

# Srdeční amyloidóza – podceňovaná hrozba? – editorial

J. Krejčí

*I. interní kardio-angiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC*

## Kuchynka P et al. Izolovaná forma srdeční amyloidózy v podobě počínající infiltrativní kardiomyopatie bez restriktivní fyziologie. *Vnitř Lék* 2008; 54(10): 1010–1013.

Pod názvem amyloidóza se skrývá skupina příbuzných, současně ale do značné míry odlišných onemocnění. Společnou charakteristikou této skupiny nemocí je extracelulární ukládání vláknitých bílkovin do tkání a orgánů. Jejich specifická struktura vede k typickému červenému zbarvení amyloidu při barvení kongo-červení a současně zářivě zelené barvě („apple green“) při pozorování v polarizovaném světle. Stejně tak typická je struktura amyloidu při pozorování v elektronovém mikroskopu [1–3].

Podle typu prekurzorové bílkoviny – dosud bylo identifikováno minimálně 24 různých bílkovin tvořících amyloidní vlákna [4] – dělíme amyloidózu do 5 základních typů:

1. primární (AL, imunoglobulinová) amyloidóza (tvoří asi 85 % všech případů)
2. familiární (ATTR) amyloidóza (10 % případů)
3. senilní amyloidóza (pod 5 % případů)
4. sekundární (AA) amyloidóza
5. další typy – izolovaná atriální amyloidóza nebo amyloidóza spojená s hemodialýzou

Jednotlivé typy mají odlišný klinický obraz, prognózu i léčbu, a to nejen mezi sebou, ale často i v rámci jednoho typu – např. ve skupině familiár-

ních amyloidóz podle přítomnosti určité konkrétní mutace [5].

Z hlediska kardiologie je důležitá zejména AL-amyloidóza, u které dochází k srdečnímu postižení až v 50 % případů, tak, jako tomu bylo v kauzistickém sdělení autorů Kuchynky et al, které je předkládané v tomto čísle časopisu *Vnitřní lékařství* [6]. Srdeční postižení vidáme, byť méně často, také u familiární a senilní amyloidózy (může být přítomné až u 25 %, resp. 10 % případů). Tyto typy amyloidózy mají také mnohem lepší prognózu než primární amyloidóza [7].

AL-amyloidóza je relativně vzácné onemocnění s incidencí 8–12/milion, které se obvykle manifestuje jako systémové postižení řady orgánů a systémů [8,9].

Diagnostika není jednoduchá a je založena na přítomnosti řady různých a nespecifických příznaků, jako jsou např. slabost, závratě, hypotenze, ztráty váhy, dušnost, purpura, poruchy motility GIT, senzomotorická polyneuropatie; a na současném záchytu multiorgánového postižení (nejčastěji ledviny, srdce, periferní nervový systém, játra, kůže) [10]. Sdělení Kuchynky et al je cenné mimo jiné tím, že ukazuje možnost časné diagnostiky nemoci již v její počáteční fázi, a to přesto, že postiženo bylo atypicky pouze srdce. Základem správného a časného

určení diagnózy je především zahrnutí tohoto onemocnění do diferenciálně diagnostických úvah [11]. Důležité je sestavení mozaiky sestávající z výsledků řady běžných vyšetření, jako je třeba EKG, echokardiografie, funkční vyšetření ledvin; přes specializovanější, jakými jsou např. detekce monoklonálních protilátek v moči a séru, vyšetření kostní dřeně či biopsie podkožního tuku (kombinace těchto 2 metod je bezpečnějším a senzitivnějším postupem než tradiční biopsie rektální či bukalní sliznice, zhodnocení kostní dřeně navíc umožňuje přesnější zhodnocení pokročilosti onemocnění), až po zcela specializované metody, jako je např. endomyokardiální biopsie, kdy při odběru minimálně 4 vzorků je senzitivita pro záchyt srdeční amyloidózy 100 % [4].

Prognóza AL-amyloidózy s manifestním srdečním postižením je špatná – medián přežití neléčených nemocných je 4–6 měsíců, při nemyeloablativním režimu melfalan + prednison (který je obvykle stále pokládán za standardní léčebný postup) potom 17–18 měsíců [8,12,13]. Nadějně se jeví alternativní režim se záměnou prednisonu dexamethazonem [14].

Léčba primární srdeční amyloidózy je založena na mezioborové spolupráci (od nefrologie přes kardiologii a hematologii až třeba k transplantaci

chirurgii). Nesmírně důležité je zachytit onemocnění před vznikem těžkého kardiálního postižení tak, jak se to podařilo autorům sdělení Izolovaná forma srdceční amyloidózy v podobě počínající infiltrativní kardiomyopatie bez restriktivní fyziologie publikovaném v tomto čísle časopisu Vnitřní lékařství [6]. Srdceční postižení s sebou nese jednak mnohem závažnější prognózu a také má zásadní význam pro možnost indikace potenciálně kurativní léčby. Při srovnání léčebných režimů se jako v současnosti optimální jeví podání vysokodávkovaného melfalanu (tzv. myeloablativní režim – celková dávka 200 mg/m<sup>2</sup>) v kombinaci s kortikoidy s následnou autologní transplantací kmenových buněk (ASCT – autologous stem cell transplantation). Tento přístup přináší u 40–60% nemocných kompletní remisi onemocnění [12,15] a 4leté přežívání bylo 71% vs 41% u nemocných na standardní léčbě. Perioperační mortalita ASCT je však vyšší než v jiných indikacích (10–38%) [7,8,10]. V případě těžkého srdcečního postižení s rozvinutým nejen diastolickým, ale současně i systolickým srdcečním selháním (ejekční frakce levé komory pod 40%) a se symptomy srdcečního selhání hodnocenými jako NYHA III, popř. IV, je riziko již tak vysoké, že je tato terapie kontraindikována [2]. Zejména z důvodu vysoké peritransplantační mortality se hledají další léčebné alternativy – nadějně výsledky měla v práci Jaccarda et al kombinace melfalan + dexamethazon [14].

Spornou, ale v některých případech pokročilá srdceční amyloidóza ještě možnou léčbou je ortotopická transplantace srdce (OTS) následovaná ASCT do 6 měsíců po srdceční transplantaci. Samotná možnost OTS je často limitována současnou přítomností závažného multiorgánového postižení, které zpravidla bývá u pokročilé srdceční amyloidózy již vyjádřené.

Navíc u nemocných, kteří po transplantaci srdce neprodělali ASCT, dochází časem k rekurenci kardiálního postižení, a jde tak pouze o paliativní výkon. Nicméně u těch nemocných, kterým po OTS byla provedena ještě ASCT, je 1roční přežívání výrazně lepší než přežívání nemocných léčených standardním způsobem (u všech typů amyloidózy 75% vs 23%, v podskupině AL-amyloidózy dokonce 80% vs 17%, vždy  $p < 0,001$ ), byť je horší než 1roční přežívání po srdceční transplantaci pro jinou diagnózu [16,17].

Primární srdceční amyloidóza je velmi závažným onemocněním s nepříznivou prognózou. Pokud chceme nabídnout nemocným možnost skutečného „uzdravení“, je zcela zásadní stanovit diagnózu včas a k tomu nepochybně může zásadním způsobem pomoci pečlivé echokardiografické vyšetření. Hodnocení diastolické funkce levé komory srdce, tak, jak je popsáno v článku Kuchynky et al, je vedle jiných echokardiografických znaků důležitým článkem při vyslovení podezření na přítomnost srdceční amyloidózy, která by potom měla být verifikována biopsickým vyšetřením na specializovaných pracovištích. Návaznost na hematologické či hematotoxikologické pracoviště se zkušenostmi s ASCT je zcela zásadní, konzultace v centrech zabývajících se srdcečními transplantacemi rovněž může být v některých případech přínosná.

## Literatura

1. Krejčí J. Srdceční amyloidóza. In: Veselka J et al. Hypertrofická kardiomyopatie a příbuzná témata. Praha: Galén 2006: 141–148.
2. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation* 2005; 112: 2047–2060.
3. Kyle RA. Amyloidosis. *Circulation* 1995; 91: 1269–1271.
4. Shah KB, Inoue Y, Mehra MR. Amyloidosis and the Heart. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1805–1813.
5. Hassan W, AL-Sergani H, Mourad W et al. Amyloid Heart Disease: New frontiers

and insights in pathophysiology, diagnosis and management. *Tex Heart Inst J* 2005; 32: 178–184.

6. Kuchynka P, Paleček T, Šimek S et al. Izolovaná forma srdceční amyloidózy v podobě počínající infiltrativní kardiomyopatie bez restriktivní fyziologie. *Vnitř Lék* 2008; 54: 1010–1013.
7. Kothari SS, Ramakrishnan S, Bahl VK. Cardiac amyloidosis – an update. *Indian Heart J* 2004; 56: 197–203.
8. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A. Amyloidosis: Recognition, confirmation, prognosis, and therapy. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 490–494.
9. Khan MF, Falk RH. Amyloidosis. *Postgrad Med J* 2001; 77: 686–693.
10. Selvanayagam JB, Hawkins PN, Biju P et al. Evaluation and Management of the Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2101–2110.
11. Gregor P. Srdceční amyloidóza. Komentář ke kazuistice autorů Brychta a spol.: Restriktivní kardiomyopatie jako projev primární amyloidózy. *Vnitř Lék* 2004; 1: 6.
12. Gertz MA. Diagnosing primary amyloidosis. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 1278–1279.
13. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: Colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone and colchicine. *N Engl J Med* 1997; 336: 102–107.
14. Jaccard A, Moreau P, Leblond V et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 1083–1093.
15. Adam Z, Ščudla V, Tomáška M. Léčba AL-amyloidózy a některých dalších typů amyloidóz. *Vnitř Lék* 2001; 1: 46–52.
16. Maurer MS, Raina A, Hesdorffer Ch et al. Cardiac Transplantation Using Extended-Donor Criteria Organs for Systemic Amyloidosis Complicated by Heart Failure. *Transplantation* 2007; 83: 539–545.
17. Taylor DO, Edwards LB, Boucek J et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fourth Official Adult Heart Transplant Report – 2007. *Heart Lung Transplantation* 2007; 26: 769–781.

MUDr. Jan Krejčí, Ph.D.  
www.fnusa.cz  
e-mail: jan.krejci@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 23. 6. 2008