

Amyloidoza pierwotna AL (postać sercowa) – rozpoznanie, które może być postawione przez kardiologów

Primary cardiac amyloidosis – condition which can be diagnosed by a cardiologist

Marzenna Zielińska¹, Włodzimierz Koniarek¹, Krzysztof Kaczmarek¹,
Marek Maciejewski¹, Małgorzata Wągrowa-Danilewicz², Jan Henryk Goch¹

¹Klinika Kardiologii, I Katedra Kardiologii i Kardiochirurgii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

²Katedra Patomorfologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Abstract

Primary amyloidosis is a systemic disorder caused by the clonal production and tissue deposition of immunoglobulin light chain proteins. The disease symptoms are typical of multisystem failure. Common presenting features include nephrotic syndrome, hepatomegaly, sensomotor peripheral neuropathy and, in the case of cardiac involvement, congestive heart failure. This last sign appears very seldom as alone, without any others. Cardiac involvement generally denotes a poor prognosis, regardless of the method of treatment. The median survival rate from onset of congestive heart failure is 6 months. Only the patients with earliest diagnosis made and advanced treatment (chemotherapy, autologous stem-cell transplantation, heart transplantation) introduced have the chance of the lengthening of life.

The authors present a case of 52-year-old man with a primary amyloidosis, who suffered from severe, not responding to treatment, congestive heart failure. Because of lack of the other organ involvement symptoms, the correct diagnosis was made very late.

The authors place emphasis on a simple diagnostic tool such as the correlation between the low voltage in the limb ECG leads and the echocardiographic signs of left ventricular hypertrophy. The combination of specific ECG, echocardiographic findings and positive extracardiac tissue biopsy may be sufficient to reach correct diagnosis. These examinations are easy accessible in non-specialist hospitals.

Key words: primary amyloidosis, cardiac involvement, congestive heart failure

Kardiologia Polska 2006; 64: 517-521

Wstęp

Jednym z warunków skutecznego leczenia objawowej niewydolności serca jest rozpoznanie jej przyczyny. Obecnie najczęściej za rozwój niewydolności krążenia w grupie osób poniżej 75. roku życia odpowiedzialna jest choroba niedokrwienna, w tym głównie zawał serca oraz nadciśnienie tętnicze, później wymienia się wrodzone i nabyte wady serca [1]. Inne przyczyny występują rzadko i nie są raczej brane pod uwagę w codziennej praktyce lekarskiej. Powoduje to opóźnienie prawidłowego leczenia,

a często nawet jego brak. Historia chorego przedstawiona w niniejszej pracy jest tego przykładem.

Opis przypadku

Chory 52-letni został przyjęty do Kliniki celem wyjaśnienia przyczyny narastających, pomimo leczenia farmakologicznego, objawów niewydolności krążenia. Jeszcze ok. roku wcześniej pacjent, pracownik fizyczny, miał poczucie pełnego zdrowia. Pierwszą dolegliwością był spadek tolerancji wysiłku. Chory negował jakiegokol-

Adres do korespondencji:

Marzenna Zielińska, Klinika Kardiologii, I Katedra Kardiologii i Kardiochirurgii, Uniwersytet Medyczny, ul. Sterlinga 1/3, 91-425 Łódź, tel./faks: +48 42 636 44 71, e-mail: mzielinska@wshe.lodz.pl

Praca wpłynęła: 14.06.2005. Zaakceptowano do druku: 04.01.2006.



Rycina 1. RTG klatki piersiowej: widoczne umiarkowane powiększenie sylwetki serca oraz płyn w prawej jamie opłucnej

wiek bóle w klatce piersiowej. W wykonanym wtedy na zlecenie lekarza rodzinnego badaniu echokardiograficznym stwierdzono niewielki przerost ścian lewej komory (grubość przegrody międzykomorowej w rozkurczu 1,26 cm) oraz nieznaczne powiększenie obu przedsionków. Funkcję lewej komory oceniono na dość dobrą z frakcją wyrzutową 50%. W badaniu tym nie opisano czynności rozkurczowej lewej komory. Chory otrzymał wtedy leczenie inhibitorem konwertazy. W następnych miesiącach, wobec nasilania się objawów niewydolności krążenia, dołączono kolejne leki: diuretyki, nparstnicę i β -blokery, nie uzyskując jakiegokolwiek poprawy. Chory uskarżał się na duszność przy minimalnych wysiłkach. Zauważył również stopniowe przybieranie na wadze, obrzęki kończyn dolnych i powiększanie się obwodu brzucha. Hospitalizacja na oddziale chorób wewnętrznych nie przyniosła poprawy samopoczucia. W powtórzonym badaniu echokardiograficznym, oprócz opisanych wcześniej zmian, stwierdzono niewielką ilość płynu w worku osierdziowym. Postawiono wtedy podejrzenie zapalenia mięśnia sercowego.

W dniu przyjęcia do Kliniki w badaniu fizykalnym uwagę zwracały duszność spoczynkowa, stłumienie odgłosu opukowego do kąta łopatki nad prawym polem płucnym, wątroba niedostępna palpacyjnie, cechy płynu w jamie otrzewnej, obrzęki podudzi. Tętno serca było ściszone, z cichym szmerem skurczowym w polu osłuchiwania zastawki mitralnej i trójdzielnej. W RTG klatki piersiowej stwierdzono powiększenie serca w całości, z przewagą lewej komory oraz płyn w prawej jamie opłucnej do 5. międzyżebra (Rycina 1). W EKG szczególną

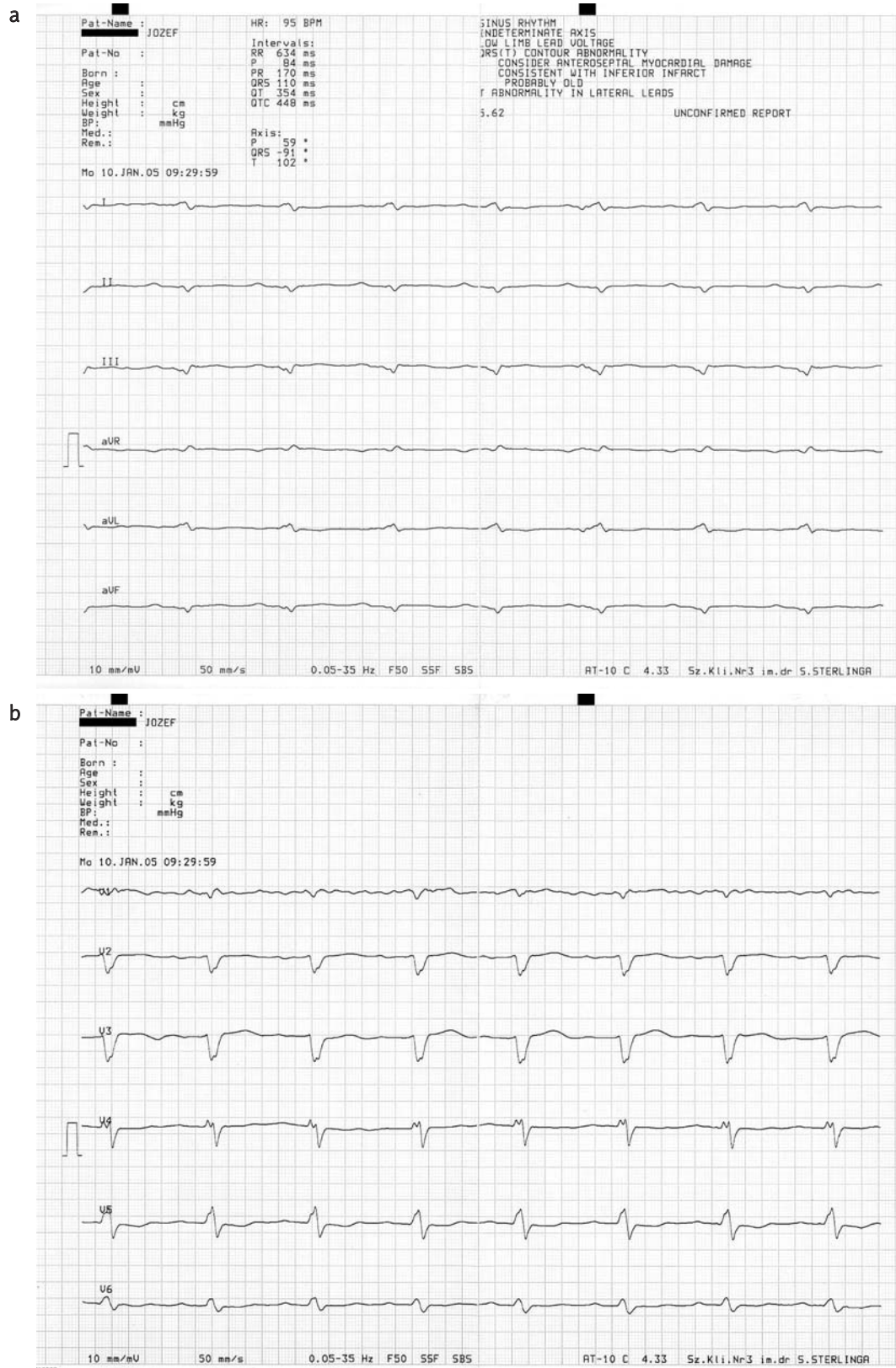
uwagę zwracał niski woltaż zespołów QRS w odprowadzeniach kończynowych (poniżej 5 mm) oraz blok lewej odnogi pęczka Hisa z cechami sugerującymi przebyty zawal serca (Rycina 2.). W rutynowych badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono cech niewydolności nerek ani wątroby. Również morfologia krwi była prawidłowa.

Przezskłatkowym badaniem echokardiograficznym uwidoczniło niewielki przerost ścian niepowiększonej lewej komory (w rozkurczu: przegroda międzykomorowa – 1,32 cm, tylna ściana – 1,29 cm, lewa komora – 5,2 cm). Przerost obejmował również koniuszek i wolną ścianę powiększonej prawej komory. Echogenność ścian obu komór była dość jednolita. Zwracały uwagę: uogólniona hipokineza ścian lewej komory z frakcją wyrzutową ok. 35% oraz dopplerowski profil przepływu mitralnego typowy dla restrykcji. Metodą dopplera znakowanego kolorem stwierdzono umiarkowaną falę zwrotną przez zastawkę trójdzielną oraz niewielką przez zastawkę dwudzielną. Ciśnienie skurczowe w prawej komorze, wyliczone z maksymalnego gradientu niedomykalności trójdzielnej, było podwyższone (43,5 mmHg). W worku osierdziowym, szczególnie poza ścianą tylną lewej komory, znajdowała się niewielka ilość płynu bez istotnego znaczenia hemodynamicznego. Całość obrazu echokardiograficznego sugerowała rozpoznanie kardiomiopatii restrykcyjnej (Ryciny 3. i 4.).

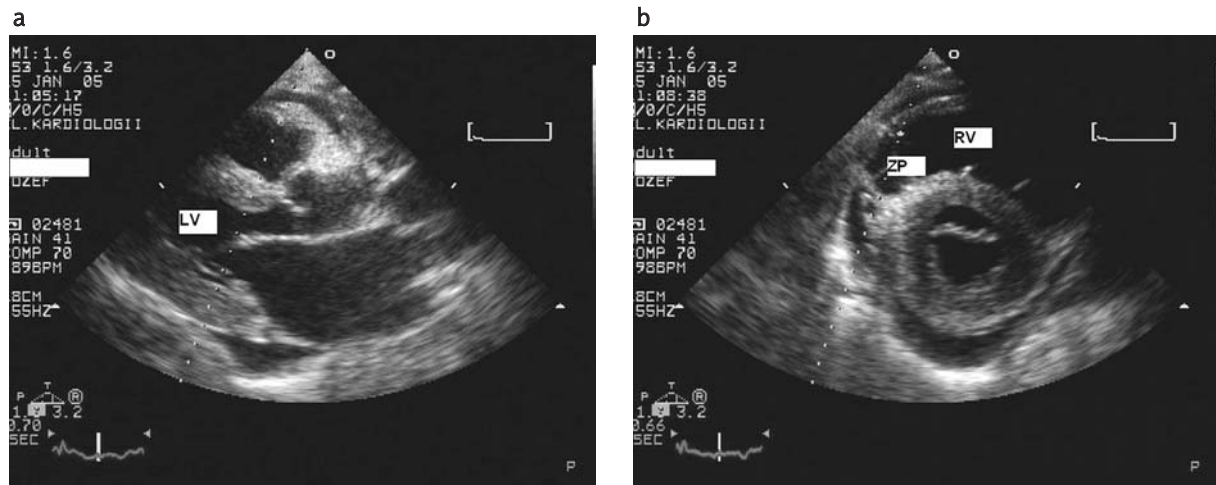
W celu potwierdzenia rozpoznania wykonano koronarografię i obustronne cewnikowanie serca. Stwierdzono prawidłowe naczynia wieńcowe. Zapis ciśnień wewnątrzsercowych z typową niewielką różnicą ciśnień końcoworozkurczowych w lewej i prawej komorze (o 7 mmHg wyższe po stronie lewej) potwierdził rozpoznanie kardiomiopatii restrykcyjnej.

Wywiad (wiek, płeć, brak obciążenia rodzinnego) oraz badania dodatkowe (EKG, morfologia krwi) sugerowały rozpoznanie pierwotnej amyloidozy, natomiast brak cech uszkodzenia nerek czy też wątroby w badaniach laboratoryjnych przemawiał za jej izolowaną postacią sercową. W celu ustalenia ostatecznego rozpoznania wykonano szereg dodatkowych badań diagnostycznych. Podstawą był wynik badania patomorfologicznego bioptatu pobranego z błony śluzowej policzka, w którym stwierdzono wybarwione czerwieńią kongo złoży amyloidu. Przeprowadzone odczyny immunohistochemiczne wykazały dodatnią reakcję z przeciwciałem skierowanym przeciw komponentowi P oraz z przeciwciałem skierowanym przeciw łańcuchom lekkim γ immunoglobulin. Badanie immunoelektroforetyczne osocza i moczu również potwierdziło obecność łańcuchów monoklonalnych lekkich γ .

W celu wykluczenia MGUS (gammopatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu) i szpiczaka mnogiego wykonano biopsję szpiku kostnego. W mielogramie znaleziono utkanie typowe dla amyloidozy pierwotnej z nie-



Rycina 2. Elektrokardiogram: a) odprowadzenia kończynowe, b) odprowadzenia przedsercowe. Zwraca uwagę niski woltaż zespołów QRS w odprowadzeniach klasycznych



Rycina 3. Badanie echokardiograficzne: a) projekcja przymostkowa w osi długiej LV, widoczny przerost ścian LV oraz niewielka ilość płynu w worku osierdziowym, b) projekcja przymostkowa w osi krótkiej LV – lewa komora, RV – prawa komora, ZP – zastawka t. płucnej

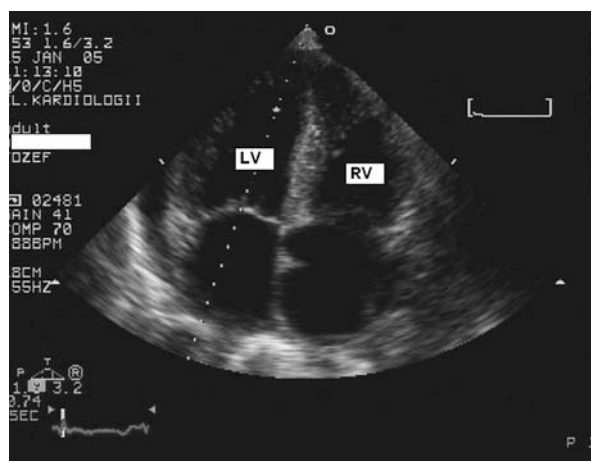
zbyt licznymi komórkami plazmatycznymi (8,4%). Ponownie oceniono funkcję nerek i wątroby w poszukiwaniu zajęcia tych narządów przez proces chorobowy. Nie stwierdzono podwyższenia poziomu fosfatazy alkalicznej w osoczu. Dobowa utrata białka z moczem wynosiła poniżej 3 g (0,9 g). Badaniem ultrasonograficznym jamy brzusznej uwidoczniono płyn w jamie otrzewnowej, natomiast nie opisano zmian patologicznych wątroby ani nerek. Neurolog wykluczył obecność neuropatii obwodowej.

Po zastosowaniu intensywnej terapii dożylnymi lekami odwadniającymi, zwiększoną dawką inhibitora konwertazy, po odbarczeniu za pomocą nakłucia prawej jamy

opłucnowej uzyskano poprawę stanu hemodynamicznego chorego. Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego u chorego włączono skojarzone leczenie melfalanem i enortonem z nadzieją na zatrzymanie procesu chorobowego i rozważenie ewentualnej transplantacji serca [2]. Niestety, 2 tygodnie po wypisaniu z Kliniki chory zmarł nagle w domu.

Podsumowanie

Amyloidoza (skrobiawica) jest wspólnym mianownikiem dla grupy schorzeń prowadzących do pozakomórkowego odkładania się w tkankach i narządach patologicznej, nierozpuszczalnej substancji białkowej zwanej amyloidem [2, 3]. Jej klasyfikacja opiera się na rodzaju białek prekursorowych formujących złogi włókienkowe. I tak najczęściej rozróżnia się: amyloid łańcuchów lekkich (AL) występujący w amyloidozie pierwotnej lub w przebiegu szpiczaka, amyloid zbudowany z transtyretyny (ATTR) znajdujący u chorych z amyloidozą starczą lub rodzinną oraz amyloid typu AA (wtórny lub pozapalny) obserwowany w przebiegu przewlekłych chorób zapalnych lub nowotworów złośliwych. U chorych przewlekle dializowanych rozpoznawana jest amyloidoza związana z B2-mikroglobuliną [2, 3]. Zajęcie serca w przebiegu skrobiawicy najczęściej występuje w amyloidozie pierwotnej i jest silnie negatywnym czynnikiem rokowniczym. Chorzy w chwili diagnozy mają ok. 60 lat i są to zwykle mężczyźni. Najczęściej choroba objawia się postępującą pomimo leczenia zastoinową niewydolnością krążenia. W badaniach dodatkowych bardzo charakterystyczny jest niski woltaż zespołów QRS w odprowadzeniach kończynowych elektrokardiogramu (<5 mm), niekorespondujący z opisywanym jednocześnie w badaniu echokardiograficznym przero-



Rycina 4. Badanie echokardiograficzne: projekcja czterojamowa koniuzkowa. Widoczny przerost ścian lewej i prawej komory oraz niewielka ilość płynu w worku osierdziowym LV – lewa komora, RV – prawa komora

stem ścian lewej komory serca [3–5]. Taki przebieg kliniczny wystąpił u przedstawionego chorego.

Odosobniona amyloidoza serca występuje bardzo rzadko i w związku z tym jest trudna do rozpoznania. Najczęściej współistnieje z zajęciem innych narządów, co objawia się niewydolnością nerek, wątroby, zespołem cieśni nadgarstka, neuropatią obwodową lub hipotonią ortostaticzną [2, 3]. Warto zauważyć, że to te dolegliwości naprowadzają zwykle lekarzy na właściwe rozpoznanie.

Obecnie nie znamy w pełni skutecznego leczenia amyloidozy pierwotnej. Zwykle stosuje się chemioterapię melfalanem w skojarzeniu ze sterydami lub bez, której zadaniem jest zmniejszenie liczby lub eliminacja komórek plazmatycznych monoklonalnych produkujących białko amyloidu [6, 7]. Leczenie to poprawia funkcję zajętych narządów i najczęściej wydłuża życie chorego. Skuteczność terapii monitoruje się za pomocą stężenia wolnych łańcuchów lekkich w osoczu (FLC) oznaczanego nefelometrycznie. Za częściową, tzw. hematologiczną, remisję uważa się 50% spadek stężenia FLC, a za całkowitą – normalizację FLC w osoczu [8]. Skuteczność terapii potwierdzana jest również mielogramem. Dalszym etapem leczenia jest autologiczny przeszczep szpiku [7]. U chorych z odosobnioną amyloidozą serca w niektórych ośrodkach rozważany jest dodatkowo jego przeszczep, chociaż tego typu leczenie niesie duże ryzyko zgonu i nie daje w pełni zadowalających wyników. U 60% chorych stwierdza się bowiem nawrót amyloidozy w sercu transplantowanym. Jedynie 30% chorych po przeszczepie serca przeżywa 5 lat [9, 10].

Częstość występowania skrobiawicy pierwotnej jest szacowana na ok. 5,1–12,8 przypadków na milion osób, uważa się jednak, że choroba ta często pozostaje nierozpoznana lub źle zdiagnozowana. Najgorzej rokuje jej postać sercowa. Mediana przeżycia wynosi tylko ok. 6 mies. od chwili pojawienia się objawów niewydolności serca [2, 3]. Im szybciej zostanie postawiona prawidłowa diagno-

za, tym większa szansa odpowiedzi na włączoną chemioterapię i większa szansa na kwalifikację do transplantacji.

U opisanego chorego od wystąpienia pierwszych dolegliwości do postawienia prawidłowego rozpoznania upłynęło ponad rok, chociaż podejrzenie amyloidozy można było wysunąć już na podstawie jednoczesnej analizy elektrokardiogramu i badania echokardiograficznego wiele miesięcy wcześniej. Być może włączenie wtedy właściwego leczenia dałoby szansę na przedłużenie życia chorego.

Piśmiennictwo

1. Opolski G, Marchel M. Epidemiologia niewydolności krążenia. *Kardiologia po Dyplomie* 2004; 1: 4-7.
2. Gertz MA, Merlini G, Treon SP. Amyloidosis and Waldenstrom's macroglobulinemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2004; 257-82.
3. Prochorec-Sobieszek M, Bilińska ZT, Wagner T. Amyloidoza serca. Współczesne poglądy. *Kardiol Pol* 2004; 61: 63-6.
4. Bonvini RF, Camenzind E. Left ventricular hypertrophy: diagnostics pitfalls. *Swiss Med Wkly* 2004; 134: 289-92.
5. Wood MJ, Picard MH. Utility of echocardiography in the evaluation of individuals with cardiomyopathy. *Heart* 2004; 90: 707-12.
6. Kawai Y, Kinoshita K, Arai H, et al. Reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for systemic primary amyloidosis refractory to high-dose melphalan. *Eur J Haematol* 2004; 72: 448-50.
7. Shimojima Y, Matsuda M, Ishii W, et al. High-dose melphalan followed by autologous stem cell support in primary systemic AL amyloidosis with multiple organ involvement. *Intern Med* 2005; 44: 484-9.
8. Matsuda M, Yamada T, Gono T, et al. Serum levels of free light chain before and after chemotherapy in primary systemic AL amyloidosis. *Intern Med* 2005; 44: 428-33.
9. Dubrey SW, Burke MM, Hawkins PN, et al. Cardiac transplantation for amyloid heart disease: the United Kingdom experience. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 1142-53.
10. Alloni A, Pellegrini C, Ragni T, et al. Heart transplantation in patients with amyloidosis: single-center experience. *Transplant Proc* 2004; 36: 643-4.