

Srdeční selhání jako první klinický projev amyloidózy

František Novák¹, Jan Václavík²

¹Interní oddělení Podhorské Nemocnice Agel, Bruntál

²Interní a kardiologická klinika Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařská fakulta Ostravské univerzity

Pojem amyloidóza zahrnuje skupinu poruch, při kterých dochází k ukládání proteinů, přirozených i mutovaných, do tkání. Z těchto proteinů vzniká uspořádaná vláknitá, špatně rozpustná matrix zvaná amyloid. Její ukládání poškozuje funkci postižených orgánů (1, 2). Diagnostika je obtížná a často pozdní (3). Postižení srdce je velmi časté a nejvíce limituje prognózu nemocného (4). Popisujeme případ pacientky, u které ani relativně časná diagnóza srdeční amyloidózy nezabránila jejímu náhlému úmrtí.

Klíčová slova: srdeční amyloidóza, diagnostika, náhlá srdeční smrt.

Heart failure as the first clinical symptom of amyloidosis

The term amyloidosis includes a group of disorders in which proteins, both native and mutated, are deposited in the tissues. These proteins form an ordered fibrous, poorly soluble matrix called amyloid. Its deposition impairs the function of the affected organs (1, 2). Diagnosis is difficult and often late (3). Heart involvement is very common and limits the prognosis of the patient (4). We describe the case of a patient in which even the relatively early diagnosis did not prevent her sudden death.

Key words: cardiac amyloidosis, diagnosis, sudden cardiac death.

Úvod

Amyloidóza je postižení, při kterém dochází k ukládání bílkovin různého původu (amyloidu) do tkání. Amyloid lze charakterizovat jako vláknitou, špatně rozpustnou matrix, odolnou vůči proteolýze (1, 2). V současnosti je známo více než 30 bílkovin, které mohou být příčinou amyloidózy. Jedná se o velmi vzácné onemocnění s výskytem 5–12 případů/1 milion obyvatel/rok. Včasná diagnostika a léčba je pro další prognózu pacienta zásadní (3).

Může být jak lokalizovaná na jeden orgán, tak systémová s postižením více orgánových systémů. Systémové amyloidózy mohou být hereditární, ale nejčastěji se vyskytují formy získané, z nichž 70 % tvoří AL amyloidóza (3).

AL amyloidóza je způsobena ukládáním volných lehkých řetězců imunoglobulinů (free light chains; FLC), které jsou produkovány klonálními plazmatickými buňkami. V 10–20 % případů je AL amyloidóza asociována s hematologickými nádorovými onemocněními, zpravidla mnohočetným myelomem nebo Waldenströmovou makroglobulinémií (2).

Další relativně časný typ získané amyloidózy je AA amyloidóza (cca 6 %) provázející chronická zánětlivá, zejména revmatická, onemocnění, ale také nespecifické stěvné záněty, chronické osteomyelitidy apod. Při těchto onemocněních se tvoří sérový amyloid A (5).

Dalším typem je tzv. senilní amyloidóza (cca 6 %), která vzniká ukládáním nativního nemutovaného transtyrektinu čili wild-type transtyrektinu (6).

Hereditární amyloidózy vznikají mutací genu pro vlastní amyloidový prekurzor a patologicky pozměněná bílkovina, obtížněji podléhající proteolýze, tvoří depozita amyloidu. Tento typ bílkovin můžeme mimo jiné prokázat genetickým vyšetřením periferní krve. Postižení je řada, nejčastěji vzniká ukládáním mutovaného transtyrektinu (ATTR amyloidóza, cca 7 %) (7).

Nejčastěji postiženými orgány jsou srdce, ledviny, nervový systém, játra, ale postiženy bývají i měkké tkáně, GIT či plíce. Postižení srdce ve formě koncentrické hypertrofie nejvíce ovlivňuje prognózu nemocných (3, 4).

Prognóza závisí na včasnosti diagnózy a je závislá na míře poškození srdce. U neléčeného pacienta s projevy srdečního selhání a elevací NTproBNP nad 1 800 mg/l je medián přežití okolo 6 měsíců (8). Smrt nastává obvykle v důsledku progresu srdečního selhání, maligní arytmie, asystolie nebo elektromechanické disociace (9).

Diagnostika amyloidózy se opírá o průkaz přítomnosti amyloidu, jeho typizaci a průkaz poškození orgánu či orgánů amyloidem. Typizace amyloidu je naprosto nezbytná pro nasazení adekvátní léčby (3). Zdaleka nejčastější je AL amyloidóza. Klinické známky, které by nás k této diagnóze mohly nasměrovat, jsou únava, kožní purpura, lámavé nehty, hypotenze, projevy srdečního a ledvinového selhání, makroglosie, pseudohypertrofie svalstva, periorbitální hemoragie, syndrom karpálního tunelu, hepatomegalie... (1). Dále se diagnostika opírá o stanovení přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu a monoklonální plazmocelulární populace v kostní dřeni. K posouzení hereditární amyloidózy se provádí genetické vyšetření z periferní krve. I při průkazu přítomnosti monoklonální gamapatie je nezbytné vyloučit hereditární formu amyloidózy, neboť až ve 12 % se může jednat o koincidenci. U silní amyloidózy se koincidencí vyskytuje dokonce až u 33 % případů. Průkaz amyloidu je založen na histologickém vyšetření. Biopsie se provádí buď cíleně z podkožního tuku z oblasti pupku, malých labiálních slinných žláz, rekta nebo jazyka, případně cíleně z postiženého orgánu (ledviny, srdce, nerv, játra) (10). Pro specifické znázornění amyloidu se používá barvení Kongo červení (2). Typizace amyloidu se provádí imunohistochemicky, imunofluorescenčně, pomocí hmotnostní spektrometrie (3). Souběžně je nutné posouzení přítomnosti orgánového postižení.

Při postižení srdce amyloidem je typický nálezy EKG s nízkou nebo normální voltáží při echokardiograficky prokázané výrazné hypertrofii LK, dále Q vlny bez anamnézy infarktu myokardu. Echokardiograficky zjišťujeme hypertrofii stěn levé i pravé komory, bývá postiženo i síňové

septum. Myokard má zrnitou strukturu a můžeme najít i separaci perikardu. Síně bývají dilatované, komory pouze zřídka. Dopplerem typicky nacházíme restriktivní plnění LK (1). K diagnostice může přispět i vyšetření MR s nálezem pozdního syčení myokardu (gadolinium delayed enhancement) (11).

Léčba amyloidózy závisí na jejím typu. U nejčastější AL amyloidózy se jedná o kombinaci protinádorové léčby, ve hře je autologní transplantace krvetvorných buněk. AA amyloidózu léčíme tím, že léčíme základní onemocnění. K léčbě pacientů s transthyretinovou amyloidní kardiomyopatií je nově využíván přípravek tafamidis (12, 13). U některých typů hereditárních amyloidóz může pomoci transplantace jater, u senilní amyloidózy doxycyklin (3).

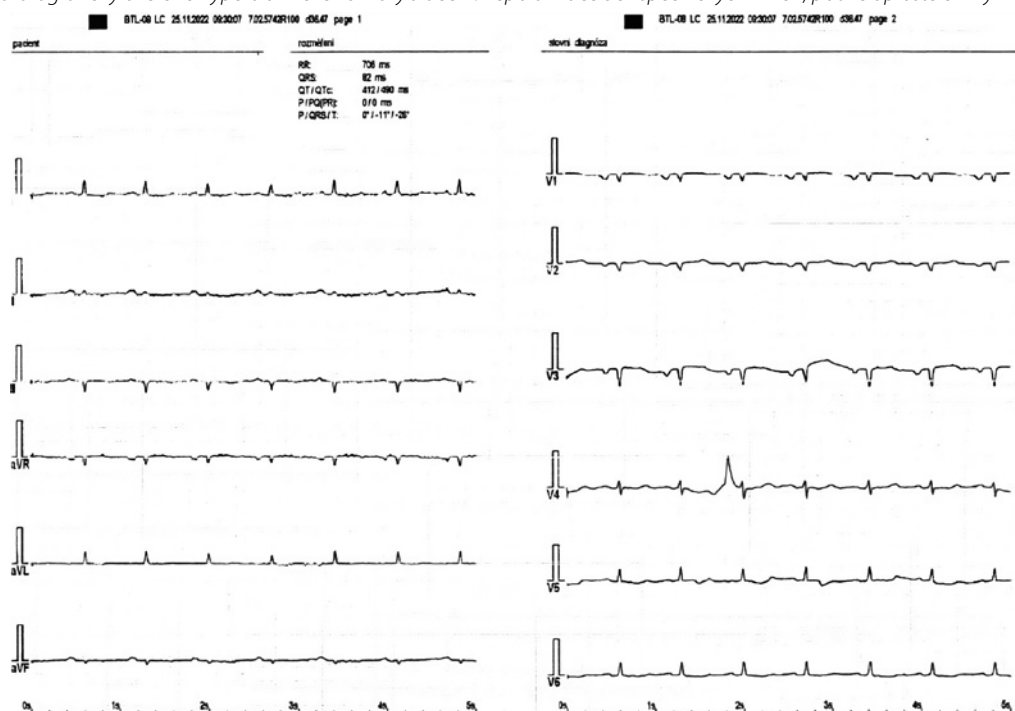
Popis případu

69letá žena, kuřačka, po interní strážce léčená dosud pouze s arteriální hypertenzí, přichází k prvnímu vyšetření po objednání rodinou do spádové kardiologické ambulance pro asi půl roku trvající dušnost, nižší krevní tlak, vyšší tepovou frekvenci, únavu, ztrátu na váze, nejistotu při chůzi. Sama vyslovila podezření na plicní hypertenzi, o které četla v časopise a jejíž příznaky u sebe pozorovala. Na hypertenzi užívala betaxolol 20 mg 1/2-0-0, amlodipin 5 mg 1-0-0, candesartan/hydrochlorothiazid 32 mg/12,5 mg 1-0-0.

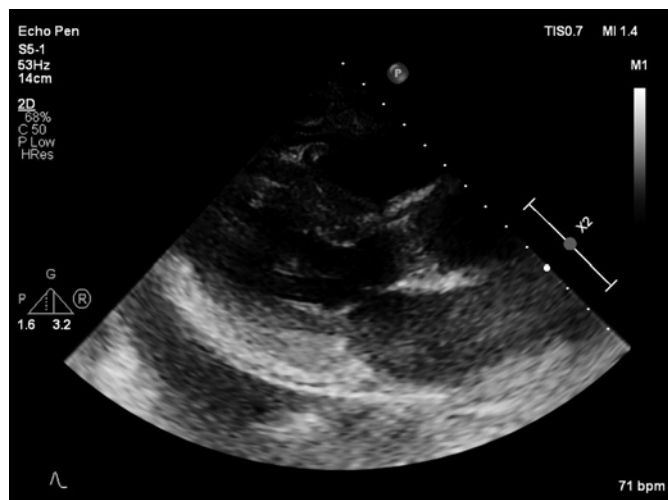
Klinickým vyšetřením byla zjištěna lehká pletora ve tvářích, zvýšená náplň krčních žil, systolický šelest v prekordiu, oslabené dýchání vlevo bazálně, otoky kolem kotníků, hypertrofie svalstva (na dotaz, zda v mládí cvičila, neboť má svaly jako gymnastka, odpověděla, že nikoliv). Makroglosie jistě byla přítomná, ale popsána byla až při vyšetření na hematologické klinice. Krevní tlak byl 105/70 mm Hg.

Na EKG vstupně sinusový rytmus, tepová frekvence 85/min, Q kmity V1–V3, oploštělé T difúzně, nižší voltáž (Obr. 1).

Obr. 1. Na EKG vidíme sinusový rytmus s tepovou frekvencí 85/min, Q kmity V1–V3 bez předchozí anamnézy infarktu myokardu, ve všech svodech je nízká voltáž při echokardiograficky ověřené hypertrofii levé komory srdeční. Repolarizace bez specifických změn, pouze oploštělé vlny T



Obr. 2. Na echo zřetelná výrazná hypertrofie stěn nedilatované levé srdeční komory, dilatace levé síně, srpkovitá separace perikardu. Je zřetelná zrnitá struktura myokardu a větší pleurální výpotek



Postupně bylo doplněno echokardiografické a laboratorní vyšetření, rtg S+P, CT plic.

Základní laboratorní ukazatele se jevily bez pozoruhodností, kromě hodnoty NTproBNP 2200 ng/l.

Na echokardiografickém vyšetření byla zjištěna výrazná hypertrofie stěn LK, normální systolická funkce LK, dilatace levé síně, perikard s drobnou separací. Byla přítomna zrnitá denzita myokardu a výrazný pleurální výpotek (Obr. 2)

Na rtg S+P bylo přítomno syté zastření dolního plicního pole a zevní části středního pole vlevo, popsáno jako fluidothorax.

U pacientky byla stanovena diagnóza srdečního selhání se zachovalou systolickou funkcí při výrazné hypertrofii myokardu. Byl vysazen amlodipin a candesartan/hydrochlorthiazid, nasazena diuretika a pozvána na kontrolu za týden. V mezidobí bylo doplněno CT – potvrzen fluidothorax, bez nálezu tumoru. Při kontrole došlo ke zlepšení stavu, zlepšení dýchání, úbytku na váze 3 kg. Kontrolní laboratoř byla bez pozoruhodností. Vzhledem k dobrému efektu diuretik punkce fluidothoraxu zatím nebyla indikována.

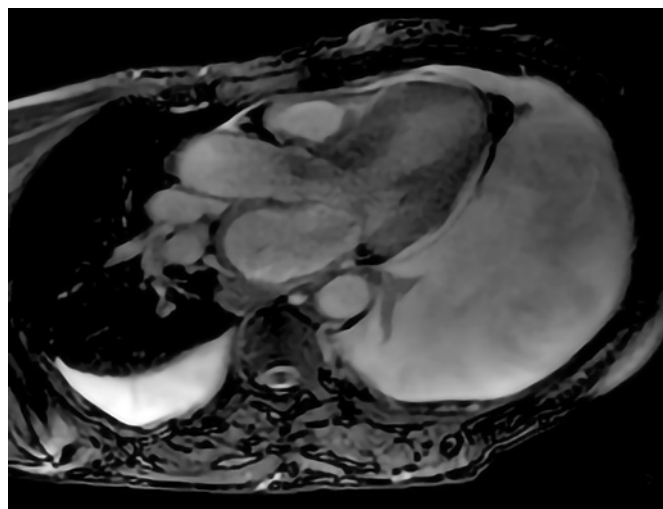
Příznaky byly typické pro amyloidózu, ale konkrétní podezření ještě nebylo vysloveno. Vzhledem k abnormální denzitě myokardu na ECHO a příznakům, které nesvědčily pro hypertenzní kardiomyopatii ani hypertrofickou kardiomyopatii, bylo vysloveno podezření na střádavé onemocnění srdce. Vzhledem k dobré spolupráci s kardiocentrem byla pacientka po domluvě již za 3 týdny po prvním vyšetření přijata k provedení SKG a MR srdce. Selektivní koronarografie neprokázala obstrukci koronárních tepen.

Na MR srdce byla levá komora bez dilatace s těžkou hypertrofií stěn – maximum báze septa 17 mm, bez segmentární poruchy kinetiky, s dobrou systolickou funkcí, bylo přítomno mírné ztlustění stěn pravé komory i levé síně, postkontrastně difuzní syčení myokardu komor a síní – jednalo se tedy o typický nález svědčící pro amyloidózu (Obr. 3).

V laboratoři byla zjištěna vysoká pozitivita volných lehkých řetězců (FLC). Proto byla kontaktována hematologická klinika a domluven časný termín kontroly a naplánován následný postup.

Dále byla v kardiocentru pro známky opětovné srdeční dekompenzace navýšena dávka diuretik, provedena evakuační punkce pleurálního výpot-

Obr. 3. MR srdce ukazuje těžkou hypertrofii stěn nedilatované levé komory – maximum báze septa 17mm. Dále přítomno mírné ztlustění stěn pravé komory i levé síně, postkontrastně difuzní syčení myokardu komor a síní. Bilaterální pleurální výpotek, výrazně větší vlevo



ku. Vzhledem k záchytu bradykardií byl vysazen betablokátor. Klinický stav pacientky se zlepšil a 5. den hospitalizace byla propuštěna z kardiocentra.

Následující den byla ambulantně vyšetřena v hematologické ambulanci fakultní nemocnice – provedeny odběry periferní krve na gamapatiu a k vyloučení hereditárních amyloidóz, znovu byla potvrzena vysoká pozitivita FLC. Nebyla prokázána žádná mutace způsobující amyloidózu. Vzhledem ke klinickému stavu pacientky a vzdálenému místu bydliště bylo naplánováno došetření za hospitalizace na hematologické klinice. K hospitalizaci měla přijít další den.

V noci mezi ambulantním vyšetřením a plánovanou hospitalizací pacientka doma ve spánku umírá. Ohledání provedeno koronerem, pitva neprovedena.

Diskuze

Kazuistika dokládá závažnost onemocnění AL amyloidózou, zvláště v případě postižení srdce. Naše pacientka měla již vstupně příznaky srdečního selhání a elevaci NTproBNP nad 1 800, tzv. red flags, příznaky varující před rizikem brzkého úmrtí (8). Zároveň ukazuje obtížnost diagnostiky amyloidózy (typické klinické příznaky byly přítomny již při prvním vyšetření, ale podezření na amyloidózu nebylo tehdy vysloveno).

I přes potřebu řady vyšetření se v tomto případě ve spolupráci s kardiocentrem podařilo stanovit diagnózu během měsíce od prvního vyšetření. Klíčová byla zejména role echokardiografie a magnetické rezonance srdce (1, 11).

Ačkoliv byla diagnostika rychlá, nepodařilo se zabránit tragickému konci. Pacientka zemřela ještě před dokončením diagnostiky a započatím specifické terapie. Nabízí se otázka, zda by rychlejší nasazení léčby za monitorace mohlo zvrátit pacientčin osud. Bohužel v praxi není realizovatelné, aby byl takový pacient pod neustálou monitorací.

Dalším poučením je, že relativně vzácné diagnózy se nevyhýbají ani malým nemocnicím a terénním ambulantům. Je třeba být ve střehu, zasáhnout pokud možno co nejrychleji a pacienta směřovat do zařízení, kde mu může být poskytnuta náležitá diagnostika a léčba. Ani tento postup však, bohužel, nepřinese vždy úspěch.

Závěr

Ačkoliv nebyla diagnóza potvrzena vyšetřením kostní dřeně a biopsií, téměř jistě se jednalo o srdeční postižení při AL amyloidóze a náhlou srdeční smrt v důsledku tohoto onemocnění.

LITERATURA

1. Dubrey S. Amyloid heart disease. *Brit. Jour. Card.* 2009;16:36-41.
2. Adam Z, Ščudla V, Hájek R, et al. Diagnostika a léčba systémové AS amyloidózy. Doporučení CMG a myelomové sekce CHS CLS JEP. *Tansf. Hematol. Dnes* 2013;19:suppl.
3. Zahradová L. Systémová amyloidóza. *Onkolog*ia. 2016;11(6):361-364.
4. Hassan W, Al-Segrani H, Mourad W et al. Amyloid Heart Disease. *Tex. Heart Inst. J.* 2005;32:178-184.
5. Lachmann HJ, Goodman HJB, Gillbertson JA, et al. Natural History and Outcome in Systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007;356:2361-2371.
6. Wechelekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic Amyloidosis. *Lancet.* 2016;387(10038):2641-2654.
7. Ryšavá R. Systémové amyloidózy a jejich léčba. Praha: Maxdorf Jessenius, 2013.
8. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised Prognostic Paging System for Light Chain Amyloidosis Incorporating Cardiac Biomarkers and Serum Free Light Chain Measurement. *J Clin Oncol.* 2012;30:989-995.
9. 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;254-255.
10. Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: Pathogenesis and New Therapeutic Options. *J Clin Oncol.* 2011;29:1924-1933.
11. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK. Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. *Circulation* 2005;111:195-202.
12. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379:1007-1016.
13. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyndaqel-epar-product-information_cs.pdf.

Echokardiografické vyšetření je primárním vyšetřením pro časnou diagnostiku a je třeba myslet na možnou amyloidózu při signifikantní hypertrofii stěn levé komory bez zjevné příčinné souvislosti.

Endomyokardiální biopsie je základní diagnostickou metodou v diferenciální diagnostice kardiální amyloidózy.