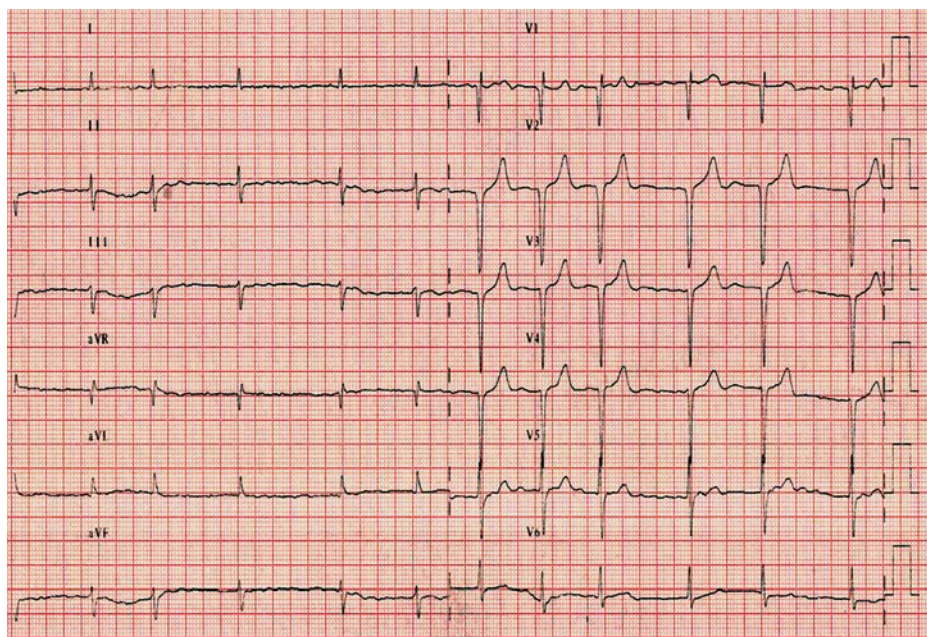
Amyloidóza může být primární (AL), sekundární (AA), familiární, senilní, nebo sdružená s dialýzou u chronicky dialyzovaných nemocných (1). Primární forma (AL forma) je způsobená nadměrnou tvorbou lehkých řetězců imunoglobulinů, zpravidla při mnohočetném myelomu, a nejčastěji postihuje srdce, cévy a slezinu.

Základem diagnostiky je echokardiografické vyšetření, laboratorní vyšetření séra, tkáňová biopsie, srdeční katetrizace, vyšetření magnetickou rezonancí s pozdním syčením myokardu (fenomén delayed enhancement) a genetické vyšetření.

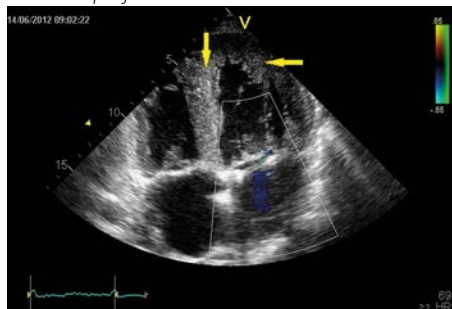
Prognóza AL amyloidózy závisí na počtu a závažnosti postižení orgánů, srdeční amyloidóza má nejhorší prognózu s mediánem přežití u neléčeného pacienta okolo 6 měsíců

od počátku příznaků městnavého srdečního selhání (2). Smrt zpravidla nastává v důsledku progresivního srdečního selhání nebo mechanizmem náhlé srdeční smrti způsobené maligní

**Obr. 1.** Fibrilace síní s přiměřenou komorovou odpovědí, starší změny po proběhlém infarktu myokardu v minulosti



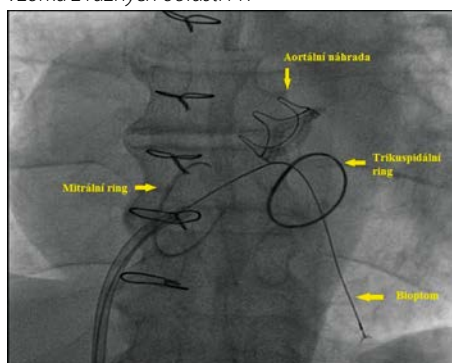
**Obr. 2.** Jemná zrnitost myokardu – apikální čtyřdutinová projekce



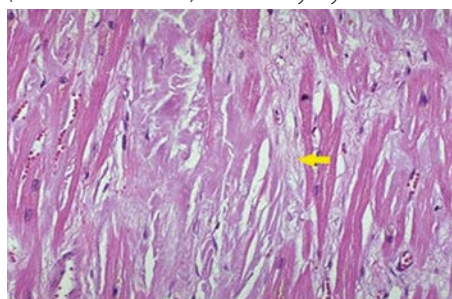
**Obr. 3.** Koncentrická symetrická hypertrofie levé komory – parasternální projekce na dlouhou osu levé komory



**Obr. 4.** Endomyokardiální biopsie: cestou v femoralis, dx. zaveden biopom COOK (přes trikuspidální ring) do pravé komory srdeční (PK) s odběrem 5 vzorků z různých oblastí PK



**Obr. 5.** Histologický průkaz depozit amyloidu (světle růžová barva) mezi vlákny myokardu



srdeční tachyarytmií, komorovou asystolií nebo elektromechanickou disociací (3).

Efektivita léčby je závislá na včasném stanovení diagnózy. Závažné orgánové postižení zneumožňuje agresivní léčebný postup. Základem léčby je konvenční systémová chemoterapie, pacienti s primární systémovou amyloidózou

jsou léčeni stejně jako u mnohočetného myelomu. Účinnou alternativou léčby pro určitou skupinu nemocných s AL amyloidózou (postižení jednoho, maximálně 2 orgánů, nesmí být klinicky závažné poškození srdce a ledvin) je vysokodávkovaná chemoterapie s následnou autologní transplantací kmenových buněk (4).

## Popis případu

70letý nemocný s bohatou kardiologickou anamnézou (v minulosti po prodělaném akutním infarktu myokardu, po náhradě aortální chlopně pro degenerativní aortální stenózu, plastice mitrální a trikuspidální chlopně), opakovaně hospitalizovaný ve spádové nemocnici pro recidivující srdeční selhání s městnáním v malém i velkém oběhu s poklesem ejekční frakce levé komory srdeční na 30 % z ne zcela jasných příčin.

Na vstupním EKG byla zaznamenána fibrilace síní s komorovou frekvencí 80–100/min., obraz jizvy na přední stěně, ve srovnání s předchozími křivkami bez známek čerstvých ischemických změn (obrázek 1).

V rámci komplexního vyšetření byla doplněna koronarografie s nálezem nevýznamného postižení věnitých tepen, které nevysvětlovalo příčinu opakovaných akutních dekompenzací recidivující srdeční selhání. Při echokardiografickém vyšetření byla diagnostikována jemná zrnitost myokardu, lehká dilatace levé komory (LK) s difúzní hypokontraktilitou a dále restriktivní typ plnění levé komory (obrázky 2, 3).

Vzhledem k charakteru postižení myokardu bylo diferenciatně diagnosticky zvažováno střadavé onemocnění myokardu a bylo vysloveno podezření na srdeční amyloidózu. Vyšetření magnetickou rezonancí srdce nebylo pro ne zcela adekvátní spolupráci pacienta provedeno. V séru byly prokázány vysoce patologické hladiny volných lehkých řetězců kappa – 906 mg/l, lambda – 16,51 mg/l s patologickým K/L indexem. Dále byla provedena rektální a bukalní biopsie, které amyloidózu jednoznačně neprokázaly a tedy další posun v diferenciatní diagnostice nepřinesly. Proto bylo přistoupeno k endomyokardiální biopsii, v rámci které bylo odebráno celkem 5 vzorků z různých oblastí pravé komory srdeční (PK) – baze, hrot, výtokový trakt (obrázek 4). Histologicky byla ve všech odebraných vzorcích jednoznačně potvrzena srdeční amyloidóza (obrázek 5).

Při vstupní hodnotě srdečního troponinu T (1,5 µg/L), N terminální frakce natriuretického

peptidu NT-pro BNP (nad 30 000 ng/L) a průkazu infiltrativního postižení myokardu amyloidem coby významných prediktivních faktorů přežití, byla prognóza krajně nepříznivá. Farmakologicky byla zlepšena kontrola tepové frekvence permanentní fibrilace síní a optimalizována medikamentózní léčba srdečního selhání až do maxima tolerance ze strany pacienta. Dále bylo pokračováno v perorální antikoagulační terapii Warfarinem. Po stabilizaci vstupně akutně dekompenzovaného chronického srdečního selhání byla následně zahájena systémová chemoterapie. Vzhledem k preexistující renální insuficienci byla zvolena chemoterapie režimem VD (Velcade + Dexamethason) s redukcí dávky dexamethasonu (Velcade 2,8 mg i.v. 1., 8. a 15. den, Dexamethason 20 mg tbl. 1x týdně). První cyklus chemoterapie nemocný snášel dobře, následující cyklus dokončil ambulantně. Kontrolní echokardiografie neprokázala zhoršení ejekční frakce levé komory srdeční. V průběhu podávání 3. cyklu došlo k akutní dekompenzaci chronické srdeční slabosti, pacient umírá na terminální fázi refrakterního srdečního selhání.

## Diskuze

Amyloidóza je relativně vzácné onemocnění, které charakterizuje extracelulární ukládání proteinových vláken tzv. amyloidu. Cílovými orgány ukládání amyloidu jsou nejčastěji ledviny, srdce, nervy, gastrointestinální trakt, játra.

Základem diagnostiky systémové AL amyloidózy s postižením myokardu je echokardiografické vyšetření. Zvýšená tloušťka stěny je často nesprávně popisovaná jako „hypertrofie“, což může vést k chybné diagnóze hypertenzní choroby srdeční nebo hypertrofické kardiomyopatie.

Při podezření na infiltrativní onemocnění srdce, a tedy i srdeční amyloidózu, je další vhodnou neinvazivní zobrazovací metodou vyšetření magnetickou rezonancí, která v kombinaci pozdního syčení myokardu gadoliniem vykazuje 87% senzitivitu (5, 6). Zlatým standardem je histologický a imunohistochemický průkaz amyloidu z endomyokardiální biopsie.

Cílem léčby AL amyloidózy se srdečním postižením je symptomatická terapie městnavého srdečního selhání a prevence další depozice amyloidu.

Léčba AL amyloidózy se opírá o klasickou chemoterapii, stejně jako je tomu u mnohočetného myelomu.

V současnosti je za nejúčinnější léčbu AL amyloidózy pokládána transplantace autologních kmenových buněk, která má za cíl eradikovat plazmatické buňky produkující amyloidogenní protein, což jsou nejčastěji lehké řetězce  $\lambda$ . Transplantace autologních kmenových buněk je schopna navodit kompletní remisi v asi 40% případů (7, 11).

Symptomatické srdeční selhání NYHA III–IV a při současném snížení ejekční frakce levé komory srdeční < 40% je podávání vysokých dávek cytostatik s transplantací autologních kmenových krvetvorných buněk považováno za absolutní kontraindikaci.

Závažné poškození srdce AL amyloidem způsobuje četné život ohrožující komplikace

i v průběhu klasické chemoterapie a často znemožňuje dodržení léčebného plánu. Předřazení transplantace srdce před léčbu AL amyloidózy zásadně zlepší celkový stav pacienta a umožní mu absolvovat intenzivní léčbu AL amyloidózy s nadějí na dosažení dlouhodobé kompletní remise nemoci (8). Jednoleté i tříleté přežívání nemocných léčených srdeční transplantací a transplantací autologních kmenových buněk je 83% a 83% (9).

Medián přežití neléčených pacientů je 10–14 měsíců od doby stanovení diagnózy a méně než 6 měsíců u pacientů s kardiomyopatií a srdečním selháním (10). Přežívání dominantně závisí na na-vození hematologické remise AL amyloidózy.

## Závěr

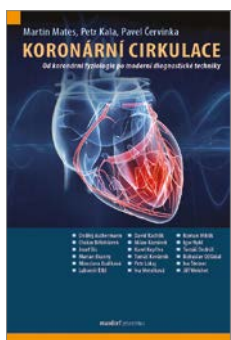
Kazuistika poukazuje na význam provedení endomyokardiální biopsie v diagnostice srdeční amyloidózy při negativním nálezu biopsických vyšetření v jiných typických lokalizacích pro amyloidózu. Etiologicky nevyjasněné srdeční selhání, EKG s nízkou voltáží QRS komplexu, s echokardiografickým obrazem „hypertrofie myokardu“ s relativně typickou zrnitou strukturou myokardu, restriktivní typ diastolického plnění levé komory s obrazem velkých síní jsou hlavní důvody suspekce na AL amyloidózu srdce.

Cílem léčby srdeční amyloidózy bylo potlačení tvorby nových amyloidů a léčba kardiálních komplikací.

## LITERATURA

1. Vojáček J, Kettner J. Klinická kardiologie 2. Vydání, 2012: 493–495.
2. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol*. 1995; 32: 45–59.
3. Kristen AV, Dengler TJ, Hegenbart U, Schonland SO, Goldschmidt H, Sack FU, Voss F, Becker R, Katus HA, Bauer A. Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk for sudden cardiac death, *Heart Rhythm* 2008; 5: 235–240.
4. Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J, a kolektiv. Hematologie – Přehled maligních hematologických nemocí, 2008; 254–255.
5. Raymond Y, Kwong MD, Rodney H, Falk MD. Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis, *Circulation*. 2005; 111: 122–124.
6. Falk RH. Cardiac amyloidosis, *Circulation*. 2011; 124: 1079–1085.
7. Krejčí J. Heart failure in AL amyloidosis – Are we still helpless? *Cor et Vasa*, 2013; 55: e330–e332.
8. Adam Z, Krejčí J, Krejčí M, Němec P, Špinarová L, Žampachová V, Čermáková Z, Pika T, Pour L, Kořístek Z, Tomiška M, Szturz P, Král Z, Mayer J. Transplantace srdce a následná léčba AL amyloidózy. *Vnitřní lékařství*, Praha: Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, 2013; 59(2): 136–147.
9. Kristen AV, Sack FU, Schonland SO, et al. Staged heart transplantation and chemotherapy as a treatment option in patients with severe cardiac light-chain amyloidosis, *European Journal of Heart Failure*, 2009; 11: 1014–1020.
10. Sanchirawala V, Wright DG, Seldin DC, et al. High-dose intravenous melphalan and autologous stem cell transplantation as initial therapy or following two cycles of oral chemotherapy for the treatment of AL amyloidosis: result of prospective randomized trial. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 33: 381–388.
11. Falk RH, Dubrey SW. Amyloid heart disease, *Progress in Cardiovascular Diseases*, 2010; 52: 347–361.

## KNIŽNÍ NOVINKA



MARTIN MATES, PETR KALA, PAVEL ČERVINKA A KOL.

### KORONÁRNÍ CÍRKULACE

Kardiovaskulární nemoci jsou trvale vedoucí příčinou morbidit a mortality ve většině zemí dnešního světa. Mezi nimi pak právě nemoci koronární cirkulace – tedy především ICHS – stojí na prvním místě. Avšak právě v oblasti terapie ICHS došlo v posledních 25 letech k zásadnímu průlom, který zcela změnil osud nemalého procenta pacientů – možnost rychlého zprůchodnění infarktované koronární cévy, pokročilá farmakoterapie a v neposlední řadě sofistikované diagnostické metody. Přirozeným vedlejším efektem je rostoucí rozpor mezi terapeutickými možnostmi a reálnými znalostmi rutinních kardiologů a internistů. Právě s cílem tento rozpor odstranit připravil kolektiv našich předních kardiologů průkopnické dílo, které srozumitelnou formou seznamuje čtenáře s tím, co potřebuje znát pro diagnostiku a efektivní léčbu ICHS na úrovni druhé dekády 21. století.

Maxdorf 2016, 491 str., edice Jessenius, cena: 895 Kč, formát 154x230 mm, V8 (pevná)

Maxdorf, s. r. o., Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4, tel.: 241 011 681–9, fax: 241 710 245  
www.maxdorf.cz, e-mail: info@maxdorf.cz