

Izolovaná forma srdeční amyloidózy v podobě počínající infiltrativní kardiomyopatie bez restriktivní fyziologie

P. Kuchynka¹, T. Paleček¹, S. Šimek¹, J. C. Lubanda¹, M. Elleder², I. Špička³, P. Jansa¹, A. Linhart¹

¹ II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

² Ústav dědičných a metabolických poruch 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Milan Elleder, DrSc.

³ I. interní klinika – klinika hematologie 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta doc. MUDr. Marek Trněný, DrSc.

Souhrn: Autoři popisují zajímavý případ izolované kardiální manifestace AL-amyloidózy v podobě počínající infiltrativní kardiomyopatie, vedoucí k symptomům srdečního selhávání v důsledku středně těžké diastolické dysfunkce levé komory. Charakteristickým obrazem rozvinutého srdečního postižení na podkladě amyloidózy je restriktivní kardiomyopatie vyznačující se těžkou poruchou diastolické funkce. Organová infiltrace amyloidem je však postupným procesem, a ke zhoršování plnění levé komory tak dochází kontinuálně, počínaje méně výraznými formami diastolické dysfunkce; restriktivní fyziologie je typická až pro pokročilá stadia onemocnění. U nemocných se symptomy srdečního selhávání, a s echokardiografickým obrazem nevysvětlitelné hypertrofie levé komory doprovázené jen mírnou či středně těžkou diastolickou dysfunkcí je proto v našich geografických podmínkách v diferenciální diagnostice nutno vždy zvažovat také možnost počínající kardiomyopatie v důsledku amyloidózy.

Klíčová slova: srdeční selhání – echokardiografie – kardiomyopatie – amyloidóza

The isolated form of cardiac amyloidosis in the form of beginning infiltrative cardiomyopathy without restrictive physiology

Summary: The authors describe an interesting case of isolated cardiac manifestation of AL-amyloidosis manifesting as an incipient infiltrative cardiomyopathy with heart failure symptoms due to moderate left ventricular diastolic dysfunction. Restrictive cardiomyopathy with severe diastolic dysfunction is considered as the characteristic manifestation of fully developed cardiac amyloidosis. However, the organ deposition of amyloid is progressive and left ventricular filling worsens continuously, starting with less advanced forms of diastolic dysfunction; the restrictive physiology is characteristic only for advanced phases of the disease. Therefore, the possibility of the incipient infiltrative cardiomyopathy due to the amyloidosis should be considered in patients with heart failure symptoms and echocardiographic findings of unexplained left ventricular hypertrophy with only mild or moderate diastolic dysfunction.

Key words: heart failure – echocardiography – cardiomyopathy – amyloidosis

Popis případu

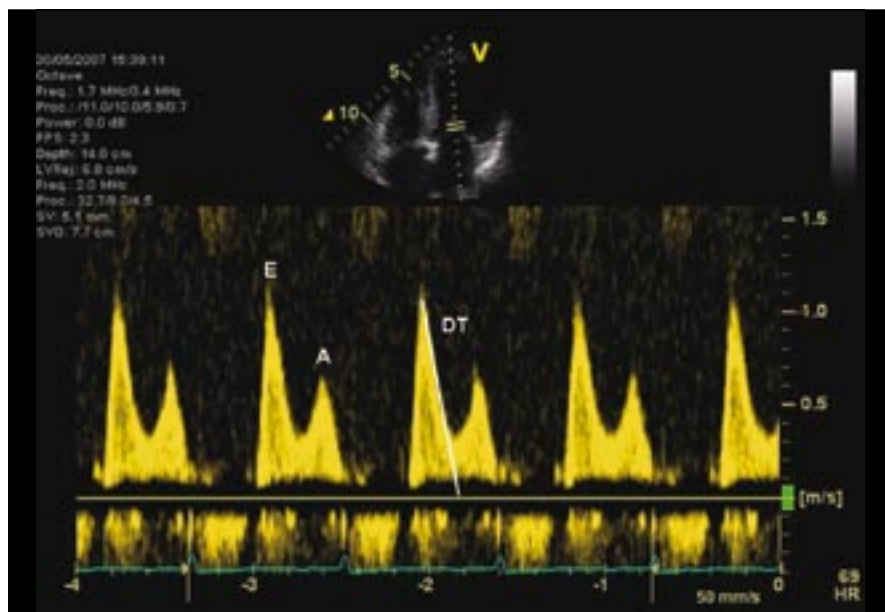
Dosud zdravá, 62letá žena, s anamnézou přibližně rok trvající námahové dušnosti, bez další symptomatiky ve smyslu stenokardií, palpitací, synkopálních stavů nebo otoků dolních končetin, byla na naše pracoviště odeslána spádovým kardiologem k vyšetření etiologie plicní hypertenze, zjištění echokardiograficky v místě bydliště.

Při fyzikálním vyšetření byla pacientka eupnoická, normotenzní (TK 120/80 mm Hg), tepová frekvence byla přiměřená (66/min). Patrna byla zvýšená náplň krčních žil. V prekordiu byl slyšitelný systolický šelest s akcentací 2. ozvy nad plicnicí. Dýchání nad oběma plicemi bylo čisté, sklípkové. V oblasti břicha nebyla játra poklepaně



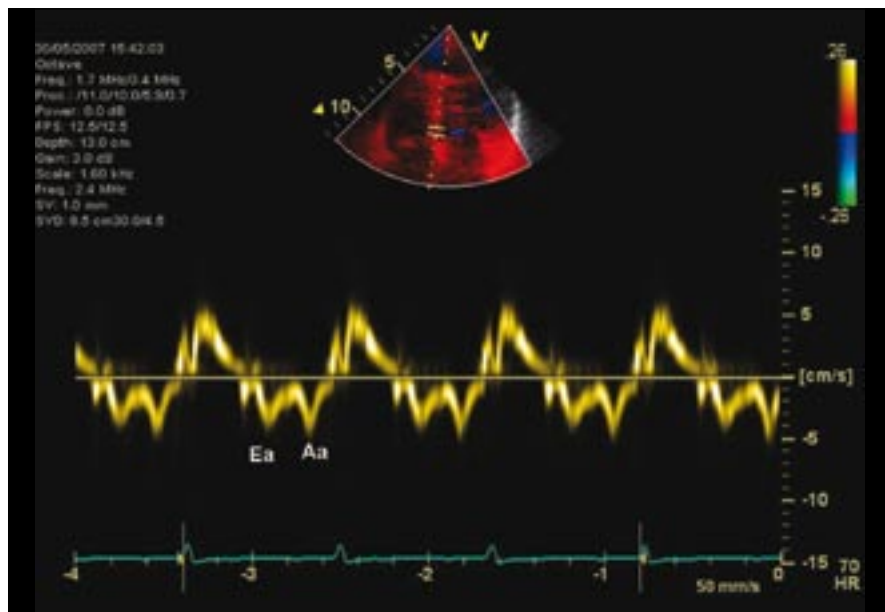
Obr. 1. Echokardiografický obraz difúzně hypertrofické nezávětšené levé komory a dilatace obou srdečních síní.

LK – levá komora, LS – levá síň, PK – pravá komora, PS – pravá síň



Obr. 2. Dopplerovský záznam transmittálního průtoku, prokazující tzv. pseudo-normalizovaný typ plnění, který ukazuje na přítomnost středně těžké diastolické dysfunkce levé komory.

E, A – rychlosti časného a pozdního plnění levé komory, DT – decelerační čas poklesu rychlosti E časného plnění; poměr E/A = 1,4 a hodnota DT 190 ms jsou typické pro normální nebo tzv. pseudo-normalizovaný typ plnění



Obr. 3. Tkáňová dopplerovská echokardiografie septálního mitrálního anulu, prokazující zřetelně nízkou časně diastolickou relaxační rychlost pohybu anulu, která v kombinaci s hodnocením transmittálního průtoku (obr. 1) ukazuje na zvýšení plicního tlaku levé komory při její diastolické dysfunkci.

Ea – časně diastolická, relaxační rychlost septálního mitrálního anulu, Aa – pozdně diastolická rychlost septálního mitrálního anulu

ani pohmatem zvětšena. Dolní končetiny byly bez otoků. Na EKG byl zaznamenán sinusový rytmus s normálním atrioventrikulárním převodem

a obrazem kombinace levé přední hemiblokády s inkompletní blokádou pravého raménka Tawarova. Echokardiograficky byla zjištěna nezvětšená,

mírně koncentricky hypertrofická levá komora (LK) (tloušťka mezikomorového septa 13 mm) s normální regionální i celkovou systolickou funkcí (ejekční frakce 67%) – obr. 1. Na základě hodnocení dopplerovských parametrů transmittálního toku, toku v plicních žilách a tkáňové dopplerovské echokardiografie byla popsána tzv. pseudo-normalizace plnění LK, charakteristická pro její středně těžkou diastolickou dysfunkci, spojenou s mírným navýšením plicních tlaků LK (obr. 2, 3). Obě síně byly mírně dilatovány, pravá komora zvětšena nebyla a měla normální systolickou funkci hodnocenou podle amplitudy a rychlosti pohybu trikuspidálního anulu. Tenze v plicnici byla lehce zvýšená (odhadovaný systolický tlak v plicnici činil 43–48 mm Hg). Cípy mitrální a trikuspidální chlopně byly lehce zesíleny, významná chlopní vada však přítomna nebyla. Na základě echokardiografického nálezu bylo vysloveno podezření na postkapilární etiologii plicní hypertenze v důsledku diastolické dysfunkce LK. V diferenciální diagnostice středně těžké diastolické dysfunkce mírně koncentricky hypertrofické LK byla na prvním místě, při absenci arteriální hypertenze a aortální stenózy, zvažována možnost počínající restriktivní, nejspíše infiltrativní kardiomyopatie se zatím nekompletně vyjádřeným obrazem restriktivního charakteru plnění. Jelikož nejčastější příčinou restriktivní kardiomyopatie je v naší geografické oblasti amyloidóza, byl následný diagnostický proces směřován ke stanovení či vyloučení její přítomnosti. V laboratorních vyšetřeních byla přítomna hraničně vysoká hodnota sedimentace (20 mm za 1. hod), lehce zvýšená hodnota C-reaktivního proteinu (9 mg/l), nebyly patrné odchylky v krevním obrazu či v diferenciálním rozpočtu leukocytů. Hladiny celkové bílkoviny, kalcia či kyseliny močové nebyly zvýšeny. Také hodnoty renálních funkcí a jaterního enzymatického souboru byly bez odchylek. Vyšetření moči neprokázalo patologické nálezy. Ultraso-

nograficky byla zjištěna normální velikost obou ledvin, bez patologických změn jejich morfologie. RTG vyšetření skeletu neprokázalo ložiska osteolýzy.

Imunoelektroforetickým vyšetřením byla jak v séru, tak v moči zjištěna přítomnost Bence-Jonesovy bílkoviny (BJB) typu λ . Byla proto indikována biopsie rektální sliznice, která však depozita amyloidu neprokázala. Vzhledem k velmi suspektnímu echokardiografickému nálezu incipientní kardiomyopatie bylo proto následně provedeno invazivní kardiologické vyšetření zahrnující kromě komplexního zhodnocení hemodynamických poměrů i endomyokardiální biopsii. Koronarograficky byl přítomen normální nález na epikardiálních věnčitých tepnách, při pravostranné katetrizaci byla potvrzena lehká postkapilární plicní hypertenze, nebyl přítomen restriktivní charakter tlakových křivek ani vyrovnání diastolických tlaků v srdečních oddílech (střední tlak v plicnici 30 mm Hg, tlak v zaklínění 20 mm Hg, střední tlak v pravé síni 11 mm Hg). Byly odebrány 4 vzorky endomyokardiální biopsie (EMB). Histologické vyšetření, omezené rozsahem vzorku, prokázalo amyloidní depozita s typickým dichroizmem po barvení kongo-červení. Maximum amyloidu mělo vazbu na cévy. Elektronová mikroskopie potvrdila přítomnost amyloidních fibril. Ve spolupráci s hematologi byla následně provedena trepanobiopsie kosti kyčelní. Pomocí imunofenotypizace bylo detekováno 1 % plazmatických buněk a při histologickém vyšetření bylo zjištěno nahrazení 10–20 % krvevortby λ pozitivním plazmocelulárním infiltrátem. Nález byl patologem popsán jako tzv. doutnající myelom, amyloid nebyl v kostní dřeni prokázán. Na základě všech výše uvedených vyšetření celý případ uzavíráme jako počínající infiltrativní kardiomyopatii na podkladě izolované srdeční AL-amyloidózy při tzv. doutnajícím myelomu, s dosud nevýjádřeným restriktivním charakterem poruchy diastolického plnění. Nemocná zůstává ve sledování kardiologů i hematologů, kterými je nyní léčena vyso-

kodávkovanou kortikoterapií. V plánu je dle odpovědi onemocnění na léčbu zvažování autologní transplantace kmenových buněk (autologous stem cell transplantation – ASCT).

Diskuze

Amyloidóza je poměrně vzácné onemocnění způsobené extracelulárním ukládáním amyloidu v různých orgánech či tkáních lidského těla [1]. Depozice může být lokalizovaná pouze na jeden orgán, většinou však bývá postiženo více orgánů současně. Vzácně se jedná o hereditární formu onemocnění, která se přenáší autozomálně dominantně a je podmíněna např. mutacemi genu pro transthyretin či některé ze skupiny apolipoproteinů. Častěji se setkáváme se získanou formou, u níž odlišujeme primární AL-amyloidózu, sekundární AA-amyloidózu a amyloidózu na podkladě depozice divokého transthyretinu (prealbuminu), ke které dochází velmi často v pokročilém věku („senilní amyloidóza“), na rozdíl od mutantního transthyretinu, který vede k závažnější amyloidóze v nižších věkových kategoriích [2,3]. Srdeční postižení je úzce spojeno zejména s AL-amyloidózou. Tento typ amyloidózy je podmíněn klonální proliferací plazmocytů s produkcí monoklonálního proteinu či jeho částí (AL-amyloidóza z lehkých řetězců imunoglobulinů). Vyskytuje se častěji u mužů a nejčastěji bývá pozorována v 6. dekádě života [4]. Kromě srdce se onemocnění manifestuje i postižením ledvin, jater, vzácně makroglosií a purpurou [5]. Infiltrace srdeční tkáně amyloidem vede k postupné deterioraci diastolické funkce LK [6], kdy při plně vyjádřeném srdečním postižení je patrný obraz restriktivní kardiomyopatie [7]. Ve více než 50 % případů bývá na EKG patrná snížená voltáž komplexů QRS, v řadě případů bývají přítomny i kmity QS, které mohou napodobovat EKG obraz jizvy po infarktu myokardu [8]. Echokardiografie, která je základním diagnostickým vyšetřením, prokazuje u typicky vyvinutých případů srdeční amyloidózy di-

fuzní zesílení stěn LK s těžkou alterací její diastolické funkce do podoby restriktivního plnění [9], normální či jen lehce sníženou celkovou systolickou funkci, dilataci obou síní, zesílení chloppenních cípů, velmi častá je přítomnost malého množství perikardiálního výpotku [10]. Pravostranná srdeční katetrizace potvrdí restriktivní typ plnění LK s typickým vyrovnáním diastolických tlaků ve všech srdečních oddílech a tzv. obrazem dip-plateau na tlakové křivce LK. Klíčovým vyšetřením v průkazu srdeční amyloidózy však nadále zůstává přímý průkaz amyloidu v tkáňové biopsii. Vzhledem k častému multiorgánovému postižení je zpravidla prováděno bioptické vyšetření nejprve submukózy rekta, bukání sliznice či kostní dřene a teprve v případech, kdy jsou tato vyšetření negativní a přetrvává podezření na srdeční amyloidózu, doplňujeme ještě EMB [11].

Námi referovaná kazuistika poukazuje na význam správné interpretace echokardiografického nálezu u nemocného se symptomatologií srdečního selhání, především parametrů diastolické funkce LK a nutnost komplexní diagnostiky nejasného postižení srdečního svalu. Echokardiografie dokáže s vysokou přesností zhodnotit nejen morfologii a systolickou funkci, ale také diastolickou funkci LK a tlakové poměry v malém oběhu [12]. U naší nemocné byla přítomna středně těžká diastolická dysfunkce (tzv. pseudonormalizovaný charakter plnění) v terénu lehce koncentricky hypertrofické, nezvětšené LK, která měla normální systolickou funkci. Dále byla prokazována dilatace obou síní a lehká, nejspíše postkapilární plicní hypertenze. Tento nález ve spojení s námahovou dušností ukazoval na přítomnost diastolického srdečního selhávání. Vzhledem k absenci arteriální hypertenze v anamnéze a aortální stenózy nebylo možné vysvětlit koncentrickou hypertrofii levé komory jejím chronickým tlakovým přetížáním, a proto byla v diferenciální diagnóze zvažována na prvním místě možnost počínající infiltrativní kar-

diomyopatie, s ohledem na zbytnění stěn LK především amyloidóza. Dále bylo možné spekulovat o hypertrofické kardiomyopatii, tato se však jevila málo pravděpodobnou vzhledem ke kombinaci jen mírné hypertrofie stěn LK s již středně těžkou poruchou diastolické dysfunkce, která není pro hypertrofickou kardiomyopatii typickou, a dále pro absenci EKG známek hypertrofie LK, jež je charakteristicky nacházena právě u srdeční amyloidózy.

Klinická manifestace srdeční amyloidózy je v literatuře klasicky uváděna jako restriktivní kardiomyopatie charakterizovaná těžkou diastolickou dysfunkcí LK. Restriktivní postižení myokardu je však až konečným stadiem srdeční amyloidózy a k jeho vývoji dochází postupně spolu s progresí infiltrace myokardu substrátem. Případ naší nemocné názorně dokumentuje, že v počínajících fázích postižení srdečního svalu vede depozice amyloidu nejprve k mírnějším až středním formám diastolické dysfunkce LK. V diferenciální diagnostice mírné koncentrické hypertrofie LK s vyjádřenou poruchou jejího plnění, pro niž není podklad v dlouhodobém tlakovém přetížení, je proto nutné na možnost incipientní srdeční amyloidózy myslet. Skutečnost, že pokročilá diastolická dysfunkce LK nemusí být zpočátku plně vyjádřena a echokardiografickému obrazu dominuje zesílení stěn, reflektuje i nově navržená klasifikace kardiomyopatií Evropské kardiologické společnosti, kde je srdeční amyloidóza uváděna jak ve skupině nemocných s fenotypem hypertrofické, tak i restriktivní kardiomyopatie [13].

Nejčastější prvotní orgánovou manifestací infiltrace amyloidem bývá postižení ledvin [2]. Například u naší nemocné je však patrné, že zejména v počínajících fázích onemocnění může být izolované postižení myokardu jedinou známkou choroby. Bioptické vyšetření jiných orgánů, které bývá při diagnostice amyloidózy běžně prováděno, proto nemusí patologická depozita amyloidu odhalit. Proto je nutné při silném podezření na možnost infiltrativního postižení srdce (v našem případě echokardiografický

obraz a přítomnost Bence-Jonesovy bílkoviny v séru i moči) přistoupit k provedení EMB. Jelikož EMB je výkonem, který je zatížen určitým rizikem komplikací, a diagnostika kardiomyopatií je procesem komplexním, je vhodné nemocné s nejasným nálezem srdečního postižení vyšetřovat v centrech, která se problematikou kardiomyopatií zabývají a jsou schopna ve spolupráci s dalšími lékařskými specializacemi, v tomto případě s hematologi, postižení myokardu amyloidem nejen diagnostikovat, ale také adekvátně léčit.

Také z hlediska léčby základního onemocnění by mělo platit pravidlo o centralizaci pacientů na specializovaných pracovištích. Platí to zejména pro ty nemocné, u kterých připadá v úvahu indikace zatím, podle většiny autorů, nejúčinnějšího terapeutického postupu u AL-amyloidózy – vysokodávkované chemoterapie s podporou ASCT. Rozhodnutí o indikaci této léčby je nelehké, neboť peritransplantační mortalita je 4–8krát vyšší než např. u příbuzného onemocnění – mnohočetného myelomu. Navíc hlavním faktorem, který (kromě rozsahu onemocnění, resp. počtu postižených orgánů) riziko mortality dále zvyšuje, je právě symptomatická amyloidóza srdce [14]. V případě námi referované nemocné sice chybí některé negativní prognostické faktory pro indikaci ASCT (známky závažnější kardiální nedostatečnosti, ejekční frakce levé komory < 40%), uspokojujivý klinický efekt úvodní kortikoterapie a postoj pacientky nás zatím k tomuto postupu nevedl. Pro konzervativnější indikaci vysokodávkované terapie svědčí i výsledky nedávné randomizované studie, podle kterých ASCT nemusí být jednoznačně efektivnějším postupem proti konvenční léčbě [15].

Tato práce byla podpořena Výzkumným záměrem Univerzity Karlovy v Praze č. MSM 00 21620817, uděleným Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy České republiky.

Literatura

1. Pepys MB. Amyloidosis. *Annu Rev Med* 2006; 57: 223–241.

2. Adam Z, Ščudla V. Clinical manifestation of AL-amyloidosis and some other types of amyloidosis. *Vnitř Lék* 2001; 47: 36–45.
3. Shah BK, Inoue Y, Mehra MR. Amyloidosis and the heart. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1805–1813.
4. Dubrey SW, Cha K, Anderson J et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *Q J Med* 1998; 91: 141–157.
5. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 patients. *Semin Hematol* 1995; 32: 45–49.
6. Palka P, Lange A, Donnelly E et al. Doppler tissue echocardiographic features of cardiac amyloidosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 1353–1359.
7. Brychta T, Pařenica J, Zatočil T et al. Restrictive cardiomyopathy as a manifestation of primary amyloidosis. *Vnitř Lék* 2004; 50: 66–71.
8. Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA et al. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy proven cardiac involvement. *Am J Cardiol* 2005; 95: 535–537.
9. Klein AL, Hatle LK, Burstow DJ et al. Doppler characterization of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1017–1026.
10. Linhart A, Paleček T, Aschermann M. Echokardiografie pro praxi. Praha: Audioscan 2002: 117–118.
11. Pelliikka PA, Holmes DR, Edwards WD et al. Endomyocardial biopsy in 30 patients with primary amyloidosis and suspected cardiac involvement. *Arch Intern Med* 1988; 148: 662–666.
12. Oh JK, Hatle LK, Tajik AJ et al. Diastolic heart failure can be diagnosed by comprehensive two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 500–506.
13. Elliott P, Anderson B, Arbustini E et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008; 29: 270–276.
14. Comenzo RL, Gertz MA. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood* 2002; 99: 4276–4282.
15. 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.

MUDr. Tomáš Paleček

www.lf1.cuni.cz

e-mail: kardiomyopatie@seznam.cz

Doručeno do redakce: 27. 4. 2008

Přijato po recenzi: 3. 6. 2008