

Amyloidóza jako vzácná příčina dušnosti

Eva Kociánová¹, Jan Václavík¹, Miloš Táborský¹, Marián Fedorco¹, Pavel Folwarczny¹, Tomáš Pika², Yvona Hřčková¹

¹I. interní klinika a ²III. interní klinika Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci, Česká republika

Kociánová E, Václavík J, Táborský M, et al. **Amyloidóza jako vzácná příčina dušnosti.** *Cor Vasa* 2010;52:188–192.

Popisujeme případ čtyřiačtyřicetiletého muže, který byl vyšetřován pro několikaměsíční námahovou dušnost s projevy srdečního selhání vzniklou po protražovaném febrilním onemocnění. Obraz jizvy v oblasti přední stěny na EKG a dysfunkce levé komory s ejekční frakcí levé komory srdeční (EFLK) 40 % a mírným perikardiálním výpotkem vedly zprvu k podezření na ischemickou chorobu srdeční, kterou vyloučilo negativní koronarografické vyšetření. Výrazná hypertrofie levé komory při kontrolní echokardiografii a nález nefrotické proteinurie imponovaly spíše jako systémové onemocnění. Magnetická rezonance srdce vyloučila prodělanou myokarditidu a pozdní subendokardiální syčení společně s nálezem paraproteinu v séru a moči a neproporciálním zvýšením volných lehkých řetězců lambda stanovily diagnózu AL amyloidózy, která byla potvrzena biopsií. Známky levostranného srdečního selhání regredovaly po titraci terapie beta-blokátorem, inhibitory ACE a diuretiky, pacient je indikován v následujících měsících k chemoterapeutické léčbě.

Klíčová slova: Amyloidóza – Kardiomyopatie – Hypertrofie – Srdeční selhání

Kociánová E, Václavík J, Táborský M, et al. **Amyloidosis as a rare cause of dyspnea.** *Cor Vasa* 2010;52:188–192.

We report the case of a 44-year-old man examined for dyspnea lasting several months with manifestations of heart failure. The patient developed the dyspnea after a protracted febrile condition. An electrocardiogram showing a scar on the anterior wall and left ventricular dysfunction with a 40% left ventricular ejection fraction (LVEF) and mild pericardial exudates led initially to suspected coronary heart disease ruled out by a negative coronary angiogram. Marked left ventricular hypertrophy on follow-up echocardiography and the finding of nephritic proteinuria made us consider a systemic disease. Heart magnetic resonance imaging excluded previous myocarditis and late subendocardial enhancement together with the detection of serum and urinary paraprotein, and a non-proportional increase in lambda free light chains, established the diagnosis of primary amyloidosis (AL) confirmed by biopsy. There was regression of signs of left-heart failure following titration of doses of a beta-blocker, ACE inhibitor and diuretics. The patient has been scheduled for chemotherapy in the ensuing months.

Key words: Amyloidosis – Cardiomyopathy – Hypertrophy – Heart Failure

Adresa: MUDr. Eva Kociánová, I. interní klinika FN Olomouc a LF UP, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, e-mail: eva.kocianova@tiscali.cz

Úvod

Amyloidóza představuje různorodou skupinu onemocnění, při kterých dochází k depozici nerozpustných proteinových fibril do mezibuněčných prostor tkání a následně k poruše architektury tkáně a funkce daného orgánu.¹ Postižení srdce je nejčastější u AL amyloidózy – až v 50 % oproti 5 % u jiných typů amyloidóz.² Při AL amyloidóze dochází k extracelulárnímu ukládání amyloidového proteinu složeného z monoklonálních lehkých řetězců, v srdci typicky ve stěnách komor a v převodním systému, což vede ke vzniku restriktivní kardiomyopatie. Méně často dochází k depozici ve stěnách síní, endotelu koronárních arterií, perikardu a tkáních chlopní.³ V klinickém obraze u pacientů dominuje dušnost jako důsledek srdečního selhávání, může se ale vyskytnout i synkopa v důsledku převodních poruch či tachyarytmií nebo anginózní potíže při

postižení koronárních tepen. Současné možnosti diagnostiky a léčby tohoto onemocnění jsou probrány v následujícím textu.

Kasuistika

Čtyřiačtyřicetiletý muž byl odeslán na naši kliniku s pěti-měsíční anamnézou námahové dušnosti progredující do NYHA III–IV a pro bolesti v zádech, které se šířily podél žeber na přední stranu hrudníku. V předchorobí byl léčen pouze pro vředovou chorobu gastroduodena ve 23 letech, dále se s ničím neléčil a žádné léky pravidelně neužíval. Na počátku onemocnění prodělal protražovanou virózu s febriliemi a následně vzniklou dušnost přisuzoval rekonvalescenci. Jelikož ale výrazná námahová dušnost při sportu přetrvávala i další měsíce, vyhledal praktického lékaře. Při prvním kontaktu se spádovým lékařem jsou

v objektivním nálezu popsány polopřízvučné chrůpky bilaterálně na plicích, v laboratoři jen lehce zvýšené CRP, v moči proteinurie bez leukocytózy, na rtg obraz městnání v malém oběhu a dilatace srdečního stínu (viz *obrázek 1*). Byl odeslán ke spádovému kardiologovi, který vyslovil dle EKG podezření na anteroextenzivní ischemii myokardu, při echokardiografickém vyšetření byla popsána EFLK snižená na 40 %, difuzní hypokineze levé komory a perikardiální výpotek do 7 mm v diastole. Spádový kardiolog ordinoval diuretika, carvedilol a dvojkombinaci antibiotik a k další diferenciální diagnóze pro suspekci ischemické choroby srdeční odeslal pacienta na naši kliniku k dořešení. Při přijetí pacient neudává žádné potíže, objektivní náleze je bez pozoruhodností, TK 120/80 mm Hg, puls 66/min. Na vstupním EKG je QS ve V_1 – V_4 a nízká voltáž v končetinových svodech (viz *obrázek 2*). Vstupní laboratorní hodnoty jsou shrnuty v *tabulce 1*.

Vzhledem k EKG obrazu jizvy na přední stěně, pozitivnímu troponinu a popsanému snížení ejekční frakce LK byla pro podezření na ischemickou chorobu srdeční provedena koronarografie s nálezem hladkých věnčitých tepen, bez stenóz, ventrikulograficky difuzní hypokineze stěn levé komory a EFLK 40 %.

V diferenciální diagnostice byla dále vzhledem k prodělané viróze, elevovanému troponinu a nálezu výpotku v perikardu zvažována perimyokarditida. Sérologickým vyšetřením ale nebyly prokázány žádné aktivní protilátky proti typickým původcům (chlamydie, mykoplasma, EBV, VCA, HSV 1,2, CMV, borrelie, treponema, toxoplasma), nízké hodnoty zánětlivých markerů nesvědčily pro bakteriální infekci a CRP zůstávalo v průběhu hospitalizace nízké. Po celou dobu hospitalizace přetrvávaly mírně nadhraniční hodnoty troponinu bez dynamiky.

Provedli jsme proto nové echokardiografické vyšetření, které odhalilo výraznou koncentrickou hypertrofii levé komory srdeční dosahující šířky 18 mm se zrnitým



Obrázek 1 Rtg srdce a plic: dilatace srdečního stínu, obraz městnání v malém oběhu



Obrázek 2 EKG: sinusový rytmus, nízká voltáž v končetinových svodech, obraz pseudoinfarktu přední stěny

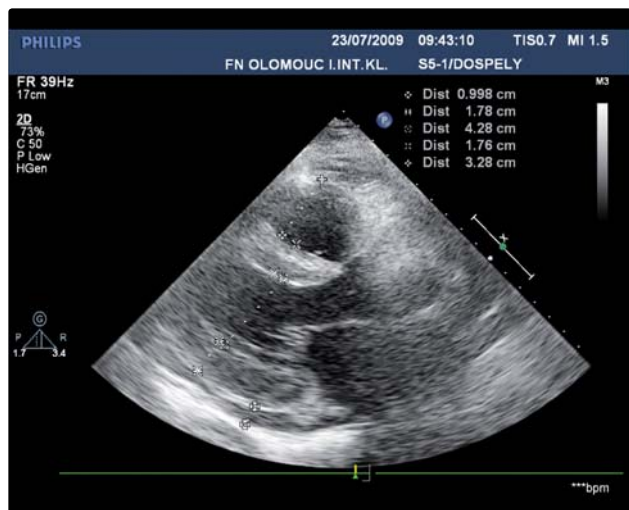
hyperechogenním myokardem, difuzní snížení ejekční frakce levé komory (EFLK) na 45 %, pseudonormální plnění, mírnou dilataci obou síní, mírný spontánní echoktrast v levé síni i komoře, mírně snížený klidový srdeční výdej na 3,6 l/min, nevýznamné insuficience na mitrální a trikuspidální chlopni a hemodynamicky nevýznamný cirkulární výpotek v perikardu (*obrázky 3–5*). K upřesnění echokardiografického nálezu a posouzení možné prodělané myokarditidy byla provedena magnetická rezonance srdce, která potvrdila hypertrofickou kardiomyopatii se sníženou EFLK na 47 % a hraniční diastolickou funkcí, bylo zjištěno difuzní syčení subendokardiální části myokardu v šíři 2 mm, fluidoperikard a fluidothorax (*obrázek 6*).

V rámci širší diferenciální diagnostiky byl vyšetřen 24hodinový sběr moči s nálezem nefrotické proteinurie 4,9 g/24 hodin, hodnoty renálních funkcí zůstávaly normální a pacient byl při nastavené terapii srdečního selhání asymptomatický. Současný náleze hypertrofické kardiomyopatie a těžké proteinurie nefrotického charakteru nás přiměl pomýšlet na systémové onemocnění postihující

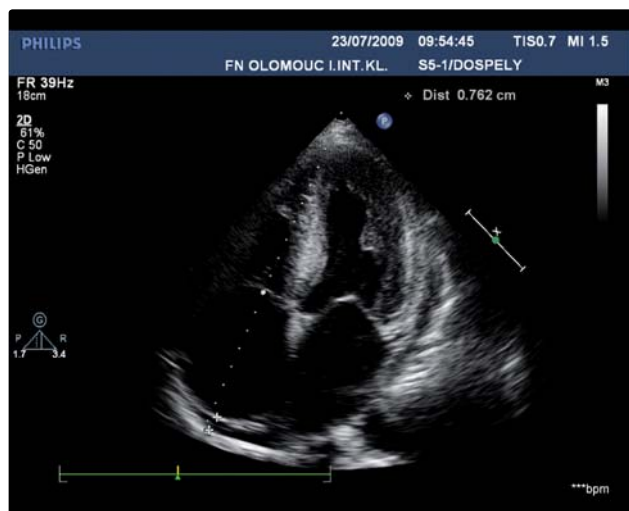
Tabulka 1 Laboratorní nálezy při přijetí

Patologické laboratorní nálezy	Vstupní hodnoty pacienta	Referenční hodnoty
Leukocyty ($10^9/l$)	10,5	4,0–10,0
Lymfocyty B (%)	16,5	20,5–51,1
Monocyty ($10^9/l$)	0,86	0,0–0,59
Neutrofilly ($10^9/l$)	7,47	1,4–6,5
FW (mm za 1 h/2h)	5/12	
Quickův test (%)	61	70–101
NT-proBNP (pg/ml)	5 872	0,0–125,0
Troponin T ($\mu g/l$)	0,073–0,068	0,0–0,03
Celkový cholesterol (mmol/l)	6,13	2,5–5,0
LDL cholesterol (mmol/l)	4,25	1,2–3,0
Kyselina močová ($\mu mol/l$)	601	200–420
Celková bílkovina (g/l)	61,5	65,0–85,0

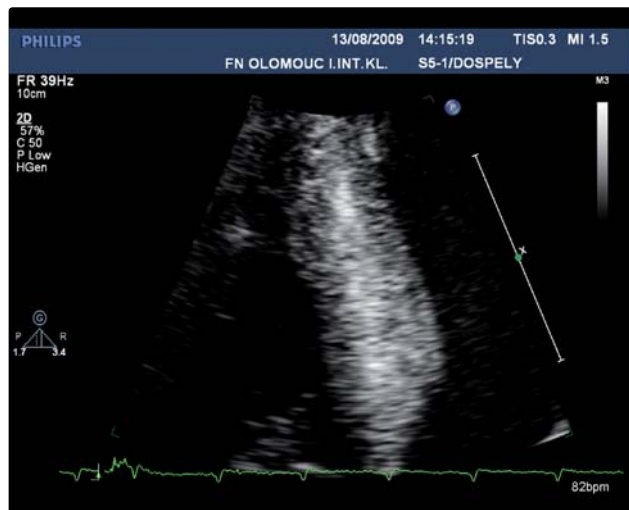
NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B, LDL – low density lipoprotein



Obrázek 3 Echokardiografické vyšetření projekce PLAX: hypertrofie levé komory, malý výpotek v perikardu

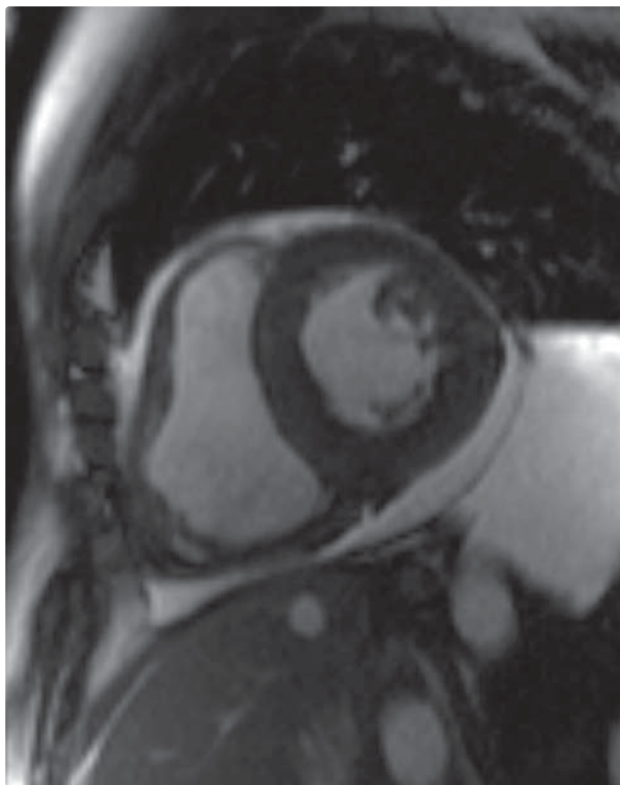


Obrázek 4 Echokardiografické vyšetření – apikální projekce



Obrázek 5 Echokardiografické vyšetření – zrnitá hyperechogenita septa

ledviny a srdce. Veškeré běžné autoprotílatky byly negativní a nízká zánětlivá aktivita nesvědčila pro revmatologickou etiologii obtíží. Při elektroforéze proteinů séra byly



Obrázek 6 Magnetická rezonance (MR) – hypertrofie levé komory

zjištěny vysoce patologické hodnoty volných lehkých řetězců lambda a pokles hodnot řetězců kappa s výsledným patologickým indexem klonality, dále nález 8,3 g/l paraproteinu IgG lambda, v moči proteinurie nefrotického typu s Bence-Jonesovou uríí (viz tabulku 2). Tento nález byl vysoce suspektní pro AL amyloidózu. Indikovali jsme trepanobiopsii kostní dřeně, ve které bylo popsáno 10% zastoupení monoklonální plazmocytární populace s expresí lehkých řetězců lambda, amyloid nebyl prokázán. Dále byla provedena excize tkáně z jazyka, ve které byl přítomen amyloid barvící se typicky konžskou červení. Na rtg vyšetření dlouhých kostí, pánve, páteře a lebky nebyla nalezena žádná osteolytická ložiska, která by svědčila pro myelomové postižení skeletu. Na základě výše uvedených nálezů byla stanovena diagnóza AL amyloidózy s postižením srdce a ledvin. Z kardiologického hlediska byla nastavena nejvýše tolerovaná dávka carvedilolu, inhibitorů ACE a optimalizována diuretická léčba, při této medikaci dochází k ústupu klinických známek městnání v malém oběhu a subjektivnímu zlepšení námahové dušnosti do třídy NYHA I–II. Kardiopulmonálně kompenzovaného pacienta jsme přeložili k chemoterapeutické léčbě na hematologickou kliniku, v září 2009 mu byl aplikován 1. cyklus chemoterapie M-Dex (melfalan-dexamethason). Další cykly chemoterapie následovaly do konce roku 2009.

Diskuse

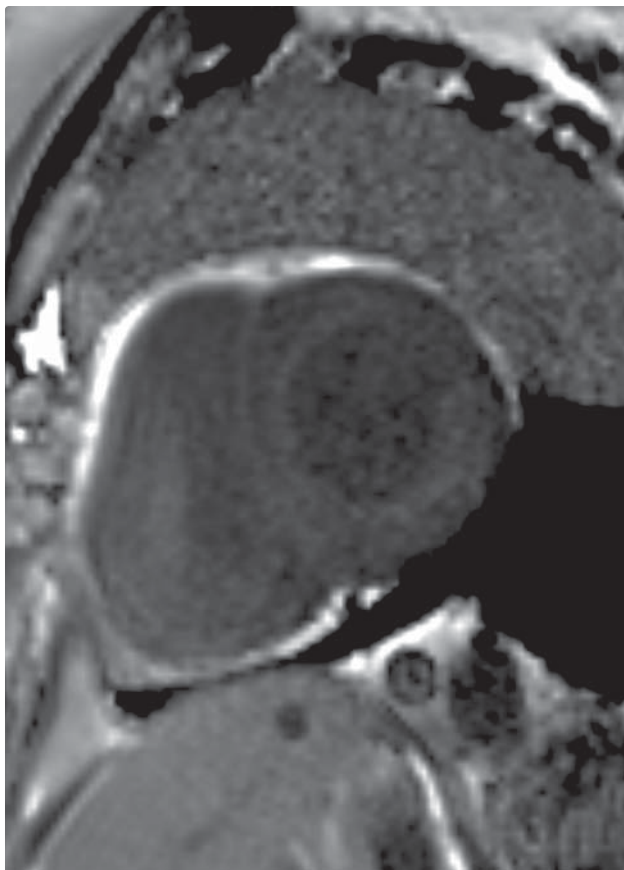
Hlavním příznakem u našeho pacienta byla dušnost jako důsledek srdečního selhávání, což je nejtypičtější projev

Tabulka 2 Laboratorní nálezy – specializovaná vyšetření

Vyšetření bílkovin séra a vyšetření IFIX	Hodnoty pacienta	Referenční hodnoty
Alfa ₁ -globulin (g/l)	3,3	(1–2)
Alfa ₂ -globulin (g/l)	11,8	(5–8)
Albumin (g/l)	29,7	(35–50)
Beta-globulin (g/l)	9,3	(6–9)
Gama-globulin (g/l)	12,2	(6–11)
Paraprotein 1 – lehké řetězce lambda (g/l)	0,9	
Paraprotein 2 – IgG lambda (g/l)	8,9	
Kappa free (mg/l)	3,02	(3,3–19,4)
Lambda free (mg/l)	358,4	(5,7–26,3)
Q kappa/lambda	0,008	(0,26–1,65)
IgA (g/l)	0,55	(0,7–4,0)
IgM (g/l)	0,21	(0,4–2,3)

IFIX – elektroforéza proteinů séra s imunofixací

srdečního postižení při amyloidóze. Elektrokardiografický nález nízké voltáže v končetinových svodech a obraz pseudoinfarktu s kmity QS na přední stěně vedl k primárnímu podezření na ischemickou chorobu srdeční. Tyto EKG nálezy jsou pro srdeční AL amyloidózu rovněž typické,⁴ méně často se mohou vyskytnout poruchy AV převodu, fibrilace síní a nespecifické poruchy nitrokomorového vedení. Případné komplexní komorové tachykardie mohou vést k náhlému úmrtí.



Obrázek 7 MR – obraz difuzního pozdního syčení subendokardiálně

Echokardiograficky u amyloidového srdce nejčastěji nacházíme hypertrofii levé i pravé komory, které mívají charakteristickou vložkovitou strukturu, nejčastěji zřetelnou v interventrikulárním septu. Síně bývají dilatované, diastolická dysfunkce je v počátečních stádiích mírná (porucha relaxace), později ale vede k restriktivnímu plnění levé komory a obrazu restriktivní kardiomyopatie.⁵ Méně běžné, ale více specifické pro amyloidózu je ztlustění interatriálního septa. Dysfunkce kontrakce síní predisponuje k intrakardiální trombóze, nejčastěji v levém nebo pravém oušku. Studie 116 autopsií explantovaných srdcí postižených amyloidem identifikovala intrakardiální trombus u 33 %, u AL amyloidózy signifikantně častěji (51 % versus 16 %), přestože pacienti s AL amyloidózou byli mladší a měli méně často fibrilaci síní než pacienti s jinými typy amyloidu.⁶

Zavádějícím údajem byla u našeho pacienta anamnéza protrahovaného febrilního onemocnění před začátkem obtíží, která vzbuzovala podezření na možnou myokarditidu nebo onemocnění srdce v rámci systémového autoimunitního onemocnění. Na správnou diagnózu nás navedl až echokardiografický nález hypertrofické kardiomyopatie s diastolickou a systolickou dysfunkcí levé komory. Důležité bylo i provedení magnetické rezonance srdce, které vyloučilo ložiskové postižení srdce po myokarditidě, a naopak prokázalo difuzní subendokardiální syčení, které je typické pro amyloidózu a je způsobeno predilekční depozicí amyloidu v intersticiu endokardu.

Podezření na amyloidózu se potvrdilo elektroforézou séra a moči s průkazem paraproteinu a Bence-Jonesovy bílkoviny a vyšetřením volných lehkých řetězců imunoglobulinů kappa a lambda, jejichž vzájemný poměr > 2 je v důsledku monoklonální nadprodukce jednoho z těchto volných lehkých řetězců typický pro amyloidózu. Laboratorně byla u našeho pacienta přítomna trvalá mírná elevace troponinu a N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP), které bohužel představují negativní prognostické ukazatele.⁷ Definitivní diagnóza amyloidózy vyžaduje histologické potvrzení z biptického vzorku, v našem případě z jazyka, ale může být použita i biopsie rektální sliznice nebo endomyokardiální biopsie.

Léčba amyloidózy je v rukou hematologů a spočívá v chemoterapii nebo autologní transplantaci kostní dřeně. Z kardiologického hlediska je vhodné vyvarovat se použití digoxinu, který se váže na fibrily amyloidu a bývá toxický i při běžných terapeutických dávkách, a také nifedipinu, který může vést k těžké deterioraci oběhu.^{8,9} Rovněž použití verapamilu je pro riziko těžké systolické dysfunkce nevhodné.¹⁰ Inhibitory ACE mohou být užity, je však třeba opatrnosti pro možnou profuzní hypotenzi při subklinické autonomní neuropatii. Sporná je antikoagulace u pacientů se sinusovým rytmem pro výše popsanou tendenci k intrakardiální trombóze, rutinní vyšetřování těchto pacientů transezofageální echokardiografií není dosud zavedeno a incidence ischemických CMP není známa. Vzhledem k tomu, že jen 4 % pacien-

tů s AL amyloidózou mají izolované postižení srdce, srdeční transplantace je léčebnou metodou spíše výjimečnou.²

Prognóza pacientů je nepříznivá, v závislosti na stadiu onemocnění se v okamžiku zachytu medián přežití udává mezi 4 až 27 měsíci. Negativními prognostickými markery jsou přítomnost systolické dysfunkce, elevace NT-proBNP nad 152 pmol/l¹¹ a elevace troponinu T. Příčinou kardiální smrti pacientů s AL amyloidózou bývá srdeční selhání (jehož rapidní progres se přičítá toxickému účinku cirkulujících lehkých řetězců na amyloidem poškozený myokard) a náhlá smrt při maligní arytmii nebo elektromechanické disociaci.¹² Prospěšnost zajištění pacientů s amyloidózou implantabilním kardioverterem-defibrilátorem zatím nebyla prokázána.¹³

Závěr

Ve výše popisovaném případě trvalo stanovení diagnózy srdeční AL amyloidózy šest měsíců. Největší časová prodleva byla od vzniku symptomů do prvního vyšetření praktickým lékařem a následně spádovým kardiologem, který ihned po zjištění závažných EKG a echokardiografických změn indikoval podrobnější došetření na kardiologické klinice. Klíčovým pro stanovení správné diagnózy byl echokardiografický náález těžké hypertrofie a restriktivního plnění levé komory, které vstupně pozornosti unikly. Následná laboratorní a zobrazovací diagnostika již směřovala k určení příčiny výrazné hypertrofie levé komory s restriktivní kardiomyopatií a vedla ke stanovení diagnózy AL amyloidózy s postižením srdce a ledvin a následné kauzální terapii.

Literatura

1. Hess OM, McKenna W, Schultheiss HP, et al. Myocardial Disease. In: Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, et al. The ESC textbook of cardiovascular medicine. Oxford: Blackwell Publishing, 2006:478–479.
2. Dubrey SW, Cha K, Anderson J, et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. QJM 1998; 91:141–157.
3. Smith TJ, Kyle RA, Lie JT. Clinical significance of histopathologic patterns of cardiac amyloidosis. Mayo Clin Proc 1984;59:547–555.
4. Feng D, Edwards WD, Oh JK, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. Circulation 2007;116:2420–2426.
5. 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.
6. Dispenzieri A, Kyla RA, Gertz MA, et al. Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins. Lancet 2003;361: 1787–1789.
7. Klein AL, Hatle LK, Taliercio CP, et al. Serial Doppler echocardiographic follow-up of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. J Am Coll Cardiol 1990;16:1135–1141.
8. Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. Circulation 1981;63:1285–1288.
9. Gertz MA, Skinner M, Connors LH, et al. Selective binding of nifedipine to amyloid fibrils. Am J Cardiol 1985;55(13 Pt 1):1646.
10. Pollak A, Falk RH. Left ventricular systolic dysfunction precipitated by verapamil in cardiac amyloidosis. Chest 1993;104:618–620.
11. Kristen AV, Dengler TJ, Hegenbart U, et al. Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk for sudden cardiac death. Heart Rhythm 2008;5:235–240.
12. Palladini G, Campana C, Klersy C, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. Circulation 2003;107:2440–2445.
13. Ng B, Connors LH, Davidoff R, et al. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated amyloidosis. Arch Intern Med 2005; 165:1425–1429.

Došlo do redakce 16. 1. 2010

Přijato 8. 2. 2010