



Z ciężkim sercem

Amy Leigh Miller, MD, PhD

Rodney H. Falk, MD

Bruce D. Levy, MD

Joseph Loscalzo, MD, PhD

Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, oraz Harvard Medical School – obie instytucje w Bostonie, Massachusetts, USA

A Heavy Heart

New Engl J Med 2010;363:1464-9

Tłum. dr n. med. Piotr Jędrusik

W artykule stopniowo przekazujemy ekspertowi informacje o pacjencie (czcionka wytłuszczona). Ekspert na bieżąco je komentuje, pozwalając czytelnikowi śledzić swój tok rozumowania (czcionka zwykła). Na końcu zamieszczono komentarz autorów.

73-letni mężczyzna zgłosił się do lekarza z powodu postępujących, symetrycznych obrzęków obecnych od 6 miesięcy, które pojawiły się najpierw w obrębie kończyn dolnych, a następnie stopniowo zajęły uda, mosznę i kończyny górne. Pacjent zgłaszał duszność wysiłkową, duszność o charakterze *orthopnoe* oraz napadową duszność nocną, a także ucisk w klatce piersiowej podczas wysiłku niewielkiego stopnia. Pomimo jadłowstrętu i szybko pojawiającego się uczucia sytości podczas posiłków przytył 16 kg i niedawno zauważył powiększenie się obwodu brzucha. Nie zgłaszał bólów brzucha, nudności, wymiotów, gorączki, dreszczy, nocnych potów ani zmian w oddawaniu moczu.

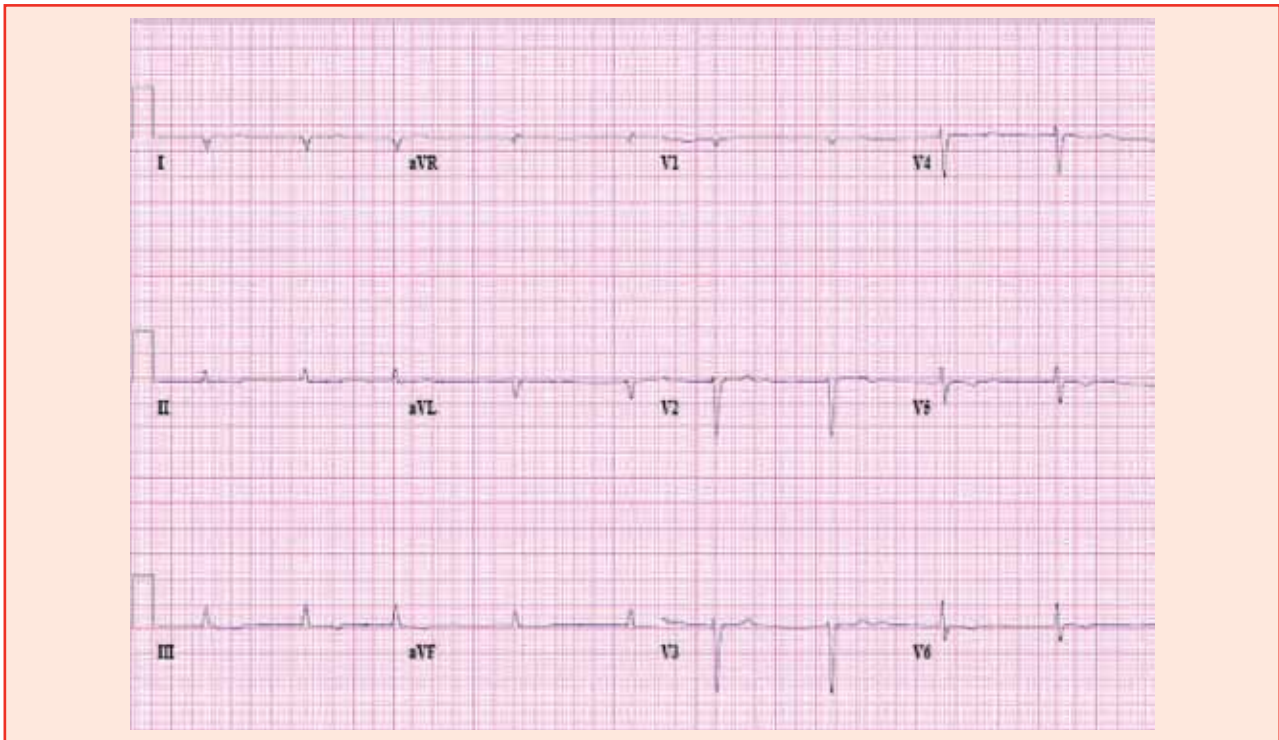
Uzyskany od pacjenta wywiad wskazuje na przeciążenie płynami, objawiające się obrzękami obwodowymi z wodobrzuszem, zastojem krwi w ścianie przewodu pokarmowego lub oboma tymi stanami, które może być przyczyną powiększenia obwodu brzucha i szybko pojawiającego się uczucia sytości. Retencja płynów może wynikać z zaburzeń funkcjonowania nerek, wątroby lub serca. Obrzęki pochodzenia nerkowego są spowodowane hipalbuminemią w następstwie białkomoczu, retencji sodu lub działania obu tych czynników. Obrzęki pochodzenia wątrobowego wynikają ze zmniejszenia wytwarzania albumin w wątrobie, co powoduje zmniejszenie ciśnienia onkotycznego, a także ze zmian aktywności układu renina-angiotensyna wywołanych przez marskość wątroby. Obrzęki w przebiegu zastoinowej niewydolności serca są zależne od nieodpowiedniej aktywacji układu renina-angiotensyna spowodowanej niedostateczną perfuzją nerek. Obecność duszności o charakterze *orthopnoe* i napadowej duszności nocnej przemawia silnie za lewokomorową niewydolnością serca i w takiej sytuacji rozpoznanie różnicowe obejmuje chorobę niedokrwienną serca, kardiomiopatie o etiologii innej niż niedokrwienna, wady zastawkowe serca, zaciskające zapalenie osierdzia oraz kardiomiopatie naciekowe.

W wywiadzie odnotowano reumatyczną chorobę serca, z powodu której 19 lat wcześniej konieczne było zastąpienie za-

stawki mitralnej protezą mechaniczną St. Jude, a także nadciśnienie tętnicze, migotanie przedsionków oraz łagodny rozrost gruczołu krokowego. Pacjent przyjmował warfarynę, irbezartan, digoksynę, metoprolol i alfuzozynę. Nie zgłaszał uczuleń na leki. Pacjent z zawodu był lekarzem, nie palił tytoniu i rzadko pił alkohol. Pozostawał w długotrwałym monogamicznym związku i miał troje dorosłych dzieci. Wywiad rodzinny w kierunku chorób serca był ujemny.

Reumatyczna choroba serca często zajmuje jednocześnie wiele zastawek, co nakazuje wziąć pod uwagę możliwość postępującej wady zastawki aortalnej. Zaciskające zapalenie osierdzia, będące rzadkim późnym następstwem operacji kardiochirurgicznej, objawia się niewydolnością serca. Do powikłań wynikających z obecności mechanicznej protezy zastawkowej, które mogą być przyczyną niewydolności serca, należą zakrzepica protezy zastawkowej, stenoza wynikająca z wytworzenia się łuszczyki (*pannus*), zapalenie wsierdzia oraz przeciek okołozastawkowy. Zakrzepica sztucznej zastawki, mimo iż częstsza u pacjentów z protezą zastawkową w pozycji mitralnej, jest mało prawdopodobna, jeżeli pacjent stosuje leki przeciwzakrzepowe w terapeutycznych dawkach. Zapalenie wsierdzia również może przebiegać z objawami niewydolności serca, jednak ze względu na brak gorączki i objawów ogólnych to rozpoznanie jest mniej prawdopodobne. Należy także brać pod uwagę stopniowo narastający przeciek okołozastawkowy, będący przyczyną ciężkiej niedomykalności mitralnej i wtórnego nadciśnienia płucnego, który mógłby wywołać obukomorową niewydolność serca. Wyniki badania przedmiotowego powinny ułatwić zawężenie rozpoznania różnicowego.

W badaniu przedmiotowym pacjent nie sprawiał wrażenia osoby odczuwającej istotny dyskomfort (temperatura ciała 35,8°C, ciśnienie tętnicze 126/65 mmHg, tętno 55 uderzeń na minutę, częstość oddechów 18 na minutę, a wysycenie krwi tlenem podczas oddychania powietrzem atmosferycznym 96%). Nie stwierdzono ocznych objawów nadczynności tarczycy.



□ Rycina 1. Elektrokardiogram wykonany przy przyjęciu pacjenta do szpitala

Amplituda zespołów QRS jest mała ($< 5 \text{ mm}$) w odprowadzeniach kończynowych, natomiast prawidłowa w odprowadzeniach przedsercowych. Zespoły QRS stają się okresowo miarowe.

Twardówki były żółtawo zabarwione, błony śluzowe – wilgotne, a w obrębie jamy ustnej i gardła nie stwierdzono zmian. Szyja była prawidłowo ruchoma, nie stwierdzono powiększenia węzłów chłonnych ani tarczycy. Tętno na tętnicach szyjnych było prawidłowe i nie było słycać szmerów naczyniowych. Szyjne ciśnienie żyłne było znacznie zwiększone. U podstawy prawego płuca stwierdzono stłumienie odgłosu opukowego i brak szmeru oddechowego, ale poza tym podczas osłuchiwania płuc nie stwierdzono nieprawidłowości. Uderzenie koniuszkowe nie było wyczuwalne, podobnie jak unoszenie skurczowe prawej komory. Osłuchiwanie ujawniło niemiary rytm z ostrym, mechanicznie brzmiącym pierwszym tonem serca oraz dość cichym (głośność 2/6 w skali Levine'a), holosystolicznym szmerem słyszalnym na koniuszku i wzdłuż dolnej części lewego brzegu mostka, niepromieniującym. Brzuch nie był bolesny, ale jego obwód był powiększony, a w badaniu można było stwierdzić cechy obecności wolnego płynu. Wątroba była powiększona, tętniąca, a jej dolny brzeg znajdował się 5 cm poniżej łuku żebrowego. Śledziona była niewyczuwalna. Stwierdzono ciastowate obrzęki kończyn dolnych, moszny, okolicy krzyżowej i powłok jamy brzusznej, a także niewielki obrzęk kończyn górnych. Tętno na dystalnych tętnicach było zachowane w ultrasonografii dopplerowskiej. Wyniki badania neurologicznego były prawidłowe. Na kończynach dolnych widoczne były zmiany związane z przewlekłym zastojem żylnym, ale poza tym w badaniu skóry nie stwierdzono istotnych nieprawidłowości.

Badanie przedmiotowe wskazuje na zwiększone ciśnienia napełniania jam prawej połowy serca. Niepromieniujący szmer w połączeniu z tętnieniem wątroby pozwala podejrzewać niedomykalność zastawki trójdzielnej. Gdyby był to szmer niedomykalności mitralnej spowodowanej przeciekiem okołozastawkowym, nie tłumaczyłby on tętniącej wątroby. Mimo że nie dowiedzieliśmy się, czy głośność szmeru zwiększała się w czasie wdechu (cecha charakterystyczna dla niedomykalności zastawki trójdzielnej), w sytuacji znacznie zwiększonych ciśnień napełniania jam prawej połowy serca brak zmienności oddechowej nie wyklucza niedomykalności trójdzielnej. U pacjenta ze sztuczną zastawką w badaniu przedmiotowym typowo stwierdza się ostry, mechaniczny ton, natomiast wytworzenie się łuszczyki wokół protezy zastawkowej często powoduje stłumienie tonów serca. Brak rżężeń nad polami płucnymi nie musi oznaczać, że ciśnienia napełniania po lewej stronie serca są prawidłowe, ponieważ u pacjentów z przewlekłą lewokomorową niewydolnością serca dochodzi do wtórnych zmian w naczyniach płucnych, które zapobiegają przesiąkaniu płynu do pęcherzyków płucnych. Badanie przedmiotowe wskazuje na obecność płynu w prawej jamie opłucnowej, co może wynikać ze zdekompenzowanej niewydolności serca. Chciałbym wiedzieć, czy nie występują oznaki zapalenia wsierdzia.

Wyniki badań laboratoryjnych: liczba krwinek białych $2900/\text{mm}^3$, hematokryt 36,1%, średnia objętość krwinki 102 fl, liczba płytek $149\ 000/\text{mm}^3$. W rozmazie krwi obwodowej jedy-

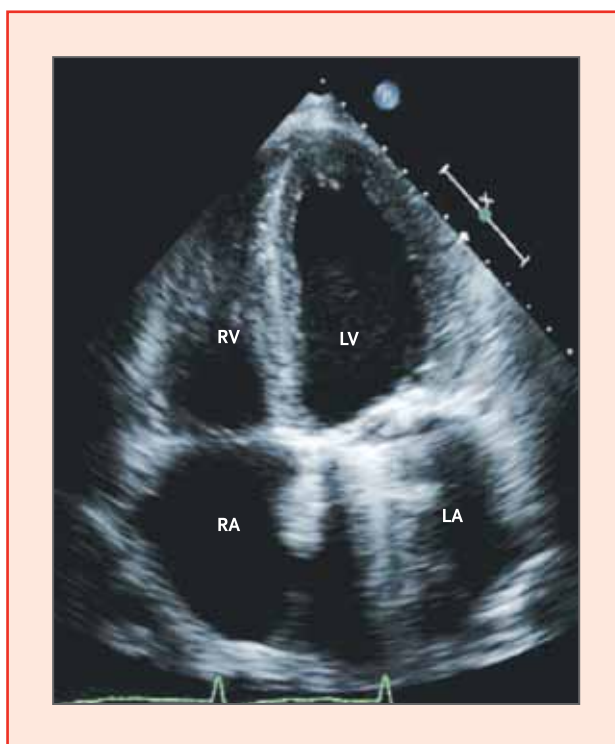
ną nieprawidłowością była obecność pojedynczych schistocytów. Stężenie kreatyniny (0,93 mg/dl [82,2 μ mol/l]) i elektrolitów oraz aktywność aminotransferaz i fosfatazy alkalicznej były prawidłowe. Stężenie tyreotropiny wynosiło 1,23 mJ.m./ml. Stężenie albumin wynosiło 3,9 g/dl. Stężenie bilirubiny całkowitej wynosiło 1,9 mg/dl (32,5 μ mol/l) (górną granicą zakresu wartości prawidłowych 1,2 mg/dl [20,5 μ mol/l]). Stężenie żelaza w surowicy wynosiło 108 μ g/dl (19,3 μ mol/l), stężenie ferrytyny 118 μ g/dl, a całkowita zdolność wiązania żelaza (TIBC – *total iron-binding capacity*) wynosiła 288 μ g/dl (52 μ mol/l). W badaniu ogólnym moczu nie stwierdzono istotnych nieprawidłowości. Wskaźnik INR (*international normalized ratio*) wynosił 2,0. W elektrokardiogramie stwierdzono migotanie przedsionków z wolną czynnością komór, niską amplitudę załamek w odprowadzeniach kończynowych, odchylenie osi elektrycznej serca w prawo, słabą progresję załamek R w odprowadzeniach przedsercowych ze skróceniem osi anatomicznej serca w prawo (dekstrogyria), a także nieswoiste zmiany załamek T w wielu odprowadzeniach (ryc. 1).

Wyniki badań laboratoryjnych pozwalają wyeliminować dysfunkcję wątroby i nerek z rozpoznania różnicowego. Niewielka hiperbilirubinemia może wynikać z biernego przekrwienia wątroby, niewielkiej hemolizy na sztucznej zastawce lub obu tych czynników. Niewielka pancytopenia i niedokrwistość makrocytarna mogą odzwierciedlać niezależny proces chorobowy, taki jak włóknienie szpiku, zespół mielodysplastyczny, lub niedokrwistość megaloblastyczną (choć niedokrwistość megaloblastyczna jest mało prawdopodobna, jeśli weźmiemy pod uwagę niestwierdzenie w rozmazie obecności granulocytów obojętno-chłonnych o hipersegmentowanym jądrze). Zawsze należy brać pod uwagę pancytopenię polekową, jednak pacjent nie przyjmuje leków, które mogłyby ją spowodować.

Do niewydolności serca i pancytopenii może dojść w przebiegu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV – *human immunodeficiency virus*), ale te powikłania typowo występują dopiero w zaawansowanym stadium choroby.

Niska amplituda załamek w elektrokardiogramie jest nieswoistym znaleziskiem, które może być związane z sercem płucnym, płynem w worku osierdziowym i obrzękiem ściany klatki piersiowej. Obniżenie amplitudy załamek w tym przypadku jest jednak uderzające i wskazuje na rozległe zmiany naciekowe lub włóknienie w mięśniu sercowym. Wolna czynność komór u pacjenta z migotaniem przedsionków wskazuje na możliwość wysokiego stopnia bloku przedsionkowo-komorowego z zastępczym rytmem węzłowym, który jest często związany z toksycznym działaniem digoksyny. W tym przypadku odstęp RR jest zmienny, co odpowiada upośledzeniu przewodzenia przez węzeł przedsionkowo-komorowy z powodu działania leków lub zmian patologicznych. Uzasadnione jest badanie echokardiograficzne w celu oceny czynności komór i zastawek.

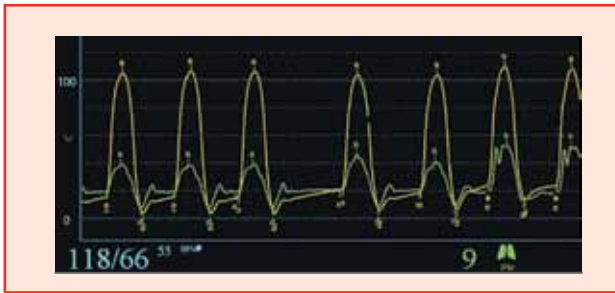
Echokardiografia ujawniła umiarkowane koncentryczne pogrubienie ścian lewej komory (1,5 cm) (ryc. 2). Frakcja wyrzu-



□ Rycina 2. Echokardiogram w projekcji koniuszkowej czterojamowej. Widać powiększenie obu przedsionków i pogrubienie ścian obu komór, a także protezę zastawki mitralnej z gęstym cieniem akustycznym w lewym przedsionku (LA – *left atrium*). LV (*left ventricle*) – lewa komora; RA (*right atrium*) – prawy przedsionek; RV (*right ventricle*) – prawa komora.

towa wynosiła 50%. Prawa komora była nieco powiększona i hipokinetyczna, a jej wolna ściana – pogrubiała. Stwierdzono również znaczne powiększenie obu przedsionków. Proteza zastawkowa St. Jude wszczepiona w ujście mitralne była prawidłowo położona, średni gradient przez zastawkę wynosił 5 mmHg (wartość prawidłowa) i widoczna była minimalna niedomykalność mitralna. Stwierdzono niewielką niedomykalność zastawki aortalnej oraz umiarkowaną niedomykalność zastawki trójdzielnej. Żyła główna dolna była poszerzona i nieruchoma oddechoowo, a ponadto stwierdzono nadciśnienie płucne o nasileniu niewielkim do umiarkowanego.

Dane kliniczne i echokardiograficzne przemawiają silnie za kardiomiopatią naciekową. Koncentryczne pogrubienie ścian lewej komory w sytuacji, w której nie występuje źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze ani stenoz aortalna, wskazuje na inną przyczynę niż przerost, zwłaszcza jeżeli występuje również pogrubienie ścian prawej komory. Elektrokardiograficzne kryteria amplitudowe są stosunkowo mało czułe, jednak w przypadku prawdziwego przerostu lewej komory mała amplituda załamek zdarza się rzadko. U pacjentów z amyloidozą serca lewa komora jest niepowiększona, często występuje ciężka zastoinowa niewydolność serca i niemal zawsze stwierdza się powiększenie obu przedsionków. Nadciśnienie płucne jest prawdopodobnie spowodowane zwiększonym ciśnieniem po lewej stronie serca. Frakcja



□ Rycina 3. Zapis ciśnienia w komorach

Zapis ciśnienia w lewej komorze (kolor żółty) i prawej komorze (kolor zielony) ukazuje zgodny wzrost ciśnienia (widoczny podczas przedostającego uderzenia serca), co odpowiada brakowi wzajemnej zależności komór (czyli tzw. *interventricular dependence*).

wyrzutowa blisko dolnego końca zakresu wartości prawidłowych decyduje o rozpoznaniu niewydolności serca z prawidłową frakcją wyrzutową. Ocena czynności rozkurczowej u pacjenta z migotaniem przedsionków, któremu wszczepiono sztuczną zastawkę mitralną, jest trudna. Zaciskające zapalenie wsierdza mogłoby wprawdzie tłumaczyć obukomorową niewydolność serca, ale to rozpoznanie nie wyjaśniałoby pogrubienia ścian komór. Najbardziej prawdopodobnym wytłumaczeniem jest kardiomiopatia naciekowa, a najczęstszą przyczyną tego stanu – amyloidoza. Przerwałbym leczenie digoksyną, ponieważ uważa się, że u pacjentów z amyloidozą wiązanie się digoksyny z włóknami amyloidu zwiększa ryzyko toksycznego działania leku przy jego stosunkowo małych stężeniach (określanych jako terapeutyczne). Nie ma potrzeby oznaczania stężenia digoksyny w surowicy, ponieważ zwykle koreluje ono słabo z toksycznym działaniem leku.

Cewnikowanie serca ujawniło przewlekle zamkniętą gałąź zstępującą tylną z dobrze rozwiniętym krążeniem obocznym, a także rozlane zmiany w innych tętnicach wieńcowych, które nie powodowały ich istotnych zwężeń. Jednoczesne pomiary ciśnień w jamach prawej i lewej połowy serca wykazały zwiększone ciśnienia napełniania obu komór, szybkie opadanie fali y krzywej ciśnienia w prawym przedsionku, prawie równe ciśnienia rozkurczowe oraz zgodną zmienność oddechową ciśnień w prawej i lewej komorze (ryc. 3).

W różnicowaniu między restrykcją mięśnia sercowego a konstrykcją osierdza może pomóc kilka wskaźników hemodynamicznych, ale największą wartość informacyjną ułatwiającą to rozróżnienie ma prawdopodobnie stwierdzenie odwrotnej zależności objętości obu komór od siebie, czyli tzw. *interventricular dependence*. W przypadku konstrykcji osierdza objętość prawej komory zwiększa się podczas wdechu kosztem objętości lewej komory (wzajemna zależność komór) ze względu na ograniczenia fizyczne nakładane przez patologicznie niepodatne osierdzie, a ta nierównowaga powoduje rozbieżne zmiany ciśnienia skurczowego w komorach.

W rezultacie zmiany ciśnienia skurczowego w prawej i lewej komorze, które następują podczas oddychania, są niezgodne

w fazie. Natomiast kardiomiopatia restrykcyjna charakteryzuje się zwykle zgodnością ciśnienia skurczowego w obu komorach, tj. zmiany ciśnienia następujące w prawej i lewej komorze w zależności od fazy cyklu oddechowego są zbieżne w czasie.

Objawy stwierdzone u tego pacjenta odpowiadają kardiomiopatii restrykcyjnej, najprawdopodobniej w przebiegu amyloidozy. Nie ma klinicznych cech zajęcia innych narządów, więc podczas cewnikowania serca powinna zostać wykonana biopsja prawej komory. Mniej inwazyjnym alternatywnym rozwiązaniem jest biopsja tkanki tłuszczowej, jednak jej czułość u pacjentów z zajęciem serca jest znacznie mniejsza niż czułość biopsji mięśnia sercowego komory.

Biopsja mięśnia sercowego prawej komory wykazała odkładanie się amyloidu (dodatni wynik barwienia zarówno siarczanem błękitu alcjańskiego [*sulfated Alcian blue*], jak i czerwieńią Konga) bez cech zapalenia mięśnia sercowego, ziarniników ani odkładania się żelaza. Wynik barwienia metodą immunoperoxydazową na obecność transtyretyny był dodatni. Nie przeprowadzono barwień na obecność innych typów amyloidu.

Dodatni wynik barwienia mięśnia sercowego na obecność transtyretyny wskazuje na amyloidozę związaną z odkładaniem się transtyretyny (najprawdopodobniej amyloidozę starczą), jednak barwienie metodą immunoperoxydazową jest trudne technicznie i wiadomo, że wyniki barwienia na obecność transtyretyny mogą być fałszywie dodatnie. Amyloidoza ma wiele podtypów, a dokładne rozpoznanie podtypu ma zasadnicze znaczenie ze względu na różnice rokowania i leczenia. Amyloidoza starcza zazwyczaj rozwija się powoli, natomiast amyloidoza łańcuchów lekkich może szybko doprowadzić do śmierci chorego, ale poddaje się chemioterapii, która stwarza szansę wyleczenia. Aby można było dokładnie określić typ amyloidozy, potrzebny jest pełny zestaw barwień, w tym na obecność łańcuchów lekkich typu kappa i lambda, transtyretyny oraz amyloidu AA. Dodatkowe badania powinny obejmować immunoelektroforezę białek surowicy i moczu w celu poszukiwania nieprawidłowego rozrostu komórek plazmatycznych, a także oznaczenie wolnych łańcuchów lekkich w surowicy w celu ilościowej oceny krążących wolnych łańcuchów lekkich. Należy również rozważyć biopsję szpiku, zwłaszcza ze względu na pancytopenię.

Immunoelektroforeza białek surowicy ujawniła obecność monoklonalnego prążka łańcuchów lekkich lambda immunoglobulin IgG (0,4 g/dl). Oznaczenie wolnych łańcuchów lekkich w surowicy ujawniło nadmiar łańcuchów lambda (199 mg/l; zakres wartości prawidłowych od 5,7 do 26,3 mg/l), prawidłowe stężenie łańcuchów kappa (11,8 mg/l; zakres wartości prawidłowych od 3,3 do 19,4 mg/l) oraz nieprawidłowy stosunek łańcuchów kappa do łańcuchów lambda (0,06; zakres wartości prawidłowych od 0,26 do 1,65). Biopsja szpiku kostnego ujawniła ubogokomórkowy szpik (komórkowość <20%) z komórkami

plazmatycznymi występującymi pojedynczo i w małych skupiskach, stanowiącymi 20-30% wszystkich komórek. Barwienie metodą immunoperoksydazową ujawniło monotypową ekspresję cytoplazmatycznych łańcuchów lekkich lambda oraz łańcuchów ciężkich immunoglobulin IgG, z jedynie rzadką reaktywnością łańcuchów lekkich kappa oraz immunoglobulin IgA, IgD i IgM. Te wyniki wskazują na nieprawidłowy rozrost komórek plazmatycznych.

Wyniki badania szpiku kostnego nie wyjaśniają pancytopenii występującej u pacjenta. Obecność klonalnej populacji łańcuchów lekkich nie spełnia kryteriów diagnostycznych szpiczaka mnogiego, ale odpowiada typowym znaleziskom u pacjentów z amyloidozą łańcuchów lekkich (typ AL). Wynik immunoelektroforezy białek surowicy może odpowiadać monoklonalnej gammapatii o nieustalonym znaczeniu (MGUS – *monoclonal gammopathy of unknown significance*), jednak obawy budzi zwiększone stężenie wolnych łańcuchów lekkich typu lambda. U pacjenta z wynikiem biopsji wskazującym na obecność amyloidu rozpoznaniem tłumaczącym wszystkie elementy tego obrazu klinicznego i laboratoryjnego byłaby amyloidozą AL, a więc należy ponownie rozważyć rozpoznanie amyloidozy serca typu starczego związanej z odkładaniem się transtyretyny (amyloidozą transtyretynową). Do określenia typu amyloidozy niezbędne jest pełne barwienie tkankowe, dlatego jeżeli nie pozostała wystarczająca ilość tkanki z początkowo wykonanej biopsji serca, konieczna będzie ponowna biopsja, najlepiej jakiegoś łatwo dostępnego miejsca.

Próbkę podskórnej tkanki tłuszczowej oraz pozostałą tkankę z biopsji mięśnia serca zbadano za pomocą mikroskopii elektronowej z barwieniem immunozłotem, posługując się całym zestawem przeciwciał, w tym przeciwko transtyretynie oraz łańcuchom lekkim kappa i lambda. W obu próbkach uzyskano dodatni wynik barwienia na obecność łańcuchów lekkich lambda oraz negatywny wynik barwienia na obecność łańcuchów lekkich kappa i transtyretyny, co potwierdziło rozpoznanie amyloidozy AL. Dodatni wynik barwienia, który uzyskano początkowo w próbce pobranej podczas biopsji serca, uznano za fałszywie dodatni wynik badania z użyciem niepełnego zestawu znaczników. Dokładne ponowne badanie neurologiczne przeprowadzone po ustaleniu rozpoznania ujawniło dystalną utratę czucia wibracji odpowiadającą łagodnej neuropatii czuciowej, która jest znanym zjawiskiem u pacjentów z amyloidozą AL.

Pomimo intensywnego leczenia diuretycznego stan pacjenta szybko się pogarszał. Rozpoczęto leczenie według zmodyfikowanego schematu podawania deksametazonu i melfalanu, ale pacjent zmarł nagle 3 tygodnie później. Nie przeprowadzono badania sekcyjnego.

Komentarz

Najbardziej prawdopodobnym rozpoznaniem klinicznym w tego pacjenta była amyloidozą starczą (jeśli weźmiemy pod uwagę wiek chorego oraz brak danych wskazujących na zajęcie innych narządów),

jednak rozpoznanie różnicowe obejmowało również amyloidozę AL oraz rodzinną amyloidozę o późnym początku. Dokładne ustalenie typu amyloidozy było niezbędne do celów prognostycznych i terapeutycznych. Umożliwiło je zastosowanie odpowiedniego zestawu metod barwienia tkanek w połączeniu z poszukiwaniem nieprawidłowego rozrostu komórek plazmatycznych.

Amyloidozą to grupa chorób układowych, w których przebiegu dochodzi do pozakomórkowego odkładania się materiału białkowego, barwiącego się w charakterystyczny sposób. Najczęstsze są amyloidozą typu AL oraz amyloidozą związaną z odkładaniem się transtyretyny (starczą lub rodzinną), ale występuje również wtórna amyloidozą (typ AA) oraz inne rzadkie warianty.^{1,2} Włóknienie szpiku, które w rzadkich przypadkach wiąże się z wtórną amyloidozą,^{3,4} mogłoby tłumaczyć pancytopenię występującą u pacjenta i jest trudne do wykluczenia na podstawie biopsji szpiku kostnego.⁵ We wtórnej amyloidozie zajęcie serca jest jednak niezwykle rzadkie i jeżeli do niego dochodzi, rozpoznanie różnicowe ogranicza się w praktyce do amyloidozy związanej z odkładaniem się transtyretyny oraz amyloidozy typu AL.

Amyloidozą starczą, charakteryzującą się odkładaniem w sercu amyloidu powstającego z transtyretyny typu dzikiego, jest zwykle powoli postępującą chorobą starszych mężczyzn, która na ogół pozostaje ograniczona do serca (z wyjątkiem zajęcia cięśni nadgarstka).⁶ Amyloidozą AL polega na nieprawidłowym rozroście komórek plazmatycznych, gdy monoklonalne łańcuchy lekkie immunoglobulin tworzą prekursorów włókien amyloidu. Może mieć postać choroby uogólnionej, zajmującej autonomiczny i obwodowy układ nerwowy, nerki oraz wątrobę.^{1,2} W tym przypadku u pacjenta występowała łagodna neuropatia czuciowa, którą stwierdzono dopiero po ustaleniu ostatecznego rozpoznania. Do klinicznego zajęcia serca dochodzi nawet w 50% przypadków i jest to niekorzystna oznaka prognostyczna, ponieważ bez leczenia oczekiwana długość życia wynosi wówczas <6 miesięcy.¹ Rodzinna amyloidozą, najczęściej związaną z występowaniem zmutowanej transtyretyny, typowo rozwija się w wieku średnim i zajmuje wiele narządów. Pomimo częstych echokardiograficznych cech zajęcia serca, rzadziej wiąże się z jawną klinicznie niewydolnością serca niż amyloidozą starczą czy amyloidozą AL.^{1,2} W przeciwieństwie do łagodnego charakteru zajęcia układu krążenia w przebiegu amyloidozy związanej z odkładaniem się transtyretyny choroba serca w przebiegu amyloidozy AL może szybko postępować, a łańcuchy lekkie mogą przyczyniać się do uszkodzenia serca przez bezpośredni toksyczny wpływ na mięsień sercowy.¹

W przypadku amyloidozy typu AL można uzyskać wyleczenie lub przedłużyć życie pacjentów, stosując chemioterapię. W serii przypadków, w których pacjenci otrzymywali chemioterapię w dużych dawkach i zostali poddani autologicznej transplantacji komórek macierzystych, śmiertelność związana z leczeniem była duża (w przybliżeniu 13% w ciągu 100 dni), ale ok. 75% pacjentów przeżyło rok, a u 40% z nich uzyskano pełną odpowiedź hematologiczną; mediana przeżywalności wyniosła 6,4 roku wśród pacjentów, u których nie doszło do zajęcia serca, oraz 1,6 roku wśród pacjentów z zajęciem serca.⁷ W momencie wystąpienia choroby ok. 50%

pacjentów nie kwalifikuje się do chemioterapii w dużych dawkach i autologicznej transplantacji komórek macierzystych;⁷ w takich przypadkach stwierdzano, że leczenie deksametazonem w dużych dawkach i melfalanem powoduje poprawę czynnościową u ok. 50% pacjentów oraz całkowitą remisję u 33% pacjentów.⁸ W przypadku rodzinnej amyloidozy możliwości leczenia obejmują przeszczepienie wątroby, dzięki któremu można uzyskać wyleczenie. Dotychczas nie wykazano, aby jakiegokolwiek leczenie wydłużało życie pacjentów z amyloidozą starczą.

Ze względu na wiek pacjenta i obraz kliniczny najbardziej prawdopodobnym rozpoznaniem była amyloidoza serca typu starczego, jednak ten przypadek dowodzi, że właściwe rozpoznanie tłumaczące wszystkie elementy obrazu klinicznego i laboratoryjnego nie musi być tym, które wydaje się najbardziej prawdopodobne. Sygnałem, który naprowadził na właściwy trop, było stwierdzenie monoklonalnej gammapatii dotyczącej łańcuchów lekkich, a dokładniejsza ocena histopatologiczna ujawniła rozpoznanie. Gdyby początkowo zastosowano szerszy zakres barwień,⁹

być może rozpoznanie mogłoby zostać ustalone wcześniej, co wyeliminowałoby potrzebę drugiej biopsji. Ten przypadek przypomina nam, że ustalenie rozpoznania, które odpowiada obrazowi klinicznemu, ale nie wyjaśnia wszystkich uzyskanych danych, jest niewystarczające. Jako lekarze nie możemy zadowalać się najbardziej prawdopodobnym rozpoznaniem – musimy znaleźć właściwe rozpoznanie.

Oświadczenie

Dr Falk otrzymywał honoraria za konsultacje oraz granty od firmy FoldRx. Nie zgłoszono żadnych innych potencjalnych konfliktów interesów odnoszących się do tego artykułu.

Wypełnione przez autorów formularze dotyczące potencjalnego konfliktu interesów są dostępne wraz z pełnym tekstem artykułu na stronie internetowej NEJM.org.

Adres do korespondencji: Dr Levy, Brigham and Women's Hospital, 75 Francis St., Boston, MA 02115, USA.

From The New England Journal of Medicine 2010;363:1464-9. Translated and reprinted in its entirety by permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright 2011 © Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

Piśmiennictwo:

1. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation* 2005;112:2047-60.
2. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med* 1997;337:898-909.
3. Chan KW, Ho C. Amyloidosis complicating idiopathic myelofibrosis. *Am J Kidney Dis* 1999;34(6):E27.
4. Akikusa B, Komatsu T, Kondo Y, et al. Amyloidosis complicating idiopathic myelofibrosis. *Arch Pathol Lab Med* 1987;111:525-9.
5. Buesche G, Georgii A, Kreipe HH. Diagnosis and quantification of bone marrow fibrosis are significantly biased by the pre-staining processing of bone marrow biopsies. *Histopathology* 2006;48:133-48.
6. Ng B, Connors L, Davidoff R, et al. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated amyloidosis. *Arch Intern Med* 2005;165:1425-9.
7. Skinner M, Santhorawala V, Seldin DC, et al. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann Intern Med* 2004;140:85-93.
8. Palladini G, Perfetti V, Obici L, et al. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood* 2004;103:2936-8.
9. Arbutini E, Morbini P, Verga L, et al. Light and electron microscopy immunohistochemical characterisation of amyloid deposits. *Amyloid* 1997;4:157-70.



Komentarz:

prof. dr hab. med. Zofia Teresa Bilińska¹
dr n. med. Ewa Walczak²

¹ Ośrodek Badań Przesiewowych Dziedzicznych Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego, Instytut Kardiologii, Warszawa

² Zakład Anatomii Patologicznej, Instytut Reumatologii, Warszawa

Wnajnowszej klasyfikacji chorób mięśnia sercowego i osierdza amyloidoza serca jest uwzględniana w diagnostyce różnicowej kardiomiopatii przerostowej i restrykcyjnej.¹ Kardio-

miopatię przerostową definiuje się na podstawie kryterium morfologicznego, tj. zwiększenia grubości ściany lewej komory lub masy komory bez czynników takich, jak nadciśnienie tętnicze, wada zastawkowa, wywołujących obciążenie wystarczające do powstania obserwowanej nieprawidłowości. Kardiomiopatię restrykcyjną z kolei definiuje się na podstawie kryterium czynnościowego, tj. czynności komór typu restrykcyjnego przy prawidłowych lub zmniejszonych objętościach rozkurczowych (jednej lub obu komór), prawidłowych lub zmniejszonych objętościach skurczowych i prawidłowej grubości ścian mięśnia sercowego.

Po zapoznaniu się ze świetnie omówionym w artykule przypadkiem nasuwa się kilka uwag. Szybka progresja objawów obukomorowej niewydolności serca (narastanie objawów retencji płynów w ciągu 6 miesięcy) jest typowa dla amyloidozy łańcuchów lekkich (AL – *amyloid light chain*). Przebieg amyloidozy starczej związanej z transtyretyną (SSA – *systemic senile amyloidosis*), występującej u osób >80. r.ż. i charakteryzującej się gromadzeniem prawidłowej transtyretyny w mięśniu komór, jest znacznie łagodniejszy – średnie przeżycie od rozpoznania wynosi 75 miesięcy, podczas gdy w nieleczonej amyloidozie AL 11 miesięcy.² Z kolei w dziedzicznej amyloido-

zie transtyretynowej (ATTR – *Amyloid, TransThyRetin*), wywołanej gromadzeniem zmutowanej transtyretyny, pierwsze objawy występują wcześniej (u naszego pacjenta w wieku 73 lat), a choroba postępuje wolniej niż w amyloidozie AL – średni czas przeżycia od rozpoznania wynosi 2 lata.

U pacjentów z amyloidozą często dochodzi do nagłego zgonu, nierzadko w szpitalu w trakcie prowadzenia diagnostyki u chorego z zaawansowaną niewydolnością serca. Jest bardzo ważne, aby po rozpoznaniu u pacjenta amyloidozy unikać leków, które mają silne powinowactwo do amyloidu (digoksyna, antagoniści wapnia). Kristen i wsp. wykazali, że nagły zgon w amyloidozie następuje w mechanizmie rozkojarzenia elektromechanicznego; spośród 9 chorych z amyloidozą, którzy mieli wszczepiony kardiowerter-defibrylator (ICD), 6 zmarło nagle, a tylko u jednego pacjenta wyładowania były skuteczne i pozwoliły na dłuższe przeżycie.³ Z kolei inhibitory ACE często wywołują głęboką hipotonię, prawdopodobnie ujawniając subkliniczną neuropatię wegetatywną.

Z klinicznego punktu widzenia w amyloidozie serca największe znaczenie ma zajęcie mięśnia komór i układu przewodzącego. Warto wiedzieć, że złogi amyloidu mogą być obecne w śródmięśniowych i nasierdziowych tętnicach wieńcowych, mięśniu przedsionka, w zastawkach serca, ale także w osierdziu.⁴

Amyloidoza AA, której prekursorem jest surowicze białko amyloidu A (SAA – *serum amyloid A*), jest wtórna do przewlekłych zakażeń lub chorób zapalnych, a jej najczęstszą przyczyną jest reumatoidalne zapalenie stawów. Nie ma danych potwierdzających związek choroby reumatycznej serca z amyloidozą serca. Jak podkreślają autorzy, amyloidoza AA bardzo rzadko zajmuje serce. Zajęcie serca jest natomiast typowe dla amyloidozy AL, występuje także w amyloidozie transtyretynowej (ATTR), gdzie może współistnieć z neuropatią obwodową, oraz rzadziej w amyloidozie apolipoproteinowej (AApoAI – *apolipoprotein AI-derived amyloidosis*). W przypadku amyloidozy ATTR i AApoAI wywiad rodzinny najczęściej sugeruje chorobę dziedziczną przekazywaną w sposób autosomalny dominujący; u opisywanego chorego wywiad rodzinny był ujemny.

Dwie charakterystyczne cechy elektrokardiograficzne w amyloidozie AL, które występują prawie u połowy chorych, to niski woltaż zespołów QRS w odprowadzeniach kończynowych i brak progresji załamka R nad ścianą przednią.^{5,6} Niski woltaż zespołów QRS przy pogrubieniu mięśnia sercowego jest cechą charakterystyczną dla amyloidozy.

Obok pogrubienia mięśnia z niepowiększoną jamą lewej komory, w amyloidozie serca można stwierdzić powiększenie obu przedsionków oraz pogrubienie płatków zastawek i przegrody międzyprzedsionkowej. Częste znaleziska to niewielka ilość płynu w jamie osierdzia oraz skrzepliny w uszku przedsionka (częściej lewego), zwłaszcza u pacjentów z migotaniem przedsionków. Charakterystyczna ziarnista struktura przerosniętego mięśnia sercowego może świadczyć o amyloidozie, ale

w jednym badaniu stwierdzono ją tylko u 26% chorych.⁷ Poszerzenie prawej komory i dysfunkcja skurczowa lewej są niekorzystne rokowniczo. Badanie dopplerowskie serca może ujawnić restrykcyjny napływ mitralny z dominacją fali E i krótkim czasem deceleracji. Amyloidoza serca wydaje się być związana z rozkojarzeniem pomiędzy czynnością skurczową w osi krótkiej i długiej. Ocena prędkości miokardialnych w osi długiej za pomocą echokardiografii tkankowej dopplerowskiej wykazuje znaczące upośledzenie funkcji lewej komory, nawet gdy frakcja wyrzutowa lewej komory jest prawidłowa.⁸

Różnicowanie zaciskającego zapalenia osierdzia z kardiomiopatią restrykcyjną może być trudne, zwłaszcza u chorych po operacjach kardiochirurgicznych, kiedy to nie zawsze stwierdza się pogrubienie osierdzia, a masywne zrosty rozłożone nierównomiernie istotnie ograniczają rozkurcz. W idiopatycznej kardiomiopatii restrykcyjnej u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca ciśnienie skurczowe w prawej komorze jest znacząco podwyższone (>50-60 mmHg), w zaciskającym zapaleniu osierdzia nie przekracza 40 mmHg. W opisywanym przypadku zapis ciśnień z prawej komory wykazuje wartości 40-50 mmHg (ryc. 3), a więc nie jest pomocny w różnicowaniu. Autorzy zwracają uwagę na znaczenie wzajemnej zależności międzykomorowej (*interventricular dependence*) podczas oddychania, jako czułego parametru różnicującego zaciskające zapalenie osierdzia od kardiomiopatii restrykcyjnej. Zgodność ciśnień skurczowych w obu komorach podczas oddychania, czyli brak zależności międzykomorowej, wskazuje na problem mięśniowy.

Nasze podejście do diagnostyki amyloidozy (w odniesieniu do badania morfologicznego) różni się nieco od poglądów autorów.⁹ Aby rozpoznać amyloidozę, trzeba wykazać obecność amyloidu w tkance, w pierwszej kolejności pozasercowej (np. tkanka tłuszczowa – czułość 60-80%, śluzówka odbytu – czułość 50-70%, biopsja szpiku – czułość 50-55%) ze względu na małą inwazyjność tej metody oraz jej powtarzalność. Jeśli wynik biopsji jest negatywny, czyli nie wykryto amyloidu, należy wykonać biopsję najbardziej zmienionego chorobowo narządu. Większość autorów uznaje jedynie dodatnie barwienie czerwienią Kongo (zielona dwójfomność w świetle mikroskopu polaryzacyjnego) za diagnostyczne dla amyloidozy. Po stwierdzeniu amyloidozy trzeba określić jej typ, określić białko prekursorowe. Ogromne znaczenie ma ocena stężenia łańcuchów lekkich we krwi. U pacjenta z udokumentowaną amyloidozą w tkance istotnie i asymetrycznie zwiększone stężenie łańcucha lambda przy prawidłowym stężeniu łańcucha kappa mocno sugeruje amyloidozę AL. Następnie trzeba wykazać obecność białka prekursorowego w tkance, co jest często niezwykle trudne. Stosuje się w tym celu barwienia immunohistochemiczne. Zgadza się ze stwierdzeniem, że barwienie na transtyretynę często jest fałszywie dodatnie.¹⁰ Ze względu na koszt nie wykonujemy badania pod mikroskopem elektronowym z zastosowaniem znakowanych złotem przeciwciał przeciwko lekkim łańcuchom

kappa, lambda oraz przeciwno transtyretynie. U 2-3% chorych, w tym zwłaszcza u osób starszych, mimo wykazania obecności amyloidu w tkance i białka monoklonalnego w surowicy, występuje amyloidoza innego typu niż AL.⁹ Może to być starcza amyloidoza, wywołana odkładaniem transtyretyny ze współistniejącą gammopatią monoklonalną o nieokreślonym znaczeniu (MGUS – *monoclonal gammopathy of undetermined significance*). Diagnostyka różnicowa ma kluczowe znaczenie dla wyboru terapii – w amyloidozie AL rokowanie poprawia chemioterapia i przeszczep szpiku, w innych typach amyloidozy takie leczenie jest niewskazane.

Piśmiennictwo:

1. Elliott P, Andersson 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. Gorevic PD. An overview of amyloidosis. 2011 www.uptodate.com/contents/an-overview-of-amyloidosis
3. 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.
4. Smith TJ, Kyle RA, Lie JT. Clinical significance of histopathologic patterns of cardiac amyloidosis. *Mayo Clin Proc* 1984;59:547-555.
5. Rahman JE, Helou EF, Gelzer-Bell R, et al. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:410-415.
6. 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.
7. Rahman JE, Helou EF, Gelzer-Bell R, et al. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:410-415.
8. Koyama J, Ray-Sequin PA, Falk RH. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2003;107:2446-2452.
9. Rajkumar SV. Diagnosis of primary (AL) amyloidosis. 2011 UptoDate.
10. Prochorec-Sobieszek M, Bilinska ZT, Grzybowski J, et al. Cardiac amyloidosis diagnosed by endomyocardial biopsy. Clinical, histopathological, immunohistochemical and ultrastructural studies. *Kardiol Pol* 2005;63:20-35.