Kasuistika | Case report

Srdeční transplantace pro primární AL amyloidózu s následnou autologní transplantací kmenových buněk

(Heart transplantation for cardiac light chain amyloidosis with subsequent autologous stem cell transplantation)

Tomáš Honek^a, Jan Krejčí^a, Lenka Špinarová^a, Petr Hude^a, Petr Němec^b, Zdeněk Adam^c, Alžběta Sirotková^d, Víta Žampachová^d, Jiří Vítovec^a

^a I. interní kardioangiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, International Clinical Research Center, Brno, Česká republika

^b Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, International Clinical Research Center, Brno, Česká republika

^c Interní hematologická a onkologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česká republika

^d I. patologicko-anatomický ústav, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 8. 10. 2012

Přepřacován: 19. 11. 2012

Přijat: 20. 11. 2012

Dostupný online: 14. 12. 2012

Klíčová slova:

Amyloidóza

Autologní transplantace

kmenových buněk

Endomyokardiální biopsie

Srdeční selhání

Srdeční transplantace

SOUHRN

Naše sdělení popisuje případ 57letého muže s manifestním srdečním selháním na podkladě srdeční amyloidózy, která byla potvrzena histologicky z endomyokardiální biopsie. Vzhledem k přítomnosti srdečního selhání nebylo možné u pacienta v léčbě AL amyloidózy použít myeloablativní režim s následnou transplantací kmenových buněk. Proto jsme přehodnotili předešlé rozhodnutí o konzervativním postupu a pacient podstoupil srdeční transplantaci. Autologní transplantace kmenových buněk byla provedena o šest měsíců později. Po úspěšné transplantaci kmenových buněk došlo k promptnímu poklesu koncentrace volných lehkých řetězců lambda. O rok později opět došlo k nárůstu jejich koncentrací, proto bylo rozhodnuto o podávání adjuvantní chemoterapie. Pacient je nyní po sedmém cyklu chemoterapie v dobrém klinickém stavu. Funkce štěpu je normální a při poslední endomyokardiální biopsii nebyla zachycena přítomnost amyloidních depozit.

© 2012, ČKS. Published by Elsevier Urban and Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

ABSTRACT

Our report describes a case of 57-year-old man with manifest heart failure on the basis of cardiac amyloidosis, which was detected by endomyocardial biopsy. Due to the heart failure, the patient was unable to undergo myeloablative therapy. We changed our previous decision for conservative therapy of heart failure and the patient underwent heart transplantation. Autologous stem cell transplantation was performed 6 months later. After the successful stem cell transplantation, the serum free light chain lambda levels promptly decreased. One year later, their levels started again to increase. Chemotherapy was therefore initiated. The patient has now completed the seventh cycle of chemotherapy in good condition. The graft function is normal and the latest endomyocardial biopsy revealed no amyloid.

Keywords:

Amyloidosis

Autologous stem cell

transplantation

Endomyocardial biopsy

Heart failure

Heart transplantation

Adresa: MUDr. Jan Krejčí, Ph.D., I. interní kardioangiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, International Clinical Research Center, Pekařská 53, 656 91 Brno, e-mail: jan.krejci@fnusa.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2012.11.015

Úvod

Amyloidózy jsou heterogenní skupinou onemocnění spojených s extracelulárním ukládáním proteinových vláken různého složení, nazývaných amyloid [1]. Fibrily amyloidu tvoří strukturu vzhledu skládaného listu a tato konformace zabírá původní funkci proteinu a vede k tvorbě velmi stabilních agregátů, které se ukládají v různých orgánech. Srdce je nejčastěji postiženo při primární AL amyloidóze. Incidence tohoto onemocnění je 8–10 případů na milion obyvatel [2]. Diagnóza srdeční amyloidózy je založena na klinických příznacích a vyšetřovacích metodách, jako je elektrokardiogram, echokardiografie, magnetická rezonance a laboratorní screening. Zlatým standardem diagnostiky je histologické stanovení přítomnosti amyloidu z endomyokardiální biopsie.

Kasuistika

Popisujeme případ 57letého muže s anamnézou infarktu myokardu spodní stěny řešeného direktívní angioplastikou s implantací stentu v září 2009. Ejekční frakce levé komory (EFLK) byla 40 %. V únoru 2010 byl pacient hospitalizován pro kardiální dekompenzaci, byl zjištěn pokles EFLK na 30 %. Proto byl pacient odeslán k dalšímu vyšetření do našeho centra. Zde byla při vstupním echokardiografickém vyšetření zjištěna koncentrická hypertrofie nedilataované levé komory (obr. 1) se systolickou dysfunkcí, EFLK byla 30 %. V mezikomorovém septu byl zachycen obraz „zrnitého skla“ (obr. 2). Dále byla echokardiograficky zachycena dilatace obou síní i pravé komory. Na vstupním elektrokardiogramu byla přítomna nízká voltáž komplexů QRS v končetinových svodech (obr. 3). Vzhledem k těmto nálezům bylo vysloveno podezření na srdeční amyloidózu. Proto byl kromě endomyokardiální biopsie proveden také takto zaměřený laboratorní screening. Biopsie prokázala přítomnost amyloidních depozit v myokardu a laboratorní vyšetření vyšší koncentrace volných lehkých řetězců lambda v séru. V průběhu hospitalizace byl pacient resuscitován pro oběhovou zástavu (suspektní fibrilace komor) a následně mu byl implantován defibrilátor v rámci sekundární prevence náhlé srdeční smrti. Vzhledem k srdečnímu selhání nebyl pacient schopen podstoupit myeloablativní terapii, proto hematologové indikovali podávání nízké dávky dexamethasonu v kombinaci s cyklofosfamidem. Během tohoto léčebného režimu docházelo k opakovaným kardiálním dekompenzacím. Z tohoto důvodu jsme přehodnotili původní kardiologický postup a pacient byl transferován do našeho centra k došetření a rozhodnutí o případném provedení srdeční transplantace s následnou autologní transplantací kmenových buněk (ASCT). Nebylo prokázáno postižení jiných orgánů s výjimkou makroglosie. V játrech nebyla biopsicky zachycena ložiska amyloidu. Biopsie ledvin nebyla indikována vzhledem k přítomnosti lehké renální insuficience (koncentrace močoviny v séru byla 15,5 mmol/l a kreatininu 115 μ mol/l) bez přítomnosti proteinurie, hodnota glomerulární filtrace byla 1,44 ml/s. Pacient byl indikován k srdeční transplantaci a následně zařazen na urgentní čekací listinu. Transplantace srdce byla provedena po 38 dnech strávených na urgentní čekací listině

Obr. 1 – Transthorakální echokardiografie (parasternální dlouhá osa) – koncentrická hypertrofie levé komory (mezikomorové septum – 17 mm, zadní stěna – 17 mm)

Obr. 2 – Transthorakální echokardiografie (apikální pohled) – obraz „zrnitého skla“ v mezikomorovém septu

Obr. 3 – Elektrokardiogram – nízká voltáž komplexů QRS v končetinových svodech

2. srpna 2010. V explantovaném srdci byla potvrzena amyloidóza: multifokální depozita amyloidu v myokardu, chlopních a koronárních arteriích (obr. 4 a 5). Pooperační průběh byl bez závažnějších komplikací, biopsie byly příznivé a pacient byl propuštěn 30. potransplantační den na kombinaci cyklosporinu, mykofenolátu a kortikoidů. Pacient užíval standardní protiinfekční profylaxi po dobu šesti měsíců po transplantaci sestávající ze sulfonamido-vého antibiotika (trimethoprim/sulfamethoxazol) a lokální antimykotické terapie. Drobná ložiska amyloidu v transplantovaném srdci byla poprvé zachycena během protokolární endomyokardiální biopsie v lednu roku 2011 (šest měsíců po srdeční transplantaci), bez přítomných echokardiografických abnormalit. V té době byla již plánována ASCT. Tento postup byl koordinován s hematologem a pacient byl hospitalizován na hematologické klinice o měsíc později, kde byla provedena stimulace periferních kmenových buněk růstovými faktory s jejich následnou separací. V březnu 2011 byla provedena vysokodávkovaná myeloablativní chemoterapie melfalanem (HDM) v redukované dávce 100 mg/m² následovaná ASCT. Mykofenolát byl nahrazen zvýšenou dávkou prednisonu

během stimulace kmenových buněk a HDM-ASCT až do přihojení štěpu. Pacient byl během transplantace kmenových buněk pokryt protiinfekční profylaxi podáváním parenterálních fluorochinolonů (ciprofloxacin) a triazolů (fluconazol). Po jeho propuštění byla do dlouhodobé medikace přidána sulfonamidová antibiotika (trimethoprim/sulfamethoxazol). Po úspěšné ASCT došlo k promptnímu poklesu koncentrací volných lehkých řetězců lambda v séru z maximální hodnoty 335 mg/l na hodnotu 46 mg/l. Tento uspokojivý stav trval přibližně rok. Během roku docházelo k postupnému nárůstu jejich koncentrací v séru až na hodnotu 105 mg/l. Během pravidelné hematologické kontroly bylo rozhodnuto o podávání 6–8 cyklů chemoterapie v režimu BDD (bortezomib, doxorubicin a dexamethason). První cyklus proběhl v únoru roku 2012. Druhý cyklus chemoterapie byl plánován o měsíc později, musel však být odložen, protože pacient byl přijat na naši kliniku pro otoky dolních končetin a progresi dušnosti. Vstupní echokardiografické vyšetření neprokázalo zhoršení systolické funkce levé komory, EFLK byla 60 %, ale byla přítomna diastolická dysfunkce levé komory a dilatace pravé komory s její mírnou dysfunkcí. Nebyly zachyceny známky plicní hypertenze. Koncentrace cyklosporinu A v séru byla v terapeutickém rozmezí – 253 µg/l. Imunosupresivní terapie v této době sestávala z kombinace cyklosporinu, mykofenolátu a malé dávky kortikoidů. Byla provedena endomyokardiální biopsie se záchytem celulární rejekce grade IB podle Banffské klasifikace, která byla přeléčena třemi dávkami methylprednisolonu. Kontrolní biopsie s odstupem týdne ukázala již odeznělou rejekci (grade 0), depozita amyloidu nebyla zachycena. Otoky dolních končetin postupně ustoupily a pacient byl v dobrém klinickém stavu propuštěn. Podle poslední laboratorní kontroly došlo k poklesu koncentrace volných lehkých řetězců lambda v séru z hodnoty 105 mg/l před začátkem adjuvantní chemoterapie k současné hodnotě 15,6 mg/l (tabulka 1, obr. 6). Pacient podstoupil celkem sedm cyklů této chemoterapie a je v kompletní hematologické remisi, sérové hodnoty volných lehkých řetězců jsou v normálním rozmezí, včetně jejich poměru. Subjektivně se cítí velmi dobře. Nález z poslední endomyokardiální biopsie byl uspokojivý (bez rejekce i bez přítomnosti

Obr. 4 – Histologický vzorek explantovaného srdce – mnohočetné okrasy intersticiálních depozit amyloidu (barvení kongo červení)

Obr. 5 – (A, B) Histologický vzorek explantovaného srdce – zelenožlutý dvojlom intersticiálních depozit amyloidu (polarizované světlo)

amyloidu). Systolická funkce srdečního štěpu je normální, EFLK je 60 % s mírnou diastolickou dysfunkcí a dilatací pravé komory, což je však běžný nález u pacienta po srdeční transplantaci, a je dlouhodobě stacionární.

Diskuse

Amyloidóza je vzácné, ale závažné onemocnění. Je zapříčiněna extracelulárním ukládáním proteinů, zvaných amyloid, v různých tkáních těla. Nejčastěji postiženými orgány jsou ledviny, srdce a játra [1,2]. Podle typu prekurzorového proteinu je amyloidóza rozdělena do pěti základních typů. Nejčastějším typem je primární (AL) amyloidóza vyskytující se v 85 % případů [3]. Srdeční postižení je detekovatelné převážně právě u pacientů s AL amyloidózou. Základním neinvazivním vyšetřením pro diagnózu srdečního postižení je echokardiografie. V časném stadiu srdeční amyloidózy je echokardiograficky přítomna koncentrická hypertrofie levé komory s její diastolickou dysfunkcí. V pokročilém stadiu amyloidózy je porušena také systolická funkce levé komory a může být přítomen obraz restriktivní kardiomyopatie. Tento typický echokardiografický obraz byl přítomen také u našeho pacienta. Pro včasnou diagnostiku a časnou léčbu je nezbytné vyhodnotit diastolickou funkci levé komory. Amyloid se ukládá v subendokardiální vrstvě myokardu, kde jsou predominantně zastoupena longitudinální vlákna srdečního svalu, což vede k iniciální poruše longitudinální kontrakce. Snížení longitudinální systolické funkce může být detekováno tkáňovým dopplerovským zobrazením (TDI) a předchází poklesu EFLK. Tkáňové dopplerovské zobrazení je použito ve spojitosti s hodnocením záznamu transmitrálního průtoku při vyšetření pulsní dopplerov-

Obr. 6 – Koncentrace volných lehkých řetězců lambda a kappa v séru ve spojitosti s podáváním HDM-ASCT (vysokodávkovaný melfalan a autologní transplantace kmenových buněk) a adjuvantní chemoterapie

skou echokardiografií k odhalení diastolické dysfunkce levé komory, což je typický nález u srdeční amyloidózy [4]. Na elektrokardiogramu může být přítomna nízká voltáž komplexů QRS, což je ve zjevném kontrastu k hypertrofii srdečních stěn. Tento nález byl patrný i u prezentovaného pacienta. V poslední době se velmi důležitou diagnostickou metodou stala magnetická rezonance. V naší prezentované kasuistice nebyla provedena, protože diagnóza srdeční amyloidózy byla stanovena histologicky z již dříve provedené endomyokardiální biopsie. Z tohoto důvodu jsme nepovažovali provedení tohoto vyšetření za nezbytné. Pro detekci srdečního postižení se používá pozdní syčení gadoliniem s charakteristickým obrazem vychytávání v subendokardiální vrstvě. Senzitivita a specifita tohoto vyšetření je 85–90 % a pozitivní prediktivní hodnota asi 95 % [5]. Kromě zobrazovacích metod používáme laboratorní vyšetření, zejména imunofixaci, ke stanovení přítomnosti lehkých řetězců imunoglobulinu v séru a v moči (senzitivita této metody je 69 % při stanovení ze séra a 83 % z moči, dohromady 90 %). Pro konkrétní identifikaci používáme kvantitativní stanovení koncentrací volných lehkých řetězců (FLC) kappa a lambda v séru (immunoassay), což je metoda přibližně stokrát citlivější než imunofixace (senzitivita je 95 %). Kromě diagnostického a prognostického významu stanovení koncentrací FLC napomáhá při hodnocení léčebné odpovědi [6,7], což dokumentujeme i v našem případě, kdy na základě dynamiky koncentrací FLC po ASCT bylo indikováno podávání adjuvantní chemoterapie. Kombinace těchto metod zvyšuje senzitivitu diagnostiky na 99 %. Zlatým standardem pro diagnózu srdeční amyloidózy však nadále zůstává průkaz depozit amyloidu z endomyokardiální biopsie, která má při odběru alespoň čtyř vzorků téměř 100% senzitivitu [8]. Po stanovení diagnózy je další terapie řízena mezioborově ve spolupráci s hematologickým centrem. Prognóza pacientů s manifestním srdečním selháním je extrémně špatná. Medián přežití bez léčby je asi šest měsíců [9]. Časná diagnostika onemocnění ještě před rozvojem systolické dysfunkce levé komory je

Tabulka 1 – Koncentrace volných lehkých řetězců (FLC) lambda, kappa v séru a jejich poměr

Datum odběru FLC	FLC kappa (mg/l)	FLC lambda (mg/l)	Kappa/lambda poměr
17. 4. 2010	15,1	223	0,07
27. 4. 2010	14,7	335	0,04
28. 4. 2011	17,2	46,1	0,37
7. 6. 2011	18,9	53,6	0,35
13. 7. 2011	11,8	75,7	0,16
18. 8. 2011	17,8	76,4	0,23
29. 9. 2011	18,1	88,9	0,2
29. 11. 2011	14,4	105	0,14
22. 12. 2011	26	123	0,21
6. 3. 2012	24,3	50	0,49
20. 3. 2012	29,4	37,5	0,78
17. 4. 2012	23,2	56,4	0,41
15. 5. 2012	17,5	28,3	0,61
12. 6. 2012	19,2	22,3	0,86
10. 7. 2012	17,2	15,6	1,1

důležitým prognostickým ukazatelem, protože tito pacienti mohou být léčeni myeloablativním režimem s následnou ASCT. Pokud nemůže být myeloablativní terapie podávána, je nutné použít nemyeloablativní léčebný režim sestávající obvykle z podávání melfalanu s prednisonem nebo podle novějších prací s dexamethazonem. Tento terapeutický režim prodlužuje medián přežití na více než rok, ale obvykle není kurativní léčbou. Výsledky práce Jaccarda a spol. s užitím melfalanu s dexamethazonem ukázaly, že by kombinace melfalanu s dexamethazonem mohla být nadějnou alternativou ASCT [10]. Podle práce Maurera a spol. bylo jednoleté přežití pacientů, kteří podstoupili srdeční transplantaci s následnou ASCT, signifikantně vyšší než u pacientů bez transplantace srdce (80 % vs. 17 %, $p = 0,0005$) [11]. Před zvažovanou srdeční transplantací je nezbytné pacienty důkladně vyšetřit a vyloučit multiorgánové postižení, které je kontraindikací srdeční transplantace. U pacientů po transplantaci srdce pro srdeční amyloidózu s následnou ASCT je tříleté přežití přibližně 83 %, což je přibližně shodné s pacienty transplantovanými pro jinou diagnózu [12]. Dlouholeté přežití pacientů transplantovaných pro AL amyloidózu bez následné hematologické léčby je výrazně nižší, čtyřleté přežití se pohybuje okolo 40 %, což je zapříčiněno rekurencí amyloidu v transplantovaném srdci a progresujícím multiorgánovým postižením [13]. Periprocedurální mortalita ASCT je vyšší u pacientů s amyloidózou než u pacientů léčených pro jinou diagnózu, a to především u jedinců s preexistujícím srdečním postižením. Pacienti s významnou dysfunkcí levé komory (EFLK < 40 %) nebo se symptomy třídy NYHA III a IV jsou k tomuto výkonu kontraindikováni z výše uvedených důvodů [2,8]. Tato situace nastala i v případě našeho pacienta, proto jsme se rozhodli po konzultaci s hematologem k popsání řešení – srdeční transplantaci s následnou ASCT. Tato terapeutická metoda nebyla dosud v České republice použita, v literatuře jsou popsány pouze malé soubory takto léčených pacientů, popřípadě pouhá kasuistická sdělení [11–14].

Závěr

Tento případ ukazuje možnost významného zlepšení krátkodobé prognózy pacientů s pokročilým srdečním selháním na podkladě AL amyloidózy léčených srdeční transplantací s následnou autologní transplantací kmenových buněk. Takto složitý léčebný postup vyžaduje spolupráci zkušených center pro transplantaci srdce a kmenových buněk. Tato spolupráce by měla být zahájena již v době rozhodování o léčebných možnostech, měla by pokračovat v období přípravy sběru a následné transplantace kmenových buněk, kdy je nutné upravovat bazální imunosupresivní léčbu, a dále po celou dobu života pacienta.

Podpořeno Evropským fondem pro regionální rozvoj – Projekt FNUSA-ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123).

Literatura

- [1] K. Linhartová, Restriktivní kardiomyopatie, in: J. Veselka, K. Linhartová, D. Zemánek, et al., Kardiomyopatie, Galén, Praha, 2009, pp. 57–87.
- [2] P. Kuchynka, T. Paleček, S. Šimek, et al., Izolovaná forma srdeční amyloidózy v podobě počínající infiltrativní kardiomyopatie bez restriktivní fyziologie, Vnitřní lékařství 54 (2008) 1010–1013.
- [3] R.H. Falk, Cardiac amyloidosis: a treatable disease, often overlooked, Circulation 124 (2011) 1079–1085.
- [4] J. Koyama, P.A. Ray-Sequin, R.H. Falk, Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis, Circulation 107 (2003) 2446–2452.
- [5] F.L. Ruberg, E. Appelbaum, R. Davidoff, et al., Diagnostic and prognostic utility of cardiovascular magnetic resonance imaging in light-chain cardiac amyloidosis, American Journal of Cardiology 103 (2009) 544–549.
- [6] A. Dispenzieri, M.Q. Lacy, J.A. Katzmann, et al., Absolute values of immunoglobulin free light chains are prognostic in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation, Blood 107 (2006) 3378–3383.
- [7] M.M. Giarin, L. Giaccone, R. Sorasio, et al., Serum free light chain ratio, total kappa/lambda ratio, and immunofixation results are not prognostic factors after stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma, Clinical Chemistry 55 (2009) 1510–1516.
- [8] R.H. Falk, Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses, Circulation 112 (2005) 2047–2060.
- [9] S.W. Dubrey, R.L. Comenzo, Amyloid diseases of the heart: current and future therapies, Quarterly Journal of Medicine 105 (2012) 617–631.
- [10] A. Jaccard, P. Moreau, V. Leblond, et al., High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis, The New England Journal of Medicine 357 (2007) 1083–1093.
- [11] M.S. Maurer, A. Raina, C.H. Hesdorffer, et al., Cardiac transplantation using extended-donor criteria organs for systemic amyloidosis complicated by heart failure, Transplantation 83 (2007) 539–545.
- [12] A.V. Kristen, F.U. Sack, S.O. Schonland, et al., Staged heart transplantation and chemotherapy as a treatment option in patients with severe cardiac light-chain amyloidosis, European Journal of Heart Failure 11 (2009) 1014–1020.
- [13] J.D. Hosenpud, T. DeMarco, O.H. Frazier, et al., Progression of systemic disease and reduced long-term survival in patients with cardiac amyloidosis undergoing heart transplantation. Follow-up results of a multicenter survey, Circulation 84 (5 Suppl) (1991) III338–III343.
- [14] M.Q. Lacy, A. Dispenzieri, S.R. Hayman, et al., Autologous stem cell transplant after heart transplant for light chain (AL) amyloid cardiomyopathy, Journal of Heart and Lung Transplantation 27 (2008) 823–829.

Z anglického originálu přeložil autor.