

Cardial amyloidosis in the context of new pathophysiological knowledge

Kardiálna amyloidóza v kontexte nových patofyziologických poznatkov

Poljak Z¹, El-Hassoun O², Hulín I¹, Roziaková L^{1,3}, Janega P⁴, Mladosičevičová B¹

¹Oddelenie klinickej patofyziológie LF UK v Bratislave, Slovenská republika

Poljak Z, El-Hassoun O, Hulín I, Roziaková L, Janega P, Mladosičevičová B. **Cardial amyloidosis in the context of new pathophysiological knowledge.** Cardiology Lett. 2014;23(4):267–274

Abstract. Amyloidosis is a rare but known cause of heart failure, hypertrophic cardiomyopathy, coronary artery damage, disorders of the conduction system and valves. The disease is often unrecognized until an advanced stage. At present, several types of amyloidosis are known. Heart damage usually occurs in AL-amyloidosis. In cases of cardiovascular dysfunction with unclear cause, amyloidosis should be taken into account. In AL-amyloidosis heart damage is the important prognostic factor. In the field of cardiac amyloidosis some interesting pathophysiological knowledge has recently been described. In this minireview we deal with some of it. Fig. 3, Ref. 48, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: amyloidosis – cardiotoxicity – transthyretin – cardiac biomarkers

Poljak Z, El-Hassoun O, Hulín I, Roziaková L, Janega P, Mladosičevičová B. **Kardiálna amyloidóza v kontexte nových patofyziologických poznatkov.** Cardiology Lett. 2014;23(4):267–274

Abstrakt. Amyloidóza je zriedkavá avšak známa príčina zlyhávania srdca, hypertrofie kardiomyopatie, poškodenia koronárnych ciev, vodivého systému a chlopní. Obyčajne sa odhalí až v pokročilom štádiu. Existuje viacero typov amyloidóz. Pri poškodení srdca sa najčastejšie zisťuje AL-amyloidóza. Pri kardiovaskulárnych chorobách s nejasnou príčinou treba pátrať po amyloidóze. Poškodenie srdca pri AL-amyloidóze zhoršuje prognózu a akceleruje progresiu ochorenia. V oblasti kardiálnej amyloidózy v ostatných rokoch pribudli zaujímavé patofyziologické poznatky. V predkladanom minireview sa zaoberáme najpodstatnejšími z nich. Obr. 3, Lit. 48, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: amyloidóza – kardiotoxicita – transtyretn – kardiálne markery

Všeobecne je známe, že pri amyloidóze sa v organizme tvoria abnormálne amyloidogénne molekuly proteínov. Tieto sa ukladajú ako nerozpustné fibrilárne útvary v extracelulárnom priestore rôznych tkanív a orgánov, čo má za následok ich zväčšenie a často aj zmenu ich funkcie. Akumulácia amyloidu spôsobuje tlakovú atrofiu buniek v blízkosti jeho uloženia. Okrem toho amyloidogénne častice sú často toxické pre bunky. Amyloidový depozit

obsahuje fibrilárnu proteínovú (~ 95 %) a stabilizujúcu nefibrilárnu zložku.

Doposiaľ bolo **identifikovaných 28 rôznych proteínov s amyloidogénnym potenciálom** in vivo. Z nich 9 môže spôsobovať kardiálne komplikácie (1). Pri normálnych podmienkach sú tieto proteíny degradované intracelulárne v proteazómoch, alebo ich degradujú makrofágy. Pri amyloidóze zlyhávajú mechanizmy „kontroly kvality“, čo má za následok

Z ¹Oddelenia klinickej patofyziológie LF UK v Bratislave, ²Laboratória patologickej anatómie, Alpha Medical patológia s.r.o. v Martine, ³Kliniky hematológie a transfúziológie LF UK a SZU v Bratislave a ⁴Ústavu normálnej a patologickej fyziológie SAV v Bratislave, Slovenská republika
Do redakcie prišlo dňa 17. júla 2014; prijaté dňa 6. augusta 2014

Adresa pre korešpondenciu: Prof. MUDr. Beata Mladosičevičová, CSc., Oddelenie klinickej patofyziológie, Ústav patologickej fyziológie LFUK, Sasinkova 4, 813 72 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: beata.mladosičevicova@fmed.uniba.sk

ukladanie amyloidov mimo bunky (2). Schopnosť organizmu odstrániť amyloidy je veľmi malá. Ľudia, u ktorých sa vyvíja amyloidóza, obyčajne majú enzymatickú chybu, ktorá má za následok neschopnosť organizmu degradovať amyloidy. Geneticky podmienené štrukturálne abnormality v molekule amyloidu zabezpečujú odolnosť amyloidov proti degradácii makrofágmi.

Rôzne amyloidogénne proteíny vyvolávajú odlišné, ale často prekrývajúce sa klinické syndrómy. Klinický obraz súvisí s ukladáním amyloidu v cieľových orgánoch. Najčastejšie sa ukladajú do srdca, pečene a obličiek (3). Princíp orgánového tropizmu nie je úplne jasný. Avšak faktory, ktoré ovplyvňujú miesto ukladania amyloidu, sú známe. Najdôležitejšími sú: lokálna koncentrácia proteínu, interakcie s kolagénom, prítomnosť tkanivovo špecifických glykozamínoglykánov, hodnota pH, lokálne špecifické proteolytické enzýmy a bunkové receptory (4).

Amyloidóza sa najčastejšie vyskytuje ako:

- dedičná alebo získaná,
- lokalizovaná alebo systémová,
- fatálna alebo zistená ako náhodný nález.

Príčinou amyloidóz môžu byť:

- nádorové ochorenia (najmä myelómy, prípadne lymfómy alebo niektoré endokrinné nádory),
- chronické zápalové procesy,
- genetické faktory (mutácie, etnická skupina),
- biochemické procesy spojené so starnutím organizmu (5).

V patogenéze AL-amyloidózy a amyloidóz, ktoré súvisia s endokrinnými peptidmi, má významnú úlohu nadprodukcia amyloidogénneho proteínu nádorovými bunkami. **Asociácia nádorovej choroby s amyloidózou** bola pozorovaná v prípade inzulinómu, prolaktinómu, medulárneho karcinómu štítnej žľazy a adenómov hypofýzy. Tieto prípady sú zriedkavé. Boli opísané v kazuistikách.

AL-amyloidóza je spojená s myelómom, veľmi zriedka s non-Hodgkinovým lymfómom, lymfómami MALT a lymfoplazmatickým lymfómom. Toto dokazuje, že vznik amyloidózy môže byť spôsobený onkologickým ochorením. V nedávnej štúdii z roku 2014 (6) bolo preukázané, že amyloidóza nemusí byť iba následkom nádorovej choroby, ale jestvuje aj opačná súvislosť, a to, že amyloidóza môže indukovať onkologické ochorenie (konkrétne non-Hodgkinov lymfóm, spinocelulárny karcinóm kože, karcinóm endometria).

Hereditárna transthyretínová amyloidóza môže indukovať non-Hodgkinov lymfóm.

Systémová amyloidóza bola hlavnou príčinou non-Hodgkinovho lymfómu u staršej populácie. Autori identifikovali zvýšené riziko myelómu, non-Hodgkinovho lymfómu a spinocelulárneho karcinómu kože v súbore 1 400 pacientov s nededičnou amyloidózou. Nádory kože a myelómy boli

diagnostikované 7 až 8 rokov skôr u pacientov s amyloidózou v porovnaní s pacientmi bez amyloidózy.

Chronický zápalový proces pri sekundárnej amyloidóze spojennej s chronickým zápalom má úlohu v patogenéze spinocelulárneho karcinómu kože a karcinómu endometria. V prípade dedičnej transthyretínovej amyloidózy a senilnej systémovej amyloidózy je malígna transformácia spôsobená chronickou stimuláciou alebo zápalom. V oboch typoch amyloidóz sa fragmentované a agregované transthyretínové amyloidy ukladajú v rôznych tkanivách niekoľko rokov a vyvolávajú chronické imunitné reakcie.

Subtypy amyloidóz, ktoré súvisia s poškodením srdca

V rámci kardiálnych amyloidóz sú významnými rizikovými prekurzorovými molekulami amyloidov (**obrázok 1**) (7):

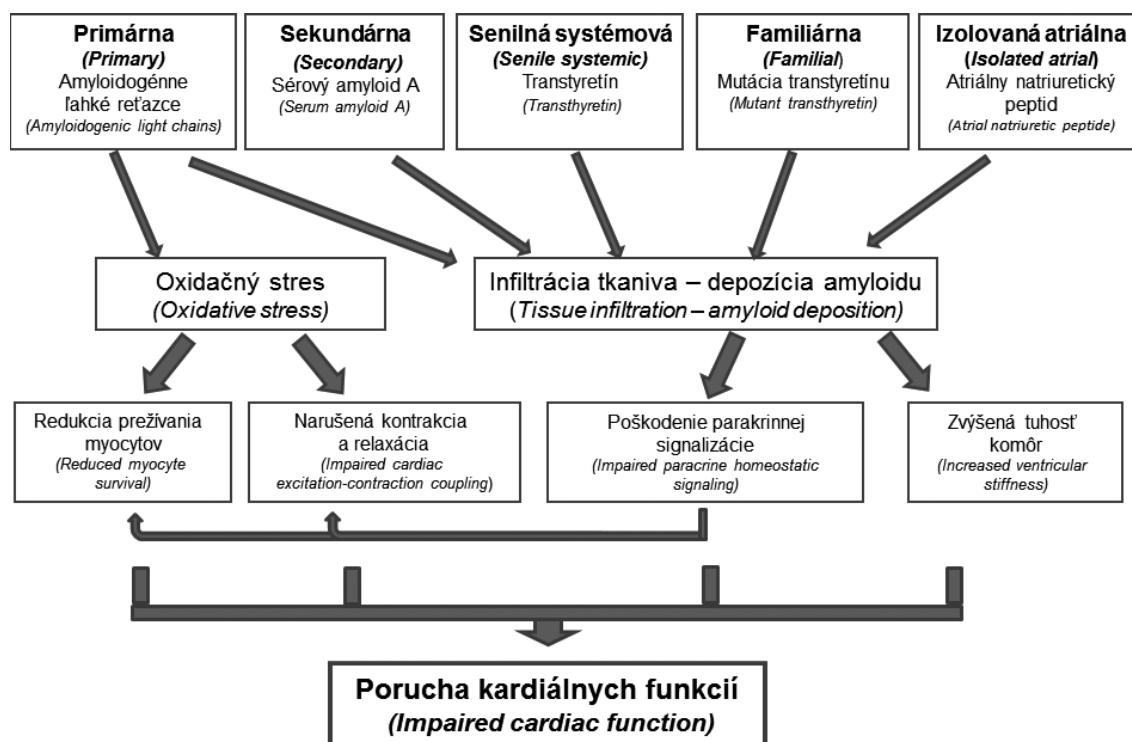
- ľahké reťazce imunoglobulínov (AL-amyloidóza),
- transthyretínové častice (senilná systémová amyloidóza, SSA),
- sérový amyloid A (sekundárna amyloidóza spojená s chronickým zápalom, SAA),
- atriálny natriuretický peptid (izolovaná atriálna amyloidóza, IAA).

Mutantné formy apolipoproteínu A1, fibrinogénu a gelsolínu sú tiež prekurzorovými molekulami amyloidových depozitov. Ich výskyt v srdci je skôr ojedinelý.

Kardiálna amyloidóza je definovaná prítomnosťou extracelulárnych depozitov amyloidu v srdci. Infiltrácia sa prejavila vo všetkých anatomických oblastiach, vrátane predsiení, komôr a perivaskulárneho priestoru (najčastejšie v malých cievach), ale aj v chlopniach a vo vodivom systéme srdca. Prítomnosť fibríl spôsobuje zhrubnutie stien komôr, čo má za následok poruchu relaxácie. Narušenie organizácie štruktúry myokardu komôr so stratou jej pružnosti sa považuje za reštriktívnu kardiomyopatiu.

Amyloidóza z ľahkých reťazcov imunoglobulínov

Predstavuje 85 % zo všetkých amyloidóz. Tento subtyp amyloidózy sa najčastejšie spája s kardiálnym poškodením (8). Incidencia primárnej AL-amyloidózy nie je vysoká. Dosahuje približne deväť prípadov/milión obyvateľov za rok (9). AL fibrily sú tvorené fragmentmi alebo kompletnými molekulami monoklonálnych ľahkých reťazcov imunoglobulínov. AL fibrily sú jedinečné pre každého pacienta. Fyzikálno-chemické vlastnosti niektorých podtried imunoglobulínových ľahkých reťazcov určujú cieľový orgán. Napríklad ľahké reťazce $V\lambda_{VI}$ sa často ukladajú v obličkách a reťazce $V\lambda_{II}$ primárne v srdci (10). Pri genetickej analýze plazmocytov, ktoré sú zodpovedné za produkciu amyloidogénnych imunoglobulínov, sa zistilo, že výsledný tkanivový tropizmus amyloidu súvisí s génom pre variabilnú časť ľahkého reťazca (11). V súčasnosti sú známe



Obrázok 1 Patofyziologické mechanizmy rôznych typov amyloidóz, ktoré spôsobujú kardiálnu amyloidózu. Prekurzorové molekuly poškodzujú myokard formovaním a depozíciou fibríl. Amyloidogénne ľahké reťazce imunoglobulínov majú priamy toxický efekt na kardiomyocyty a endotelové bunky. (Upravené podľa 7)

Figure 1 The pathophysiological mechanisms of various types of amyloidosis which can cause cardiac amyloidosis. Precursor molecules disrupt the myocardium by the formation and deposition of fibrils. Amyloidogenic light chains of immunoglobulins have a direct toxic effect on cardiomyocytes and endothelial cells. (Adapted from 7)

„kritické“ gény, ktorých prepis do štruktúry ľahkých reťazcov spôsobuje ich amyloidogénnosť a depozíciu prednostne v určitých tkanivách.

Transtyretínové amyloidózy

Kardiálna amyloidóza môže byť tiež spôsobená ukladaním amyloidu z transtyretínu (TTR). Poznáme dva typy TTR amyloidóz:

- genetická forma známa ako **dedičná transtyretínová amyloidóza (ATTR)**,
- nededičná forma tzv. **senilná systémová amyloidóza (SSA)**.

Dedičná transtyretínová amyloidóza vzniká v dôsledku dedičnej mutácie proteínu TTR. Ak je postihnutý jeden z rodičov, potomstvo má 50 % pravdepodobnosť, že zdedí abnormalitu. Aj keď je mutácia TTR prítomná od narodenia, funkcie proteínov sú normálne až do dospelosti a prvé prejavy ATTR sa vyskytujú medzi 30. a 60. rokom. Prejav ochorenia závisí predovšetkým od konkrétnej genetickej abnormality v TTR molekule. Doteraz bolo identifikovaných 113 amyloidogénnych

bodových mutácií, ktoré sú zodpovedné za konformačnú zmenu tetraméru TTR na monoméry a depozíciu amyloidu prednostne v srdci a nervovom systéme. Najčastejšou mutáciou je Val30Met (> 60 %), u slovenských pacientov bola zistená aj vzácna mutácia Val71Ala (12). V porovnaní s AL-amyloidózou je ATTR pomaly progredujúce ochorenie a väčšina neliečených jedincov žije aj mnoho rokov po objavení sa prvých príznakov ochorenia (13). Ukladanie TTR amyloidu v myokarde môže spôsobovať hypertrofickú kardiomyopatiu a niekedy aj poruchy srdcového rytmu (5).

Senilná forma súvisí s rozpadom normálnej molekuly TTR, pričom amyloidné transtyretínové častice sa hromadia prevažne v srdci. Počas života pacienta je klinický syndróm senilnej formy iba zriedkavo diagnostikovaný. V súčasnosti pribúdajú dôkazy, že tento typ kardiálnej amyloidózy je nedostatočne diagnostikovaný, pričom postihuje asi 25 % staršej populácie (6). Senilná forma a s ňou súvisiaca kardiomyopatia postihuje prevažne starších mužov (14). S narastajúcou dĺžkou života a zlepšením diagnostických metód môže predstavovať závažný problém. Vzhľadom na to, že srdce je jediným klinicky postihnutým orgánom pri senilnej amyloidóze, prvým

prejavom je zvyčajne opuch nôh alebo dýchavičnosť, ktoré sa automaticky spájajú s kongestívnym zlyháváním srdca. Zaujímavé je, že mnoho pacientov s touto formou amyloidózy má v anamnéze brnenie v rukách a necitlivosť v dôsledku depozície amyloidu a syndrómu karpálneho tunela. U týchto pacientov sa môže prejavovať syndróm karpálneho tunela 3 až 5 rokov pred srdcovými príznakmi (15).

Sekundárna amyloidóza na základe sérového amyloidu A

Sérový amyloid A (SAA) je spoločný názov pre skupinu proteínov, ktoré sú kódované viacerými génmi (2). Amyloidové depozity srdca pri tomto type amyloidózy sa vyskytujú výnimočne a ich klinické prejavy bývajú mierne. Sekundárna amyloidóza na základe sérového amyloidu A je reakciou na chronický zápalový proces. Vyskytuje sa asi u 20 % pacientov s reumatoidnou artritídou. S lepšou kontrolou zápalových procesov incidencia amyloidózy klesá. Postihuje srdce asi v 2 % prípadov (16).

Izolovaná atriálna amyloidóza

Ide o amyloidózu, ktorá je lokálne špecifická pre myokard. Považuje sa za ochorenie starších ľudí s prevahou u žien (14). Konkrétne poškodzuje prevažne predsieni depozitmi amyloidu, ktoré vznikajú z atriálneho natriuretického peptidu (ANP). Nedokázalo sa, že by podmienky, ktoré zvyšujú produkciu ANP podporovali vývin izolovanej atriálnej amyloidózy. Štrukturálna abnormalita bola diagnostikovaná vždy post-mortem a postihnutá oblasť predsieni prejavovala zvýšené riziko perforácie steny. Prevalencia izolovanej atriálnej amyloidózy sa zvyšuje s vekom a dosahuje 95 % u jedincov vo veku 81 až 90 rokov (17, 18). Tento typ sa napriek vysokému výskytu nepovažuje za klinicky relevantný v súvislosti so zlyháváním srdca (19). Existujú však štúdie, ktoré predpokladajú **úlohu izolovanej atriálnej amyloidózy pri vývine poruchy vedenia vzruchov a atriálnej fibrilácie** u starších pacientov (1, 18). V nedávnej štúdii u mladých pacientov (priemer 40 rokov) s kongestívnym zlyhaním srdca sa našli depozity amyloidov v 91,6 % prípadov a 93,9 % z nich boli tiež pozitívne na ANP (20). To poukazuje na potrebu monitorovať takýchto pacientov pre riziko vývinu a progresie kardiálnej amyloidózy.

Amyloidóza u pacientov s idiopatickou dilatálnou kardiomyopatiou

Nedávne štúdie preukázali kardiálne amyloidné depozity u pacientov s idiopatickou dilatálnou kardiomyopatiou. Vyskytujú sa extracelulárne aj intracelulárne. Ovplyvňujú homeostázu vápnika a prispievajú ku kardiálnej dysfunkcii (21). Tvorba fragmentov má toxické účinky na kardiomyocyty, ktoré sú sprostredkované zmenami v Ca^{2+} homeostáze. Fibrily amyloidov u pacientov s idiopatickou dilatálnou kardio-

myopatiou vykazovali pozitívne farbenie Kongo červenou, ale typ prekursorových molekúl nie je definovaný. Patogénny mechanizmus, ktorým sa podieľajú na vývine myokardiálnej choroby, nie je presne definovaný.

AL-amyloidóza a kardiovaskulárne poškodenie

AL-amyloidóza patrí medzi monoklonálne gamapatie. Často vzniká pri myelóme, Waldenströmovej makroglobulinémii alebo monoklonálnej gamapatii s nejasným významom. Približne 10 až 20 % pacientov s myelómom máva AL-amyloidózu (22). Monoklonálne plazmatické bunky produkujúce amyloidogénne ľahké reťazce sú lokalizované v kostnej dreni, prípadne v slezine. U pacientov s primárnou AL-amyloidózou bývajú prítomné depozity v myokarde, čo má za následok vývoj rýchlo progresujúceho zlyhávania srdca, komorovej tachyarytmie a viac ako 50 % úmrtnosť pacientov do jedného roka (23, 24, 25). Ide o ochorenie starších dospelých s priemerným vekom 65 rokov (9).

V rámci etiopatogenézy AL-amyloidnej kardiomyopatie sa predpokladalo, že prebieha ako infiltratívny patologický proces spojený s extracelulárnou depozíciou fibril amyloidu, ktoré poškodzujú srdce štrukturálne aj funkčne. Stupeň kardiálnej infiltrácie a dysfunkcie klinicky nie vždy navzájom súvisia. Úmrtnosť však súvisí s hladinami cirkulujúcich voľných amyloidogénnych ľahkých reťazcov. Navyše redukcia ich cirkulujúcich hladín prispieva k lepšiemu prežívaniu, hoci kardiálne depozity amyloidov zostávajú bez zmien (26).

Klinické sledovania prispeli k experimentálnemu hľadaniu ďalších patogénnych mechanizmov kardiomyopatií pri amyloidózach. **Na úrovni kardiovaskulárneho systému AL-amyloidóza spôsobuje:**

- A) infiltratívne poškodenie myokardu,
- B) priame cytotoxické pôsobenie na kardiomyocyty,
- C) poškodenie ciev,
- D) zhrubnutie chlopní,
- E) arytmie,
- F) tromboembólie,
- G) pľúcnu hypertenziu a cor pulmonale.

Infiltratívne poškodenie myokardu

Infiltratívne poškodenie srdca je charakteristické extracelulárnou depozíciou nerozpustných fibril zložených z monoklonálnych ľahkých reťazcov imunoglobulínu so špecifickou mutáciou. Iba malá časť ľahkých reťazcov imunoglobulínov je amyloidogénna. Amyloidogénne ľahké reťazce majú vo svojich štruktúrach špecifické zámeny, inzercie aminokyselín, nahradenia hydrofílnych bočných reťazcov hydrofóbnymi. Tieto štrukturálne zmeny podporujú agregáciu a nerozpustnosť proteínov. Bolo preukázané, že aj jedna mutácia môže podnietiť zvýšenú tvorbu oligomérov a fibril (27, 28). Významnú úlohu pri stabilizácii patologických konformačných zmien a upevňovaní väzieb fibril k bunkám cieľového tkaniva majú aj posttranslačné modifikácie

(dimerizácia, glykozylácia). Pri depozícii fibríl majú významnú úlohu glykózaminoglykány. U pacientov s AL kardiomyopatiou boli detegované zvýšené sérové hladiny matrix-metaloproteinázy-9 a tkanivového inhibítora matrix-metaloproteinázy-1 v porovnaní s pacientmi s dedičnou transthyretínovou amyloidózou a kardiálnym poškodením. Tieto zistenia naznačujú, že proteolýza extracelulárnej matrix je významná v patogénnom procese kardiálnej amyloidózy (29).

Priama toxicita ľahkých reťazcov imunoglobulínov na kardiomyocyty

Cirkulujúce amyloidogénne ľahké reťazce interagujú so zložkami membrán kardiomyocytov a extracelulárnej matrix. Molekulové mechanizmy priameho kardiotoxického účinku amyloidogénnych proteínov pri AL-amyloidóze sú predmetom intenzívneho skúmania. Ľahké reťazce izolované z krvi pacientov s AL amyloidnou kardiomyopatiou špecificky vyvolávajú oxidačný stres, bunkovú dysfunkciu a apoptózu izolovaných dospelých kardiomyocytov nezávisle od formovania fibríl (1, 30 – 33).

Nedávne štúdie preukázali, že pacienti s AL kardiomyopatiou majú v kardiálnom tkanive zvýšenú expresiu stanniokalcínu-1 (STC-1). Tento glykoproteín možno indukovať in vitro v podmienkach s izolovanými kardiomyocyty v reakcii na AL ľahké reťazce. Neamyloidogénne ľahké reťazce túto schopnosť nemajú (33). U cicavcov je STC1 spojený s procesom angiogenézy, apoptózy, s ischemickým poškodením, zápalom, bunkovým metabolizmom, diferenciáciou a s permeabilitou endotelu, ale aj s oxidačným stresom a narušenou homeostázou kalcia. Jeho proapoptické a antiapoptické pôsobenie je ovplyvnené typom buniek a stimulov. STC1 podporuje bunkovú smrť v reakcii na rôzne stresové signály. Kardiotoxický efekt STC1 je sprostredkovaný stratou mitochondriálneho membránového potenciálu, produkciou reaktívnych foriem kyslíka, zvýšenou mitochondriálnou hladinou kalcia a poklesom jeho cytoplazmatických hladín (32). Narušená hladina kalcia v cytosóle a v mitochondriách spôsobuje poruchy kontraktility, zvyšuje hladiny voľných radikálov a spôsobuje dysfunkciu mitochondrií. V liečbe amyloidných kardiomyopatií sa uvažuje aj o možnostiach antagonistického pôsobenia proti STC1.

AL-amyloidóza a poškodenie ciev

Amyloidy často infiltrujú cievy a môžu tak obmedziť vazodilatáciu, ktorá môže byť až príčinou ischemie myokardu. Postihnutie intramyokardiálnych ciev sa vyskytuje u 90 % pacientov s AL amyloidózou (34). Vo vzácnych prípadoch amyloidné depozity postihujú epikardiálne cievy s následkom ischemickej choroby. Pri koronárnej angiografii sa tieto depozity často nezistia. Závažné obštrukcie sú skôr vzácné. Zvýšený výskyt mikroinfarktov, ischemií a fibróz však môže prispievať k dysfunkcii myokardu. Cytotoxické pôsobenie

amyloidov sa potvrdilo aj na úrovni ciev. Ľahké reťazce vyvolávajú endotelovú dysfunkciu súvisiacu so zvýšenou apoptózou endotelových buniek koronárnych ciev (35).

Poškodenie chlopní

Napriek veľmi častému histologickému postihnutiu chlopní je nástup klinických príznakov a hemodynamická chlopňová dysfunkcia pri amyloidóze zriedkavá (36). Poškodenie chlopní je väčšinou minimálne. Obyčajne vznikajú noduly s veľkosťou 1 až 4 mm. Prevalencia postihnutia je pri všetkých typoch chlopní podobná. Ukladanie amyloidu na chlopniach môže byť spojené so stenózou aj s regurgitáciou. Insuficiencia chlopní môže sprevádzať aj endokardiálnu depozíciu amyloidu.

Arytmie

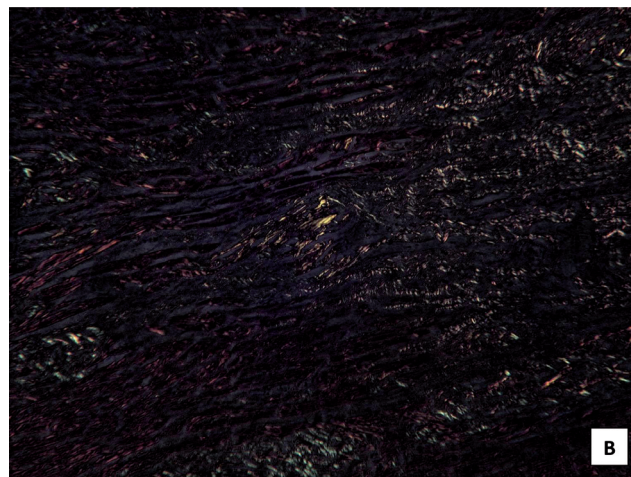
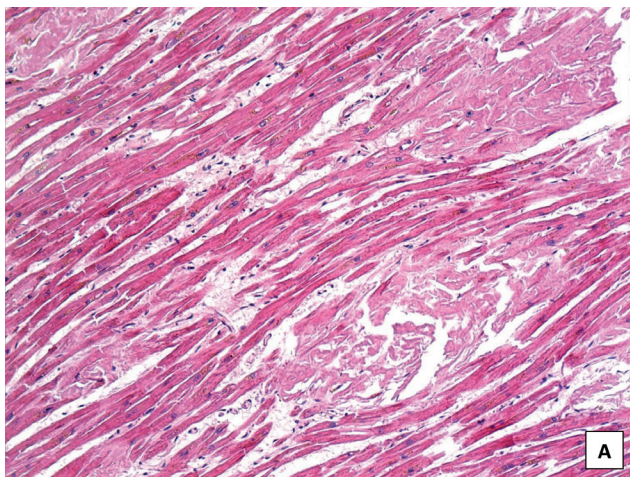
Depozícia amyloidov v srdci môže byť sprevádzaná fibrózou vodivého systému. Pri tomto progresívnom procese môžu byť príčinou úmrtí fatálne arytmie v dôsledku abnormalít vodivého systému, elektromechanickej disociácie alebo poškodenia centier automácie (37). Postihnutie sa môže týkať všetkých oblastí vodivého systému srdca. Napriek tomu sú symptomatická dysfunkcia sinoatriálneho uzla a atrioventrikulárneho uzla zriedkavé. Poruchy vedenia sú skôr typické pre Hisov zväzok a Purkyňove vlákna. Zistilo sa aj zvýšené riziko komorových arytmií. Predsieňové arytmie sú typické skôr pre pokročilú fázu choroby. Najčastejšia je fibrilácia predsiení, ktorá sa vyskytuje v neskorom štádiu u 10 až 15 % pacientov s kardiálnou amyloidózou (14).

Tromboembólie

Pri AL-amyloidóze sa v porovnaní s inými amyloidózami častejšie vyskytuje atriálny trombus. U týchto pacientov môže mať tromboembolizmus fatálny priebeh (38). Intrakardiálny trombus môže byť jediným včasným prejavom kardiálnej amyloidózy. Mechanizmus vzniku intrakardiálneho trombu u pacientov s kardiálnou amyloidózou nie je objasnený. Predpokladá sa, že úlohu majú poškodenie endokardu a myokardu, prípadne endotelu v dôsledku amyloidných depozitov, ich kardiotoxický účinok, ako aj hyperkoagulácia (38). Pacienti majú niekoľko spoločných prejavov – všetci pacienti majú normálny sínusový rytmus, ejekčná frakcia ľavej komory býva normálna alebo len mierne znížená, intrakardiálne tromby bývajú diagnostikované až vo fáze katastrofálnej pľúcnej alebo systémovej embolizácie, prognóza pacientov je nepriaznivá – niekoľko dní až mesiacov po stanovení diagnózy (39).

Pľúcna hypertenzia a cor pulmonale

V niektorých prípadoch amyloidné infiltrácie spôsobujú výraznejšiu dilatáciu pravej komory v porovnaní s ľavou. Tento



Obrázky 2A, 2B Histologický obraz ľavej komory. Depozity eozinofilného materiálu medzi kardiomyocytmi, H&E x100 (A). Amyloid v polarizovanom svetle je charakteristický jablkovo zelenou birefringenciou, Kongo červen x 100 (B).

Figures 2A, 2B Histology of the left ventricle. Amyloid deposits of eosinophilic material between cardiomyocytes, H&E x 100 (A). Amyloid in polarized light has characteristic apple-green birefringence, Congo red x 100 (B).

stav je spojený s horšou prognózou a mediánom prežívania štyri mesiace. Príčinou môže byť zvýšený end-diastolický tlak LK, zvýšený odpor pľúcneho riečiska a pľúcna hypertenzia v dôsledku depozície amyloidov v pľúcnom cievnom riečisku. V zriedkavých prípadoch môže poškodenie perikardu prispieť k amyloidnej infiltrácii pľúc s progresiou do pľúcnej hypertenzie a cor pulmonale (40).

Diagnostika amyloidózy srdca

U pacienta so srdcovým zlyhávaním pri AL amyloidóze myokardu sa často objavujú prudko progredujúce symptómy (41). Diagnostika amyloidózy srdca sa zakladá na histologickom náleze, avšak dôležitou súčasťou vyšetrovacieho algoritmu u pacientov s amyloidózou srdca je aj dôsledná anamnéza (so zameraním na únavnosť), klinické vyšetrenie, echokardiografia, magnetická rezonancia, kardiálne biomarkery (NT-proBNP a cTnT). NT-proBNP je citlivým markerom myokardiálnej dysfunkcie a jeho elevácie bývajú u pacientov s amyloidózou srdca dôsledkom preťaženia myocytov pri zvýšenom koncovom diastolickom tlaku a napätí v stene predsiení (24). Hladina NT-proBNP > 332 ng/l je varovným príznakom svedčiacim o možnej systémovej AL amyloidóze. Pri jeho normálnej hladine je amyloidová kardiomyopatia prakticky vylúčená (22, 24, 25). Hladina cTnT je citlivým ukazovateľom poškodenia kardiomyocytov. Hodnota tohto kardiomarkera stanovená v čase diagnózy vyššia ako 0,035 µg/l má úzky vzťah k prognóze pacientov. Autori Miller et al. (42) však nezistili súvislosť medzi hladinami cTnT a ejekčnou frakciou LK, hrúbkou steny LK a tlakom v arteria pulmonalis, čo naznačuje, že zvýšenie troponínov u pacientov s amyloidózou srdca je spôsobené ukladaním amyloidu. Hodnoty

obidvoch kardiálnych biomarkerov sú jedným z kritérií stratifikačného systému systémovej AL amyloidózy vypracovanej na Mayo klinike (43).

Medzi ďalšie diagnostické metódy patrí elektrokardiografia, kde v prípade pokročilej amyloidovej kardiomyopatie je typickým nálezom znížená voltáž v končatinových zvodoch < 5 mm a obraz QS vo zvodoch V1–V3 (obraz pseudoinfarktu) alebo detekcia arytmií (19). K typickým nálezom pri echokardiografickom vyšetrení patrí zhrubnutie steny interventrikulárneho septa > 12 mm a obraz reštriktivej kardiomyopatie. Magnetická rezonancia (MRI) srdca umožňuje morfológické a funkčné zobrazenie, pričom typickými nálezmi na MRI srdca sú koncentrická hypertrofia LK a steny PK a fenomén neskorého sýtenia („delayed enhancement“) pri použití kontrastného vyšetrenia gadolíniom (44, 45). Zlatým štandardom v diagnostike amyloidózy srdca napriek invazivite je histologický dôkaz.

Z klinickej praxe

Endomyokardiálna biopsia je indikovaná v prípade podozrenia na amyloidózu srdca pri negativite extrakardiálnej biopsie (14). Diagnostický algoritmus u pacienta s podozrením na systémovú amyloidózu sa už štandardizuje (46). Diferenciálna diagnostika zahŕňa iné infiltratívne a reštriktívne kardiomyopatie. Kombinovaný diagnostický algoritmus je potrebný na vylúčenie iných entít (36).

V bioptickom materiáli je vidieť, že amyloid sa ukladá medzi kardiomyocytmi a spôsobuje progredujúcu atrofiu myokardu. Histologický obraz v štandardnom farbení (hematoxylín a eozín) odhaľuje depozity fibrilárneho až granulárneho eozinofilného materiálu, ktorý sa podobá

na hyalín (**obrázok 2A**). Na dôkaz amyloidu sa používajú rôzne špeciálne zafarbenia, najčastejšie Kongo červen, ktorá farbí všetky typy amyloidu. Vo svetelnom mikroskope amyloid tvorí svetloružové zhľuky. V polarizovanom svetle tvorí charakteristickú jablkovozelenú birefringenciu (**obrázok 2B**). Typ amyloidu sa zisťuje imunohistochemicky pomocou špecifických autoprotilátok (47). Transmisnou elektrónovou mikroskopiou možno detegovať fibrily amyloidu aj v malých množstvách, ktoré sa neodhalia zafarbením Kongo červenou. Imunotransmisná elektrónová mikroskopia je vysoko senzitivná a typizačná metóda najmä pre nekonvenčné a nové formy amyloidu (48).

Na **obrázku 2A** a **2B** je histologický nález amyloidu v ľavej komore u 82-ročného pacienta s ťažkou koronárnou aterosklerózou, ktorý zomrel na zlyhanie srdca. *Post mortem* sa u neho zistila systémová amyloidóza s prevažným postihnutím srdca. Pacient mal neliečený epidermoidný karcinóm pľúc v jednom laloku.

Zhrnutie

S poškodením srdca najviac súvisí typ AL amyloidózy, pri ktorej sú prekursorovými molekulami amyloidov ľahké reťazce imunoglobulínov. U pacientov s týmto typom amyloidózy sa môže objaviť poškodenie myokardu, ciev, chlopní, vodivého systému, ale aj priame cytotoxické pôsobenie na úrovni myocytov. U niektorých pacientov s touto diagnózou sa objavujú tromboembólie, prípadne pľúcna hypertenzia. Neliečení pacienti s AL amyloidózou mávajú medián prežívania 6 mesiacov po objavení sa klinických symptómov zlyhávania srdca. Pacienti s AL amyloidózou majú vysoké riziko náhleho kardiálneho smrti.

Prognóza pacientov so senilnou a familiárnou amyloidózou srdca je priaznivejšia, vyznačuje sa pomalou progresiou. Možno predpokladať, že nové patofyziologické poznatky na molekulovej a celúlarnej úrovni aj na úrovni srdca a ciev prispievajú k zlepšeniu diagnostiky a prognózy pacientov s kardiálnou amyloidózou.

Práca je súčasťou riešenia grantovej úlohy VEGA 1/0906/14.

Literatúra

- Guan J, Mishra S, Falk RH, Liao R. Current perspectives on cardiac amyloidosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012 Feb 1;302(3):H544-552.
- Hulín I, Štvrtinová V, Ferenčík M, Kiňová S. Zápal a systémové reakcie. In: Kiňová S, Hulín I, et al. *Interná medicína*. Bratislava: ProLitera; 2013:22-25.
- Kuchynka P, Paleček T, Šimek S, Lubanda JC, Elleder M, Špička I, Jansa P, Linhart A. Izolovaná forma srdeční amyloidózy v po-
- době počínající infiltrativní kardiomyopatie bez restriktivní fyziologie. *Vnitř Lék* 2008;54(10):1010-1013.
- Gillmore JD, Hawkins PN. Pathophysiology and treatment of systemic amyloidosis. *Nat Rev Nephrol*. 2013 Oct;9(10):574-586.
- Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, Lewis WD, Obici L, Planté-Bordeneuve V, Rapezzi C, Said G, Salvi F. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Feb 20;8:31.
- Hemminki K, Li X, Försti A, Sundquist J, Sundquist K. Cancer risk in amyloidosis patients in Sweden with novel findings on non-Hodgkin lymphoma and skin cancer. *Ann Oncol*. 2014 Feb;25(2):511-518.
- Sawyer a Skinner. Cardiac amyloidosis: shifting our impressions to hopeful. *Curr Heart Fail Rep*. 2006 Jun;3(2):64-71.
- Falk RH. Cardiac amyloidosis: a treatable disease, often overlooked. *Circulation*. 2011 Aug 30;124(9):1079-1085.
- Elbl L. Mění se přístup k léčbě AL-amyloidózy – editorial. *Vnitř Lék* 2013;59(2):96-98.
- Abraham RS, Geyer SM, Price-Troska TL, Allmer C, Kyle RA, Gertz MA, Fonseca R. Immunoglobulin light chain variable (V) region genes influence clinical presentation and outcome in light chain-associated amyloidosis (AL). *Blood*. 2003 May 15;101(10):3801-3808.
- Bellotti V, Chiti F. Amyloidogenesis in its biological environment: challenging a fundamental issue in protein misfolding diseases. *Curr Opin Struct Biol*. 2008 Dec;18(6):771-779.
- Špalek P. Familiární amyloidná polyneuropatia. *Neurol. prax* 2013;14(6):296-300.
- Quarta CC, Kruger JL, Falk RH. Cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2012 Sep 18;126(12):e178-e182.
- Falk RH, Dubrey SW. Amyloid heart disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010 Jan-Feb;52(4):347-361.
- Dubrey SW, Falk RH. Amyloid heart disease. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2010;71:76-82.
- Banypersad SM, Moon JC, Whelan C, Hawkins PN, Wechalekar AD. Updates in cardiac amyloidosis: a review. *J Am Heart Assoc*. 2012 Apr;1(2):e000364.
- Steiner I. The prevalence of isolated atrial amyloid. *J Pathol*. 1987 Dec;153(4):395-398.
- Goette A, Röcken C. Atrial amyloidosis and atrial fibrillation: a gender-dependent "arrhythmogenic substrate"? *Eur Heart J*. 2004 Jul;25(14):1185-1186.
- Fikrlé M, Paleček T, Kuchynka P, Němeček E, Bauerová L, Straub J, Ryšavá R. Cardiac amyloidosis: A comprehensive review. *Cor et Vasa* 2013;55:e60-e75.
- Millucci L, Ghezzi L, Bernardini G, Braconi D, Tanganelli P, Santucci A. Prevalence of isolated atrial amyloidosis in young patients affected by congestive heart failure. *ScientificWorld Journal*. 2012;2012:29386 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3317626/pdf/TSWJ2012-293863.pdf>
- Gianni D, Li A, Tesco G, McKay KM, Moore J, Raygor K, Rota M, Gwathmey JK, Dec GW, Aretz T, Leri A, Semigran MJ, Anversa P, Macgillivray TE, Tanzi RE, del Monte F. Protein aggregates and novel presenilin gene variants in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2010 Mar 16;121(10):1216-1226.

22. Dispenzieri A, Kyle RA, Gertz MA, Therneau TM, Miller WL, Chandrasekaran K, McConnell JP, Burritt MF, Jaffe AS. Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins. *Lancet*. 2003 May 24;361(9371):1787-1789.
23. Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol*. 2011;29(14):1924-1933.
24. Palladini G, Campana C, Klersy C, Balduini A, Vadacca G, Perfetti V, et al. Serum n-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation*. 2003;107:2440-2445.
25. Pika T, Vymětal J, Látalová P. Amyloidóza a postižené srdce. In: Mladosičevićová B a kol. *Kardioonkologie*. Praha: Grada Publishing, a.s.; 2014:186-191.
26. Palladini G, Merlini G. Systemic amyloidoses: what an internist should know. *Eur J Intern Med*. 2013 Dec;24(8):729-739.
27. Peterson FC, Baden EM, Owen BA, Volkman BF, Ramirez-Alvarado M. A single mutation promotes amyloidogenicity through a highly promiscuous dimer interface. *Structure*. 2010;18:563-570.
28. Martin DJ, Ramirez-Alvarado M. Comparison of amyloid fibril formation by two closely related immunoglobulin light chain variable domains. *Amyloid*. 2010;17:129-136.
29. Biolo A, Ramamurthy S, Connors LH, O'Hara CJ, Meier-Ewert HK, Soo Hoo PT, Sawyer DB, Seldin DC, Sam F. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in cardiac amyloidosis: relationship to structural, functional myocardial changes and to light chain amyloid deposition. *Circ Heart Fail*. 2008 Nov;1(4):249-257.
30. Shi J, Guan J, Jiang B, Brenner DA, Del Monte F, Ward JE, Connors LH, Sawyer DB, Semigran MJ, Macgillivray TE, Seldin DC, Falk R, Liao R. Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a non-canonical p38alpha MAPK pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:4188-4193.
31. Mishra S, Guan J, Plovie E, Merlini G, Connors LH, Seldin DC, MacRae CA, Liao R. A Novel in vivo Model of Amyloidogenic Light Chain Induced Cardiac Toxicity in Zebrafish. *Circulation*. 2012;126:A18865. http://circ.ahajournals.org/cgi/content/meeting_abstract/126/21_MeetingAbstracts/A18865
32. Guan J, Mishra S, Shi J, Plovie E, Qiu Y, Cao X, Gianni D, Jiang B, Del Monte F, Connors LH, Seldin DC, Lavatelli F, Rognoni P, Palladini G, Merlini G, Falk RH, Semigran MJ, Dec GW Jr, Macrae CA, Liao R. Stanniocalcin1 is a key mediator of amyloidogenic light chain induced cardiotoxicity. *Basic Res Cardiol*. 2013 Sep;108(5):378.
33. Mishra S, Guan J, Plovie E, Seldin DC, Connors LH, Merlini G, Falk RH, MacRae CA, Liao R. Human amyloidogenic light chain proteins result in cardiac dysfunction, cell death, and early mortality in zebrafish. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013 Jul 1;305(1):H95-H103.
34. Desai HV, Aronow WS, Peterson SJ, Frishman WH. Cardiac amyloidosis: approaches to diagnosis and management. *Cardiol Rev*. 2010 Jan-Feb;18(1):1-11.
35. Migrino RQ, Truran S, Gutterman DD, Franco DA, Bright M, Schlundt B, Timmons M, Motta A, Phillips SA, Hari P. Human microvascular dysfunction and apoptotic injury induced by AL amyloidosis light chain proteins. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011 Dec;301(6):H2305-H2312.
36. Halwani O, Delgado DH. Cardiac amyloidosis: an approach to diagnosis and management. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010 Jul;8(7):1007-1013.
37. García-Pavía P, Tomé-Esteban MT, Rapezzi C. Amyloidosis. Also a heart disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2011 Sep;64(9):797-808.
38. Feng D, Edwards WD, Oh JK, Chandrasekaran K, Grogan M, Martinez MW, Syed IS, Hughes DA, Lust JA, Jaffe AS, Gertz MA, Klarich KW. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2007 Nov 20;116(21):2420-2426.
39. Feng D, Klarich K, Oh JK. Intracardiac Thrombosis, Embolism and Anticoagulation Therapy in Patients with Cardiac Amyloidosis – Inspiration from a Case Observation. <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/23846.pdf>
40. Dingli D, Utz JP, Gertz MA. Pulmonary hypertension in patients with amyloidosis. *Chest*. 2001;120:1735-1738.
41. Miller WL, Wright RS, McGregor CG, et al. Troponin levels in patients with amyloid cardiomyopathy undergoing cardiac transplantation. *Am J Cardiol*. 2001;88:813-815.
42. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012;30:989-995.
43. Syed IS, Glockner JF, Feng D, et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2010;3:155-164.
44. Yusuf SW, Negi SI, Lenihan DJ. Infiltrative cardiomyopathy and pericardial disease. *Semin Oncol*. 2013 Apr;40(2):199-209.
45. Ščudla V, Adam Z, Hájek R, Krejčí M, Pika T, Maisnar V, Flodr P, Kuřová Z, Látalová P, Potáčková A, Ryšavá R, Špička I, Tichý M, Všianská P. Diagnostika a léčba systémové AL amyloidózy. *Transfúze a hematologie dnes* 2013;19(Supl.):7-54.
46. Abbas AK. Diseases of immunity. In: Kumar V, Abbas A.K, Fausto N. *Robbins and cotran pathologic basis of disease*. 7th edition. Elsevier; 2005:1525. ISBN: 0-7216-0187-1.
47. Tosoni A, Barbiano di Belgiojoso G, Nebuloni M. Electron microscopy in the diagnosis of amyloidosis. In: Sarantseva S. *Amyloidosis – Mechanisms and Prospects for Therapy*. 2011;226. ISBN 978-953-307-253-1.
48. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation*. 2005 Sep 27;112(13):2047-2060.