

## Diagnostika a léčba nejčastější formy restriktivní kardiomyopatie: srdeční amyloidózy

Kateřina Linhartová

*Kardiologické oddělení, Kardiovaskulární centrum, Fakultní nemocnice Motol, Praha, Česká republika*

Linhartová K. **Diagnostika a léčba nejčastější formy restriktivní kardiomyopatie: srdeční amyloidózy.** *Cor Vasa* 2010;52:393–396.

Nejčastější restriktivní kardiomyopatií je AL amyloidóza, jejíž roční výskyt se odhaduje na osm až deset případů na milion obyvatel. Klinický obraz tvoří kombinace nespecifických celkových příznaků s projevy srdečního selhání. Základní diagnostickou metodou je echokardiografie s nálezem ztlustění a zvýšené tuhosti srdeční stěny, které vedou k diastolické dysfunkci levé komory. Zlatým standardem je histologický průkaz amyloidu a jeho imunohistochemická nebo imunoelektronmikroskopická typizace. Léčba probíhá v těsné spolupráci s hematologickým pracovištěm nebo přímo na něm a zaměřuje se na potlačení tvorby amyloidogenního proteinu. Včasná léčba AL amyloidózy může zlepšit dosud velmi nepříznivou prognózu těchto pacientů.

**Klíčová slova:** Restriktivní kardiomyopatie – AL amyloidóza – Echokardiografie – Diastolická dysfunkce

Linhartová K. **The diagnosis and treatment of the most common form of restrictive cardiomyopathy: cardiac amyloidosis.** *Cor Vasa* 2010;52:393–396.

The most common restrictive cardiomyopathy is light-chain (AL) amyloidosis with an estimated prevalence of 8–10/1 mil. pop. The clinical picture is a combination of non-specific general symptoms with presentations of heart failure. The principal diagnostic method is echocardiography showing myocardial wall thickening and increased stiffness leading to left ventricular diastolic dysfunction. The gold standard is histologic evidence of amyloid with its immunohistochemical or immuno-electron microscope typing. Treatment is performed in close collaboration with a department of hematology, or even there, and is designed to inhibit the formation of amyloidogenic protein. If initiated early, treatment of AL amyloidosis may improve the hitherto very grim prognosis of these patients.

**Key words:** Restrictive cardiomyopathy – AL amyloidosis – Echocardiography – Diastolic dysfunction

**Adresa:** doc. MUDr. Kateřina Linhartová, Ph.D., FESC, Kardiologické oddělení, Kardiovaskulární centrum, FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, Česká republika, e-mail: linhartkaterina@seznam.cz

Restriktivní kardiomyopatie (RCM) je definována restriktivní poruchou plnění levé komory (LK) spojenou s normální tloušťkou stěny a normálním nebo sníženým diastolickým i systolickým objemem LK nebo obou komor. Současně nesmějí být přítomny koronární nemoc, arteriální hypertenze, chlopenní a vrozené srdeční vady natolik významné, aby mohly být příčinou pozorované poruchy.<sup>1</sup> Nejčastější příčinou RCM je amyloidóza, jejíž roční výskyt se udává osm až deset případů na milion obyvatel a která se definici poněkud vymyká, protože v době stanovení diagnózy bývá již spojena se ztlustěnou stěnou LK nebo obou komor.

Amyloidózu charakterizuje extracelulární ukládání proteinových vláken různého složení, avšak uniformních vlastností, tzv. amyloidu. Klasifikaci typů amyloidózy uvádí *tabulka 1*. Vzácně může být příčinou RCM také ukládání lehkých řetězců imunoglobulinů, které však tvoří

fibrilární amyloidní strukturu (nonamyloid monoclonal immunoglobulin deposition disease, MIDD).

### AL amyloidóza

Je nejčastější příčinou RCM v rozvinutých zemích. Klinický obraz tvoří kombinace nespecifických celkových příznaků, jako je slabost, únava, hmotnostní úbytek, projevy srdečního selhání, arytmie, méně často i angina pectoris a rovněž projevy postižení dalších systémů, mezi něž patří např. hematomy, lehká anemie, renální insuficience, periferní neuropatie, dysestazie, známky jaterního selhání. Specifickými, avšak vzácnými nálezy jsou zvětšení jazyka (makroglosie), periorbitální purpura a syndrom karpálního tunelu.

Klasickou EKG známkou je nízká voltáž ve všech svodech, avšak nález hypertrofie levé komory amyloidózu nevylučuje.

Tabulka 1 Klasifikace amyloidóz

Typ amyloidózy	Fibrilární bílkovina	Klinická jednotka
<b>Systémová</b>		
AL	Lehké řetězce imunoglobulinu	Monoklonální gamapatie nejistého významu
		Mnohočetný myelom
		Maligní lymfom
AH	Těžké řetězce imunoglobulinu	Systémová amyloidóza
ATTR	Transthyretin/prealbumin (normální, nemutovaný)	Senilní amyloidóza
AA	Sérový amyloid A	Amyloidóza spojená s chronickými zánětlivými chorobami, např. revmatoidní artritidou, Crohnovou chorobou
	$\beta_2$ -mikroglobulin	Amyloidóza spojená s dialýzou*
<b>Hereditární (familiární) ATTR</b>	Transthyretin/prealbumin (mutovaný)	Hereditární systémová amyloidóza
	$\alpha$ řetězec fibrinogenu	Hereditární systémová amyloidóza
	Apolipoprotein AI	Hereditární systémová amyloidóza
	Apolipoprotein AII	Hereditární systémová amyloidóza
	Lysosym	Hereditární systémová amyloidóza
<b>Lokalizovaná</b>	Atriální natriuretický peptid	Izolovaná atriální amyloidóza

\* Vyskytovala se při používání staršího typu dialyzačních membrán, které nepropouštěly  $\beta_2$ -mikroglobulin, což vedlo k jeho akumulaci v organismu, zejména však v kloubech a periartikulární tkáni. Klasifikace podle citace 9.

Nízká voltáž ve svodech z pravého prekordia nebo kmit Q ve svodech ze spodní stěny mohou napodobovat stav po infarktu, tzv. obraz pseudoinfarktu.

Základní diagnostickou metodou je echokardiografie (obrázky 1A–C). Difúzní infiltrace myokardu vede k ztlusťování a zvýšené tuhosti srdeční stěny. To se projevuje především progresivní diastolickou dysfunkcí LK. V časných stádiích amyloidózy může transmitrální průtok odpovídat poruše relaxace, s progresí onemocnění se však vyvíjí obraz restrikce a zvýšeného plicního tlaku v LK s plicní hypertenzí. Systolická funkce zůstává dlouho zachována. Síně dilatují v důsledku diastolické dysfunkce LK, navíc stěny i síňové septum bývají rovněž infiltrovány. Postižení pravé komory je známkou pokročilého onemocnění a nepříznivé prognózy. Dochází k infiltraci volné stěny a dilataci s trikuspidální regurgitací při postkapilární plicní hypertenzi. Amyloid infiltruje i cípy chlopní, obvykle však nevede ke klinicky významné stenóze nebo regurgitaci. Bývá přítomen hemodynamicky nevýznamný perikardiální výpotek.

Zlatým standardem diagnózy je histologický průkaz amyloidu.<sup>2</sup> Používá se nejčastěji barvení Kongo červení. Citlivost aspirace břišního tuku a rektální biopsie se pohybuje v rozmezí 70–90 %, zatímco senzitivita endomyokardiální biopsie (EMB) se blíží 100 %. Při pozitivním nálezu amyloidu je dalším krokem imunohistochemická nebo imunoelektronmikroskopická typizace. Typizace je nezbytná také k diagnóze vzácné formy MIDD, která je „Kongo-negativní“.

Z laboratorních hodnot má klíčový význam stanovení poměru sérových koncentrací volných lehkých řetězců imunoglobulinu typu  $\kappa$  a  $\lambda$  (normální hodnoty  $\kappa / \lambda$  jsou 0,26–1,65). U monoklonálních gamapatií jsou rozdíly mezi koncentracemi deseti- až stonásobně vyšší, ať už ve prospěch  $\kappa$ , nebo  $\lambda$ .

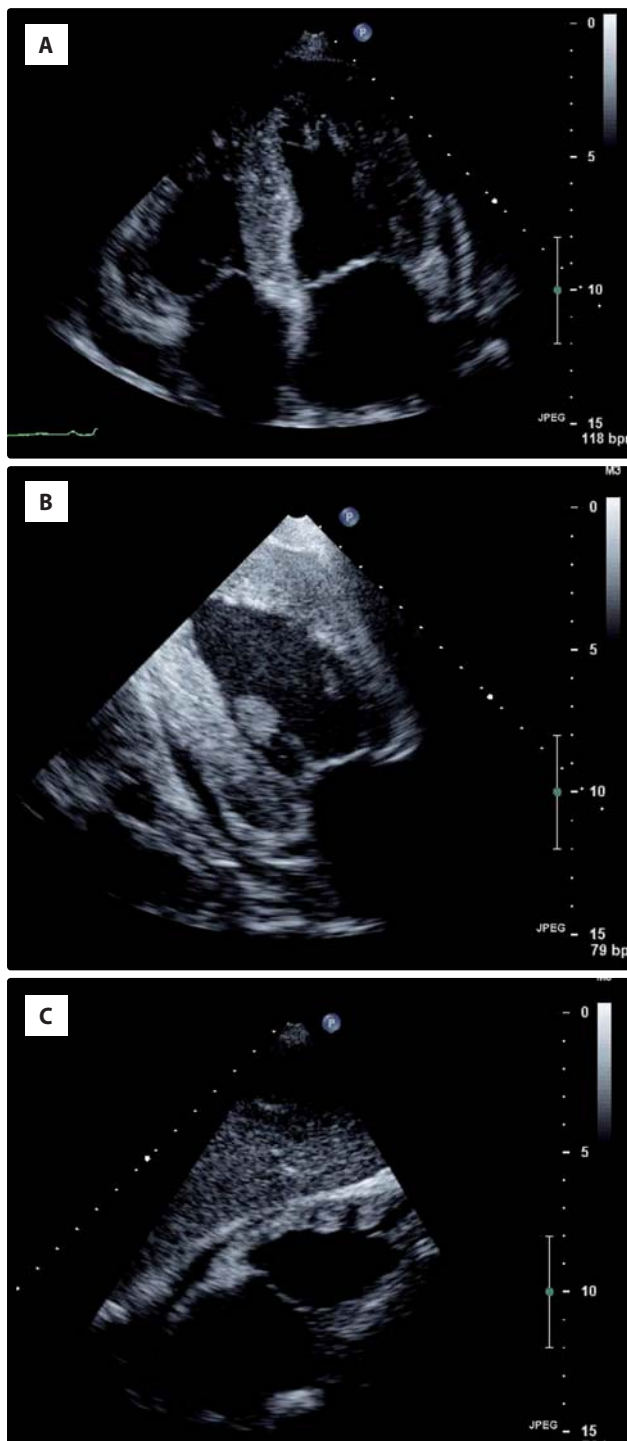
Naopak u imunopatologických stavů s polyklonální produkcí koncentrace volných řetězců stoupají, avšak poměr  $\kappa / \lambda$  se nemění.

V diagnostice je přínosná i magnetická rezonance (MR), především pro svoji vysokou specifitu (až 94 %)<sup>3</sup> (obrázky 2A, 2B). Použití paramagnetické kontrastní látky s gadoliniem zvýrazní oblasti infiltrace myokardu, kde se tato látka s odstupem minut po podání akumuluje. Tento jev se nazývá pozdní syčení (late gadolinium enhancement). Pro amyloidózu je typické rozložení po celém obvodu komory, s maximem subendokardiálně a s různě intenzivní penetrací do hlubších vrstev myokardu. Zahrnuje velké oblasti myokardu levé (> 50 %) a často i pravé komory a neodpovídá povodím koronárních tepen. Vzhledem k nižší senzitivě MR nenahrazuje bioptickou diagnózu. Při pozitivním MR nálezu může k diagnóze amyloidózy stačit potvrzení biopsie z nekardiální tkáně a EMB je nutná pouze při potřebě typizace specificky kardiálního amyloidu.

Léčba probíhá v těsné spolupráci s hematologickým pracovištěm nebo přímo na něm a zaměřuje se na potlačení tvorby amyloidogenního proteinu. Toho lze dosáhnout kombinovanou chemoterapií, autologní transplantací kmenových buněk nebo kombinací obou metod. Podpůrný význam má léčba srdečního selhání a prevence maligních arytmií.

Mezi podpůrná opatření patří restrikce tekutin, případně s pomocí diuretik. Vasodilatancia mohou být špatně tolerována. Kontraindikovány jsou digoxin a blokátory kalciového kanálu, které se vážou na amyloid a dosahují lokálně toxických koncentrací spojených s poruchami rytmu a progresí srdečního selhání.

AL amyloidóza srdce je jedna z prognosticky nejzávažnějších kardiomyopatií vůbec: v době manifestace srdečního selhání je medián přežití bez léčby menší než šest měsíců.<sup>4</sup>

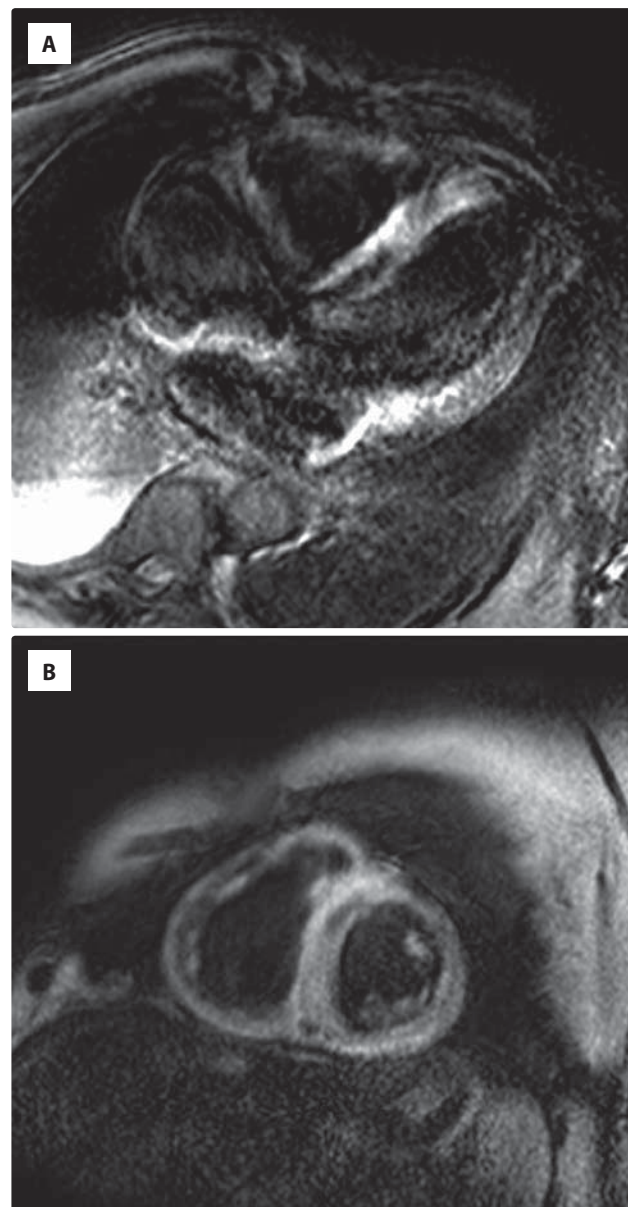


Obrázek 1 AL amyloidóza u pacienta s mnohočetným myelomem, (A) apikální čtyřdutinová projekce, (B) dlouhá osa levé komory, (C) subkostální projekce. Je patrna dilatace obou síní. Obě komory mají výrazně zesílenou, hyperechogenní stěnu, dutina obou komor není rozšířena. Je přítomen malý perikardiální výpotek.

Při včasné diagnostice a léčbě se medián přežití může pohybovat kolem čtyř let.<sup>5</sup>

### AA amyloidóza

V rozvinutých zemích je nejčastěji spojena s revmatoidní artritidou. Starší práce udávají infiltraci srdce až u 10 %



Obrázek 2 AL amyloidóza na MR. Rozsáhlá subendokardiální oblast pozdního syčení gadoliniovým kontrastem a difuzní postižení zejména komorového septa (A), v krátké ose je dobře patrné pozdní syčení ve stěně PK (B).

pacientů s AA amyloidózou, novější práce však ukazují, že je patrně jevem spíše vzácným – méně než 1 %.<sup>6</sup> Echokardiografický nález je podobný jako u AL amyloidózy. V diferenciální diagnostice je třeba vyšetřit sérové imunoglobuliny a volné cirkulující lehké řetězce k vyloučení AL amyloidózy. Pacienti s AA amyloidózou mívají vzhledem k preexistujícímu chronickému zánětu naopak častěji polyklonální hypergamaglobulinemii. Diagnostická je EMB. Základní léčebnou strategií je intenzivní léčba vyvolávajícího zánětlivého onemocnění. Prognóza je určena stupněm renálního poškození v době diagnózy.

### Senilní amyloidóza

Nachází se většinou až po 70. roce, více u mužů. Při pitvě u osob starších 80 let se vyskytuje v 25 %. Klinicky se

projevuje srdečním selháním, symptomatologie však bývá mírnější, než jak je popisována při stejném stupni infiltrace při AL amyloidóze.<sup>7</sup> Jediným častějším extrakardiálním projevem může být syndrom karpálního tunelu. Na EKG bývá častěji normální voltáž, echokardiografický a MR obraz jsou stejného charakteru jako u AL amyloidózy. K potvrzení diagnózy je nutná EMB, protože v jiných lokalitách se amyloid zpravidla nenachází. Průběh je benignější než u AL amyloidózy. Léčba je pouze symptomatická. Medián přežití se udává 75 měsíců.<sup>2</sup>

### Izolovaná atriální amyloidóza

Je častým pitevním nálezem u starých lidí, např. u více než 90 % osob nad 90 let. Z klinického hlediska by mohla mít význam jako jeden z rizikových faktorů síňových arytmií u starých lidí.<sup>8</sup>

### Hereditární amyloidóza

Je velmi vzácné autosomálně dominantní onemocnění. Věk v době manifestace je u nejagresivnějších forem kolem 20 let, častěji v 5.-6. dekadě.<sup>9</sup> Nejčastější je postižení srdce zejména v kombinaci s neuropatií. Nefropatie není typickým rysem hereditární amyloidózy. Klinicky se projevuje srdečním selháním, poruchami rytmu a ortostatickou hypotenzí. EKG, echokardiografický a MR obraz jsou stejného charakteru jako u AL amyloidózy. Některé hereditární amyloidózy postihují pouze srdce, a proto je k diagnóze nutná EMB. Jedinou kauzální léčbou je časná transplantace jater, protože mutovaný transthyretin je produkován v játrech. V České republice se zatím tato indikace mezi více než 1 000 provedených transplantací nevyskytla (Mejzlík, 2009, osobní sdělení.)

AL amyloidóza je u nás dosud často diagnostikována pozdě. Pro diagnostiku je mimořádně významné pečlivé iniciální komplexní klinické, EKG a echokardiografické vyšetření, protože podezření na amyloidózu vzniká právě z kombinace zdánlivě nesouvisejících abnormalit. Zlatým standardem je EMB ve specializovaných centrech. Včasná léčba AL amyloidózy může zlepšit dosud velmi nepříznivou prognózu těchto pacientů.

Děkuji za zapůjčení snímků z MR MUDr. T. Adlovi z Kliniky zobrazovacích metod FN Motol.

### Literatura

1. 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.
2. Shah KB, Inoue Y, Mehra MR. Amyloidosis and the heart. *Arch Intern Med* 2006;166:1805–1813.
3. Vogelsberg H, Mahrholdt H, Deluigi CC, et al. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected amyloidosis. Noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1022–1030.
4. Falk RH. Diagnosis and management of cardiac amyloidoses. *Circulation* 2005;112:2047–2060.
5. Wechalekar AD, Hawkins PN, Gillmore JD. Perspectives in treatment of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2008;140:365–377.
6. Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;356:2361–2371.
7. Ng B, Connors LH, Davidoff R, et al. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light-chain (AL) amyloidosis. *Arch Intern Med* 2005;165:1425–1429.
8. Ariarajah V, Steiner I, Hájková P, et al. The association of atrial tachyarrhythmias with isolated atrial amyloid disease: preliminary observations in autopsied heart specimens. *Cardiology* 2009;113:132–137.
9. Baethge BA, Jacobson DR. Amyloidosis, overview. *eMedicine* 2009. <http://www.emedicine.com/med/topic3377.htm>.

---

*Došlo do redakce 3. 5. 2010*

*Přijato 1. 6. 2010*