

Neobvyklé příčiny srdečního selhání

AL AMYLOIDÓZA

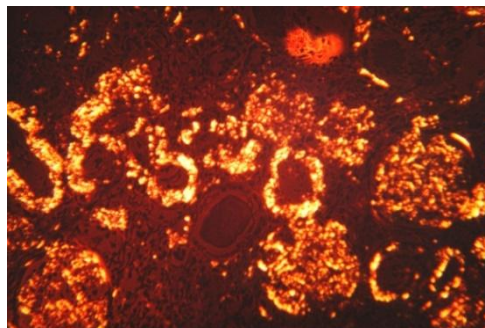


Jan Krejčí



Amyloidóza

- skupina odlišných chorob, extracelulární depozice amyloidních hmot (fibrilární proteiny rezistentní k proteolýze)
- Incidence: 8-12/1.000 000
- AL amyloidóza - lehké řetězce IgG (nejčastěji lambda) 70% všech amyloidóz, v 50-60% srdeční postižení, klinicky významné ve 30%, izolované v 5%
- Familiární amyloidóza – mutovaný transthyretin (mATTR), 7-9% ze všech A
- Senilní amyloidóza – transthyretin 5-7% (wtATTR) - pod-diagnostikována!
- Sekundární amyloidóza – protein A – 4-7%, srdeční postižení ve 2-3%





Srdeční amyloidóza

Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases

Perry Elliott, Bert Andersson, Eloisa Arbustini, Zofia Bilinska, Franco Cecchi, Philippe Charron, Olivier Dubourg, Uwe Kühl, Bernhard Maisch, William J. McKenna, Lorenzo Monserrat, Sabine Pankuweit, Claudio Rapezzi, Petar Seferovic, Luigi Tavazzi, and Andre Keren*

Table 1 Examples of different diseases that cause cardiomyopathies

	HCM	DCM	ARVC	RCM	Unclassified
Familial	<ul style="list-style-type: none"> Familial, unknown gene Sarcomeric protein mutations β myosin heavy chain Cardiac myosin binding protein C Cardiac troponin I Troponin-T α-tropomyosin Essential myosin light chain Regulatory myosin light chain Cardiac actin α-myosin heavy chain Titin Troponin C Muscle LIM protein Glycogen storage disease (e.g. Pompe; PRKAG2, Forbes', Danon) Lysosomal storage diseases (e.g. Anderson–Fabry, Hurler's) Disorders of fatty acid metabolism Carnitine deficiency Phosphorylase B kinase deficiency Mitochondrial cytopathies Syndromic HCM <ul style="list-style-type: none"> Noonan's syndrome LEOPARD syndrome Friedreich's ataxia Beckwith–Wiedemann syndrome Swyer's syndrome Other <ul style="list-style-type: none"> Phospholamban promoter Familial amyloid 	<ul style="list-style-type: none"> Familial, unknown gene Sarcomeric protein mutations (see HCM) Z-band <ul style="list-style-type: none"> Muscle LIM protein TCAP Cytoskeletal genes <ul style="list-style-type: none"> Dystrophin Desmin Metavinculin Sarcoglycan complex CRYAB Epicardin Nuclear membrane <ul style="list-style-type: none"> Lamin A/C Emerin Mildly dilated CM Intercalated disc protein mutations (see ARVC) Mitochondrial cytopathy 	<ul style="list-style-type: none"> Familial, unknown gene Intercalated disc protein mutations <ul style="list-style-type: none"> Plakoglobin Desmoplakin Plakophilin 2 Desmoglein 2 Desmocollin 2 Cardiac ryanodine receptor (RyR2) Transforming growth factor-β3 (TGFβ3) 	<ul style="list-style-type: none"> Familial, unknown gene Sarcomeric protein mutations <ul style="list-style-type: none"> Troponin I (RCM +/- HCM) Essential light chain of myosin Familial amyloidosis <ul style="list-style-type: none"> Transthyretin (RCM + neuropathy) Apolipoprotein (RCM + nephropathy) Desminopathy Pseuxanthoma elasticum Haemochromatosis Anderson–Fabry disease Glycogen storage disease 	<ul style="list-style-type: none"> Left ventricular non-compaction Barth syndrome Lamin A/C ZASP α-dystrobrevin
Non-familial	<ul style="list-style-type: none"> Obesity Infants of diabetic mothers Athletic training Amyloid (AL/prealbumin) 	<ul style="list-style-type: none"> Myocarditis (infective/toxic/immune) Kawasaki disease Eosinophilic (Churg Strauss syndrome) Viral persistence Drugs Pregnancy Endocrine Nutritional — thiamine, carnitine, selenium, hypophosphataemia, hypocalcaemia Alcohol Tachycardiomyopathy 	<ul style="list-style-type: none"> Inflammation? 	<ul style="list-style-type: none"> Amyloid (AL/prealbumin) Scleroderma Endomyocardial fibrosis <ul style="list-style-type: none"> Hypereosinophilic syndrome Idiopathic Chromosomal cause Drugs (serotonin, methysergide, ergotamine, mercurial agents, busulfan) Carcinoid heart disease Metastatic cancers Radiation Drugs (anthracyclines) 	<ul style="list-style-type: none"> Tako Tsubo cardiomyopathy

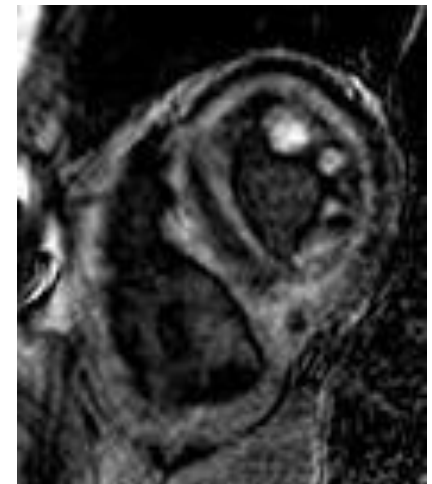
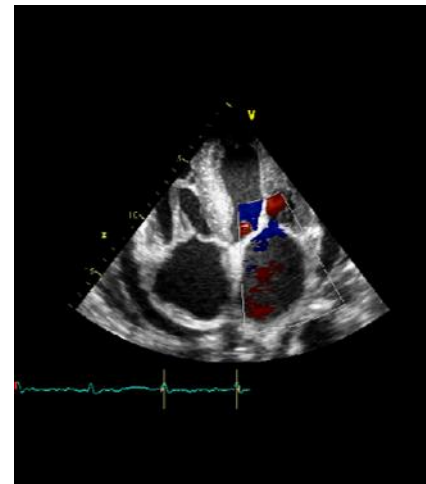
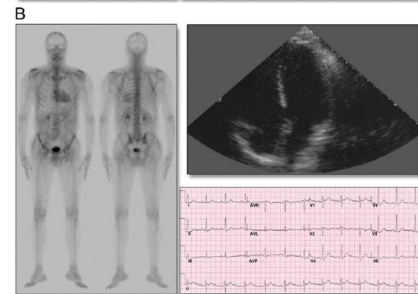
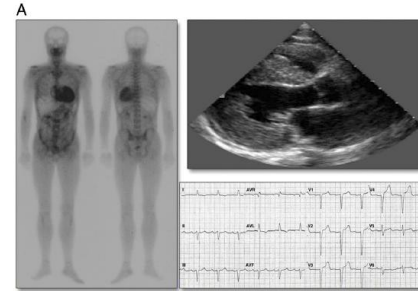
Klinický obraz

- **Městnavé srdeční selhání - pravostranné**
periferní otoky, hepatomegalie, ↑ náplň krčních žil,
pleurální výpotek, ascites, dušnost
- **Posturální hypotenze, sklon k ↓ TK**
(↓ srdeční výdej +/- neuropatie)
- **Palpitace, synkopy** (arytmie- tachy/bradyarytmie, fibrilace
síní)
- **Renální selhání, sy karpálního tunelu**
- **Kardioembolická příhoda** (i při sinusovém rytmu)
- **Laboratorní známky:** abnormální poměr FLC κ/λ ,
↑ troponin T/I, ↑ BNP/NT-proBNP (časná diagnostika,
vztah k prognóze, volbě a hodnocení efektu terapie!)



- EKG
- ECHO srdce
- MRI
- DPD scintigrafie
- EMB

- Laboratorní vyš.:
TnT/I, NTproBNP/BNP, FLC

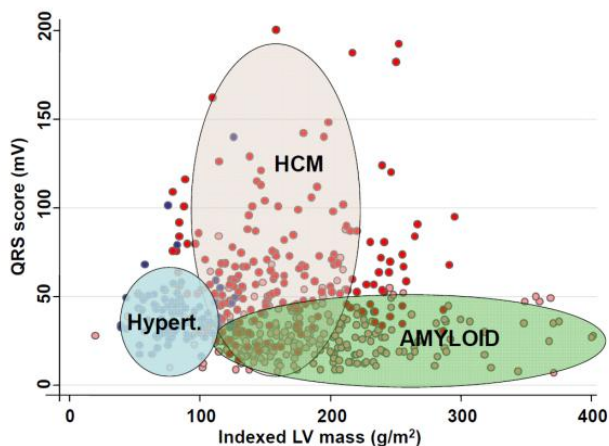


EKG u srdeční amyloidózy

Cardiac amyloidosis: A comprehensive review[☆]

Cor Vasa 2013;55:e60–e75

Michal Fikrlé^a, Tomáš Paleček^{a,b,*}, Petr Kuchynka^a, Eduard Němeček^a, Lenka Bauerová^c,
Jan Straub^d, Romana Ryšavá^e



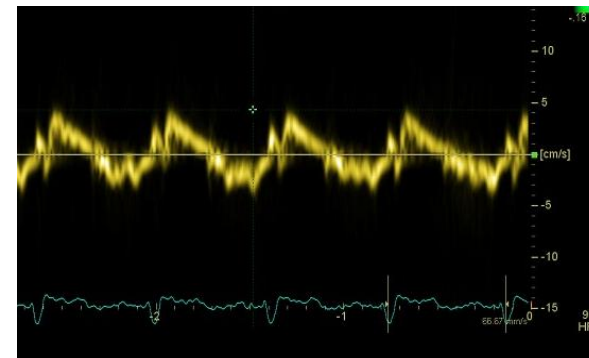
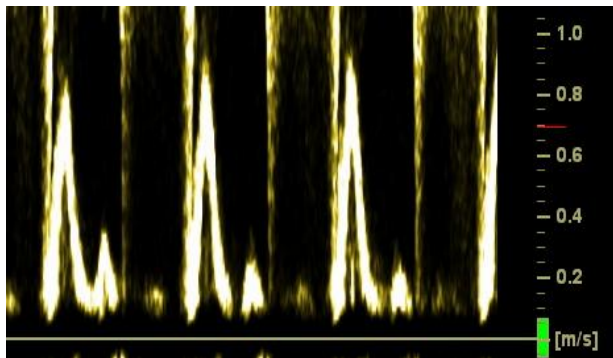
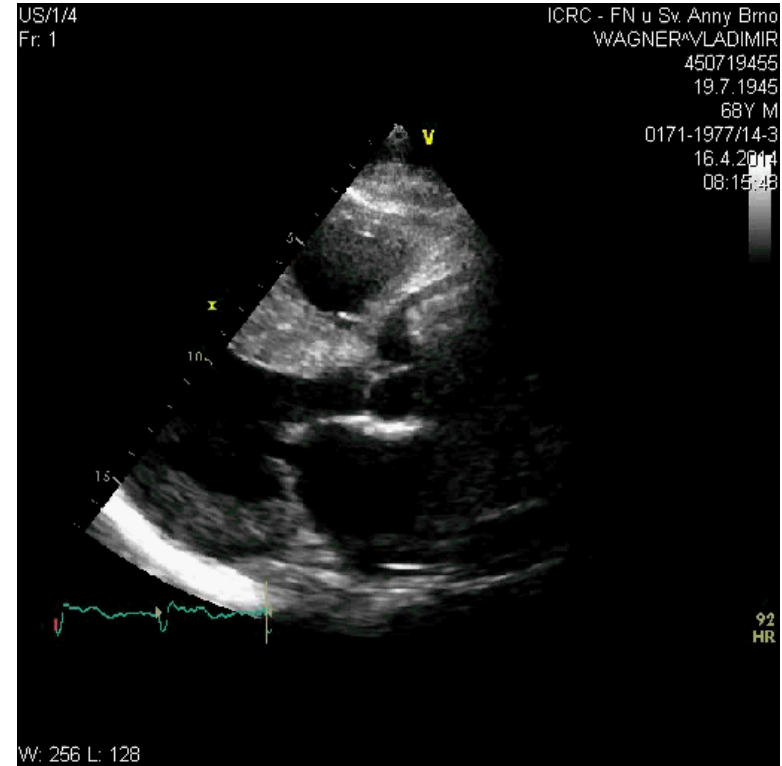
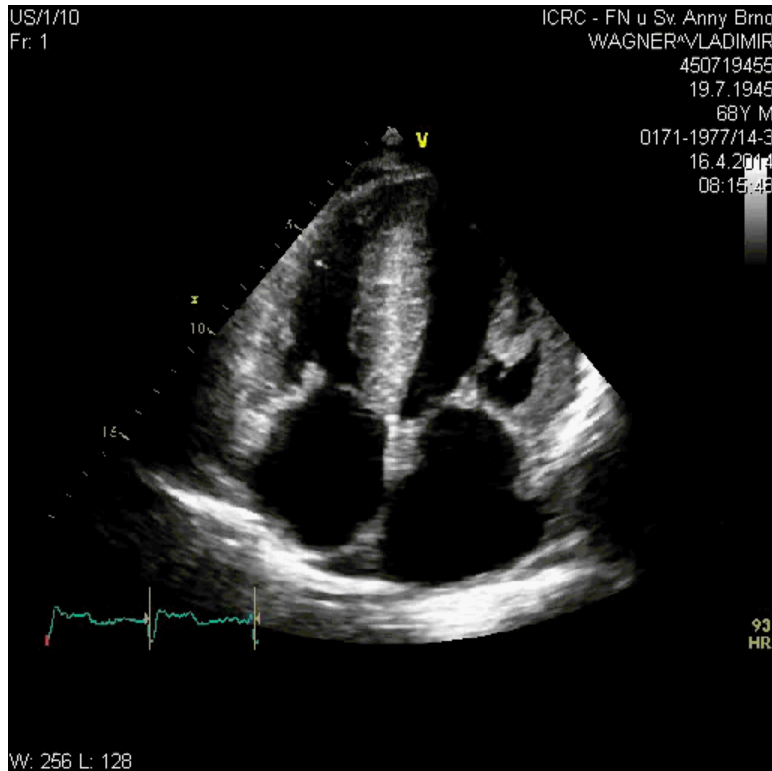
- u 60% případů AL amyloidózy



Echokardiografie u srdeční amyloidózy

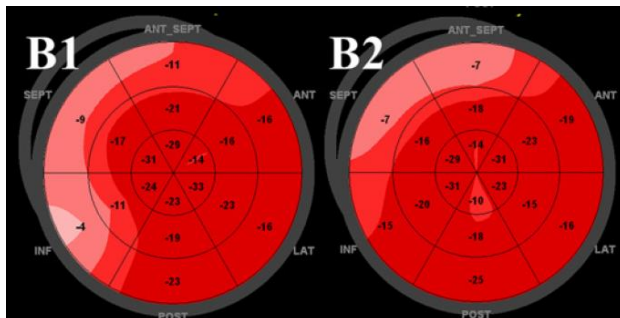
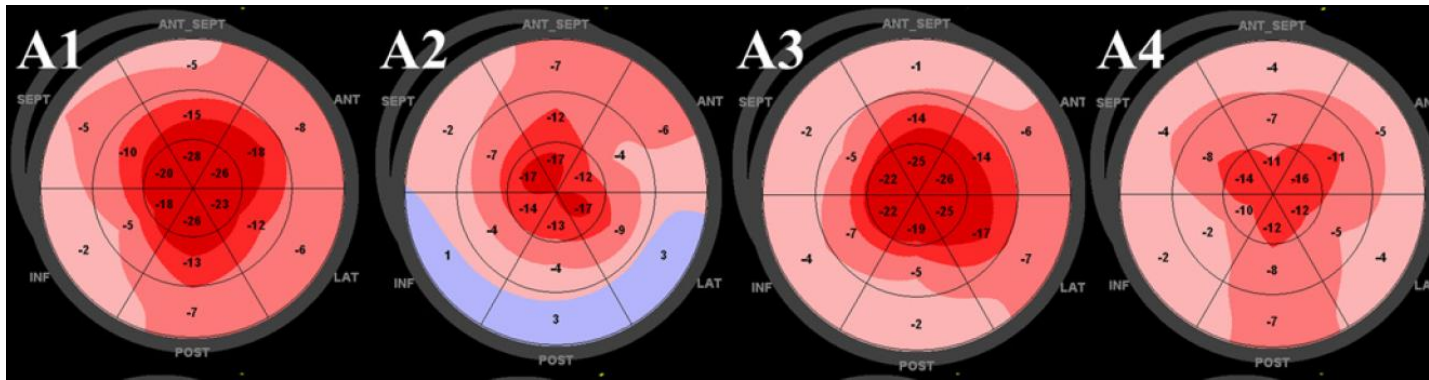
- **Zásadní metoda pro suspicium na srdeční amyloidózu**
- **koncentrická hypertrofie obou komor**
- **časné postižení longitudinální kontraktility**
- **těžká diastolická dysfunkce**
- **„granular sparkling“**
- **zesílení IAS, chlopenní cípů, perikardiální výpotek**
- **typický nález při vyš. strainu**

ECHO u srdeční amyloidózy

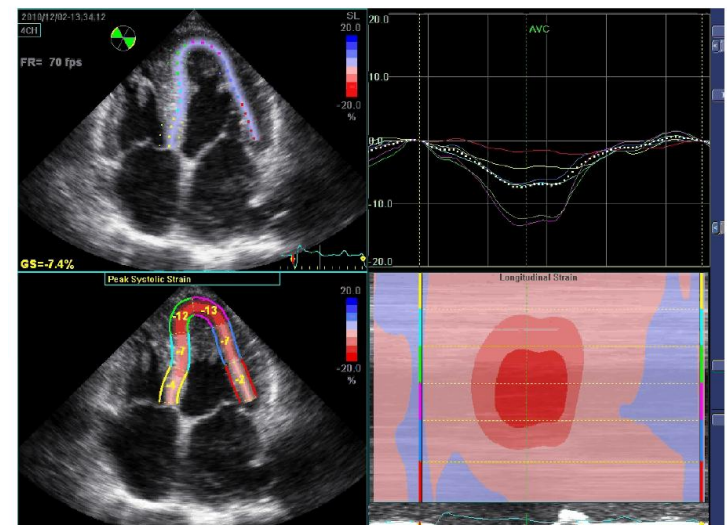


Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis

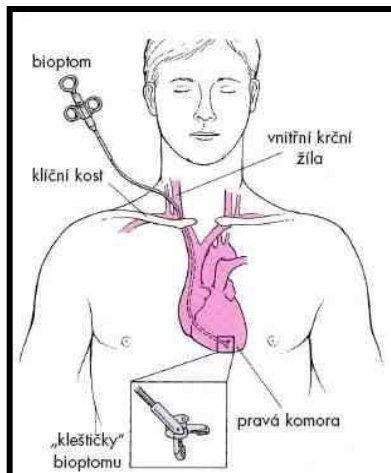
Dermot Phelan, Patrick Collier, Paaladinesh Thavendiranathan, Zoran B Popović, Mazen Hanna, Juan Carlos Plana, Thomas H Marwick, James D Thomas



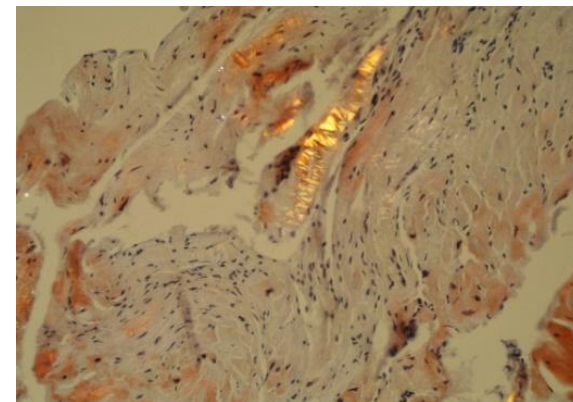
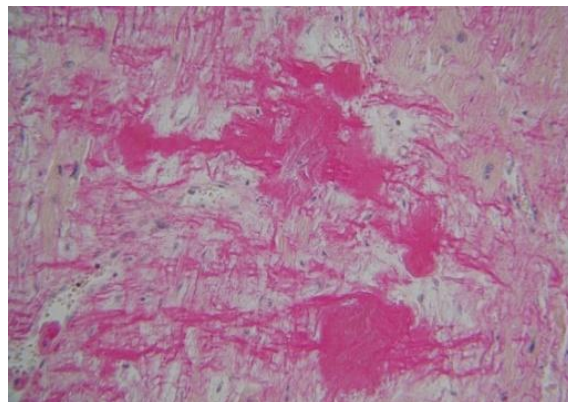
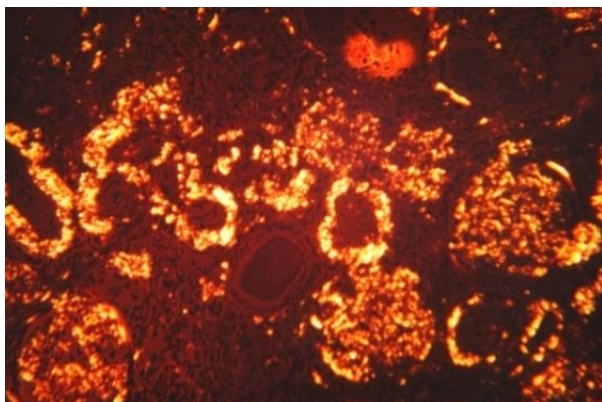
Amyloid strain



Definitivní dg. vyžaduje bioptický průkaz




- Extrakardiální biopsie
- Endomyokardiální biopsie
- **Identifikace amyloidogenní bílkoviny = určení typu amyloidózy (imunofluorescence, hmotnostní spektrometrie)**





Dif. dg srdečních amyloidóz (AL vs ATTR)

- postížení dalších orgánů
 - laboratorní diagnostika – FLC (pozit AL)
 - genetické vyšetření (diff. dg mATTR vs wtATTR)
 - DPD scinti (pozit u ATTR)
 - Imunofluorescence EMB vzorků
(typizace amyloidogenního proteinu)
 - Hmotnostní spektrometrie EMB vzorků
(typizace amyloidogenního proteinu)
-  **ZÁSADNÍ VÝZNAM PRO PROGNÓZU I TERAPII !**



AL (light-chain)

- **důsledek postižení plazmatických bb kostní dřeně s monoklonální nadprodukcí volných řetězců**
- **hematologická léčba (ASCT, Mel + Dex, bortezomib)**
- **při EF LK pod 45%, NYHA III-IV, sTK pod 100mmHg, NTproBNP nad 5000 ng/l je ASCT kontraindikována pro vysokou periprocedurální mortalitu**
- **transplantace srdce s následnou léčbou AL-A (tedy ASCT) u nemocných s izolovaně (dominantně) kardiálním postižením**

Heart transplantation for cardiac light chain amyloidosis with subsequent autologous stem cell transplantation

Tomas Honek^a, Jan Krejci^{a,*}, Lenka Spinarova^a, Petr Hudec^a, Petr Nemecek^b, Zdenek Adam^c, Alzbeta Sirotkova^d, Vít Zampachova^d, Jiri Vitovec^a

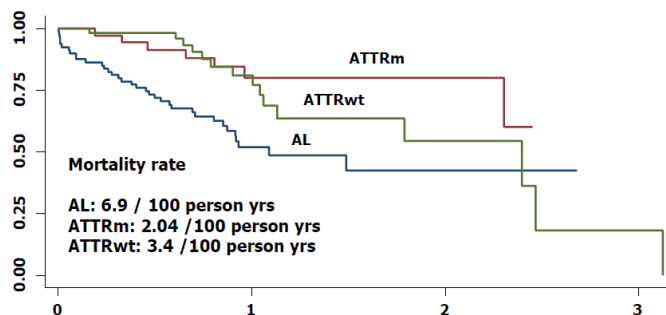
Transplantace srdce a následná léčba AL-amyloidózy

Z. Adam¹, J. Krejčí², M. Krejčí³, P. Němec³, L. Špinarová², V. Žampachová⁴, Z. Čermáková⁵, T. Píka⁶, L. Pour¹, Z. Kořístek¹, M. Tomíška¹, P. Szturz¹, Z. Král¹, J. Mayer¹

Prognóza amyloidózy

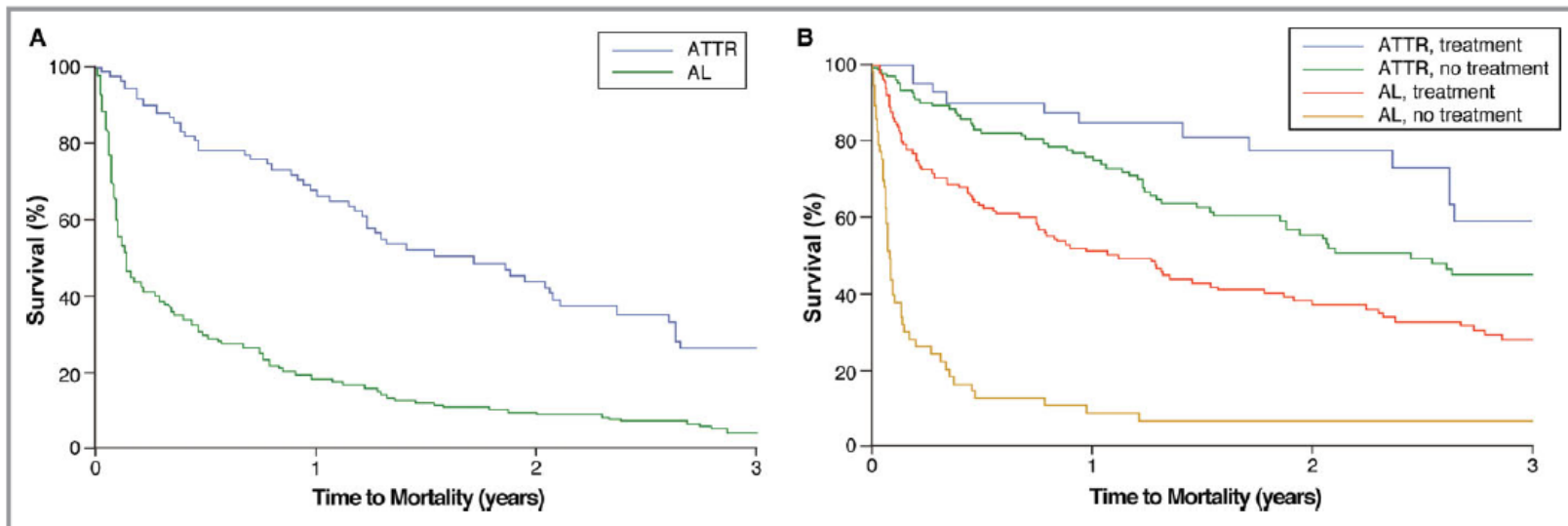
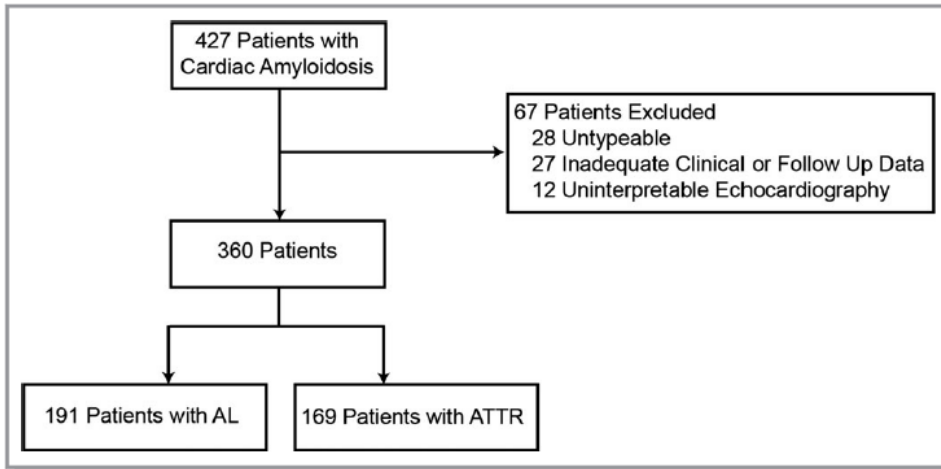
- nepříznivá u AL-A
- v přítomnosti srdečního selhání medián přežití neléčených jedinců 5-6 měsíců
- méně než 20% přežije 2 roky!
- 73% nemocných zemře do 3 let (Sperry 2016)
- časná mortalita je kolem 30%
- 1/2 - 2/3 úmrtí mají kardiální příčinu

Overall survival in patients with cardiac amyloidosis



Subtype-Specific Interactions and Prognosis in Cardiac Amyloidosis

Brett W. Sperry, MD; Michael N. Vranian, MD; Rory Hachamovitch, MD; Hariom Joshi, MD; Asad Ikram, MBBS; Dermot Phelan, MD; Mazen Hanna, MD



Prognostická stratifikace AL amyloidózy

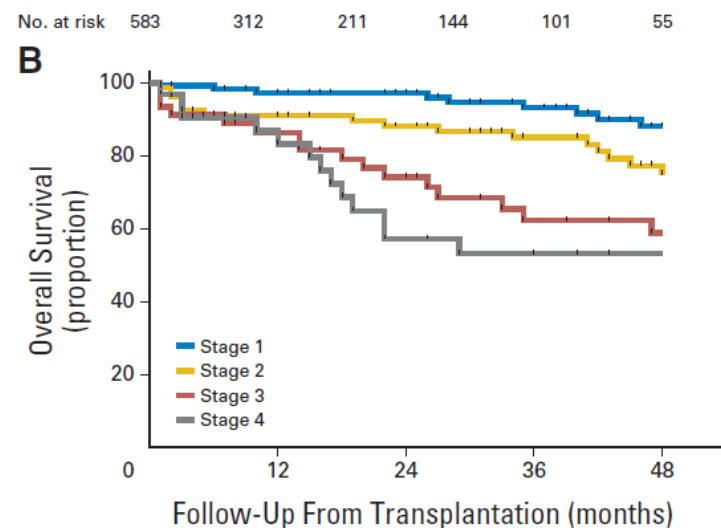
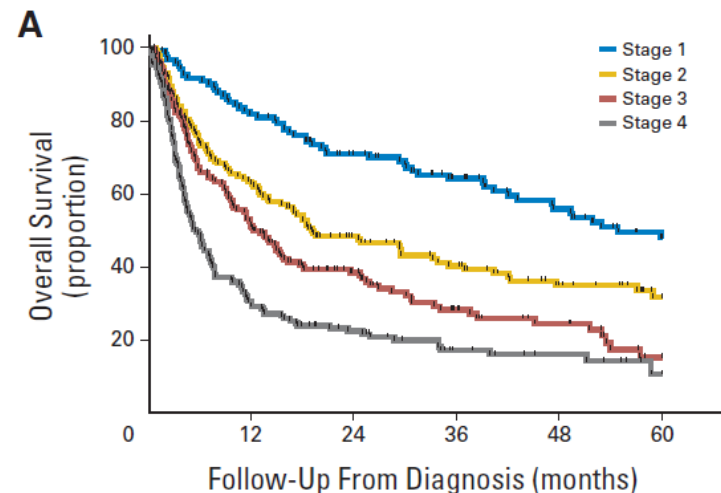
Revised Prognostic Staging System for Light Chain Amyloidosis Incorporating Cardiac Biomarkers and Serum Free Light Chain Measurements

Shaji Kumar, Angela Dispenzieri, Martha Q. Lacy, Suzanne R. Hayman, Francis K. Buadi, Colin Colby, Kristina Laumann, Steve R. Zeldenrust, Nelson Leung, David Dingli, Philip R. Greipp, John A. Lust, Stephen J. Russell, Robert A. Kyle, S. Vincent Rajkumar, and Morie A. Gertz

- **NTproBNP \geq 1800 pg/ml**
- **cTnT \geq 0,025 ng/ml**
- **FLC-diff \geq 18 mg/dl**

přežívání

- **94 měsíců**
- **40,3 měsíců**
- **14 měsíců**
- **5,8 měsíce**



Kardiologická léčba (symptomatická léčba)

- **Městnavé srdeční selhání**

diuretika (furosemid) + antagonisté aldosteronu (spironolakton, eplerenon)

- **Arytmie**

fibrilace síní: amiodaron, event. betablokátory; kardioverze

CAVE digoxin nepodávat (riziko bradyarytmie), PM/ICD zohlednit prognózu nemocného

- **Antikoagulace**

fibrilace či flutter síní; prodělaná kardioembolizační příhoda; trombus v srdci

i při sinusovém rytmu u restriktivní kardiomyopatie, dysfunkce síní

- **Transplantace srdce (v kombinaci s ASCT)**

selektovaná skupina mladších nemocných s izolovaným kardiálním postižením

Hematologická léčba (kauzální léčba)

- **HDM + ASCT, chemoterapie**

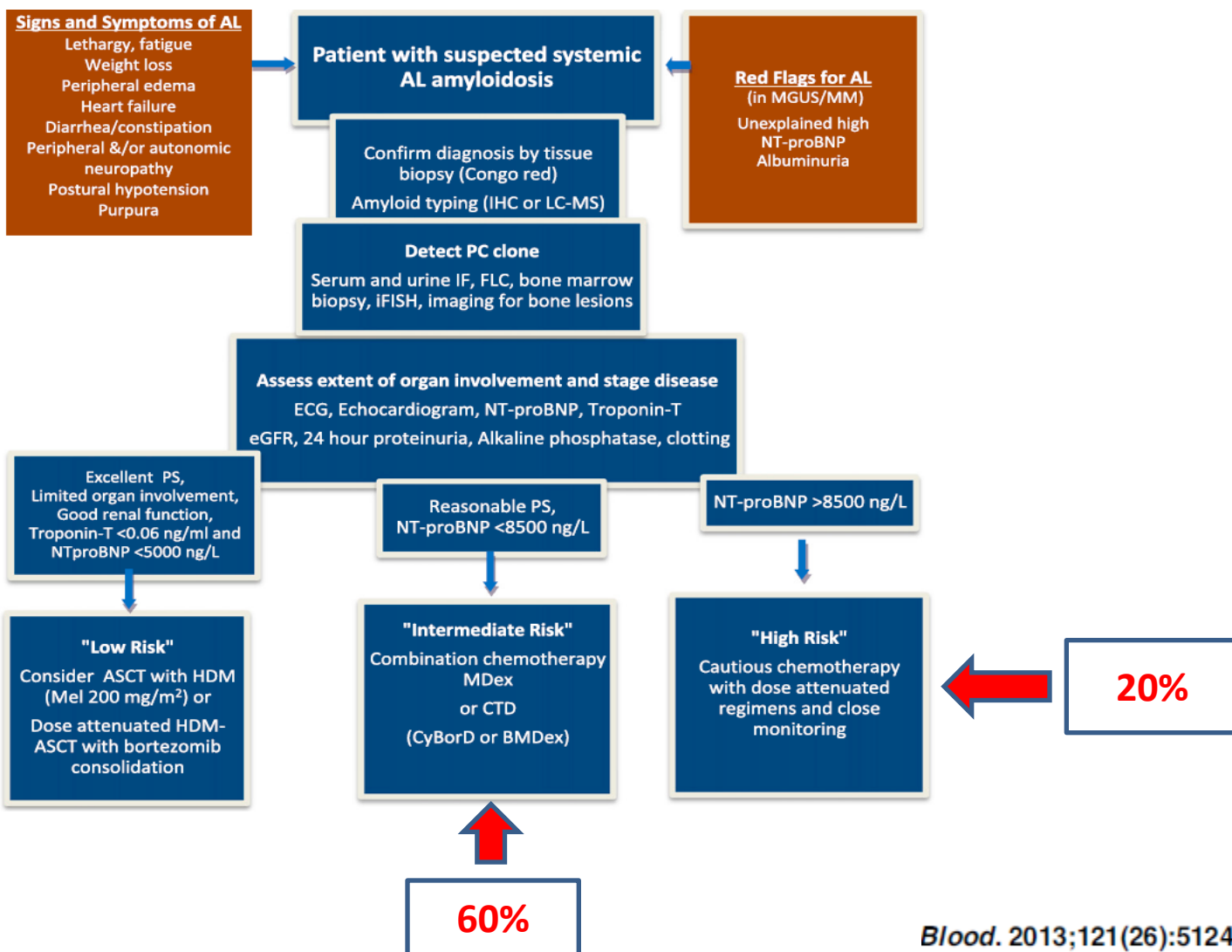
Další specifická léčba



Hematologická léčba

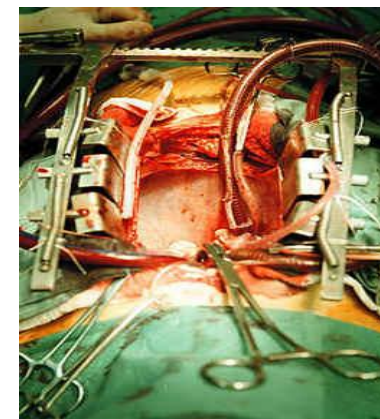
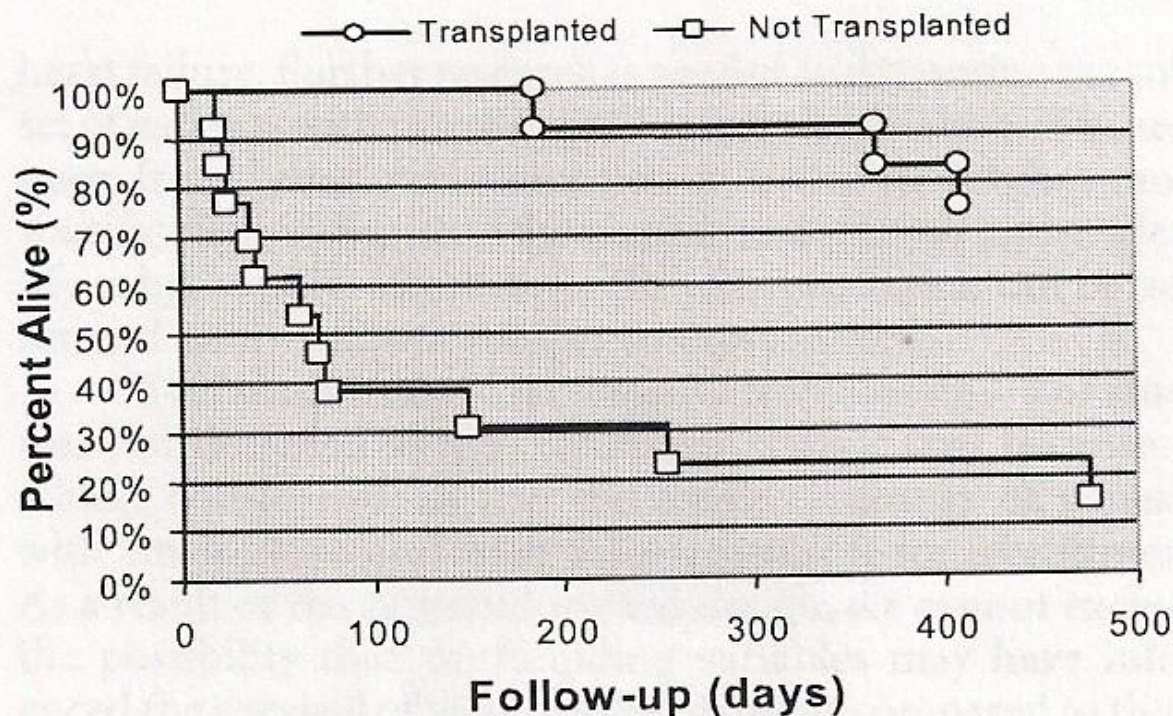
Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians

Giampaolo Merlini,^{1,2} Ashutosh D. Wechalekar,³ and Giovanni Palladini^{1,2}



Cardiac Transplantation Using Extended-Donor Criteria Organs for Systemic Amyloidosis Complicated by Heart Failure

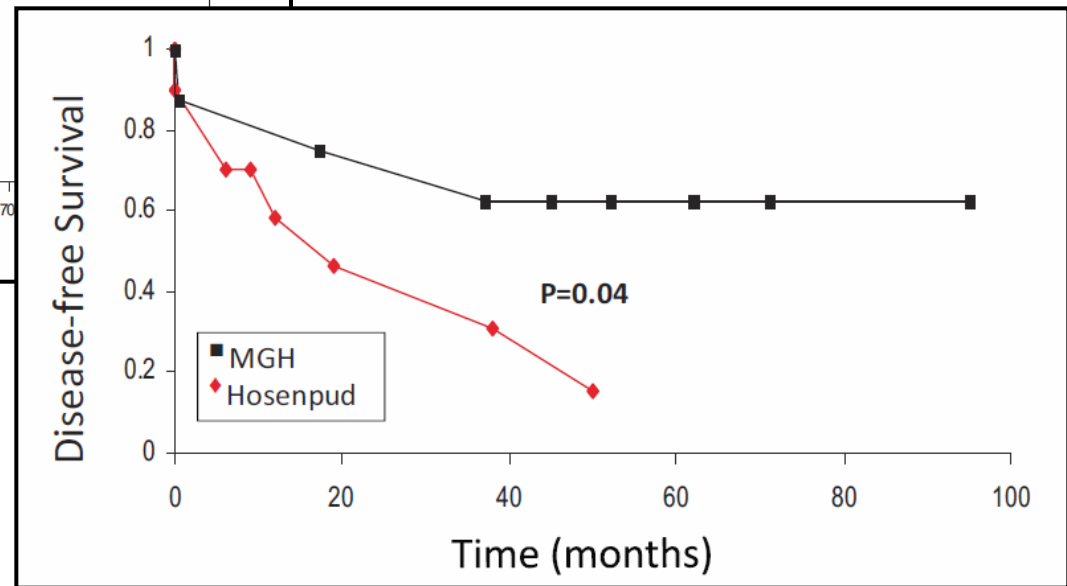
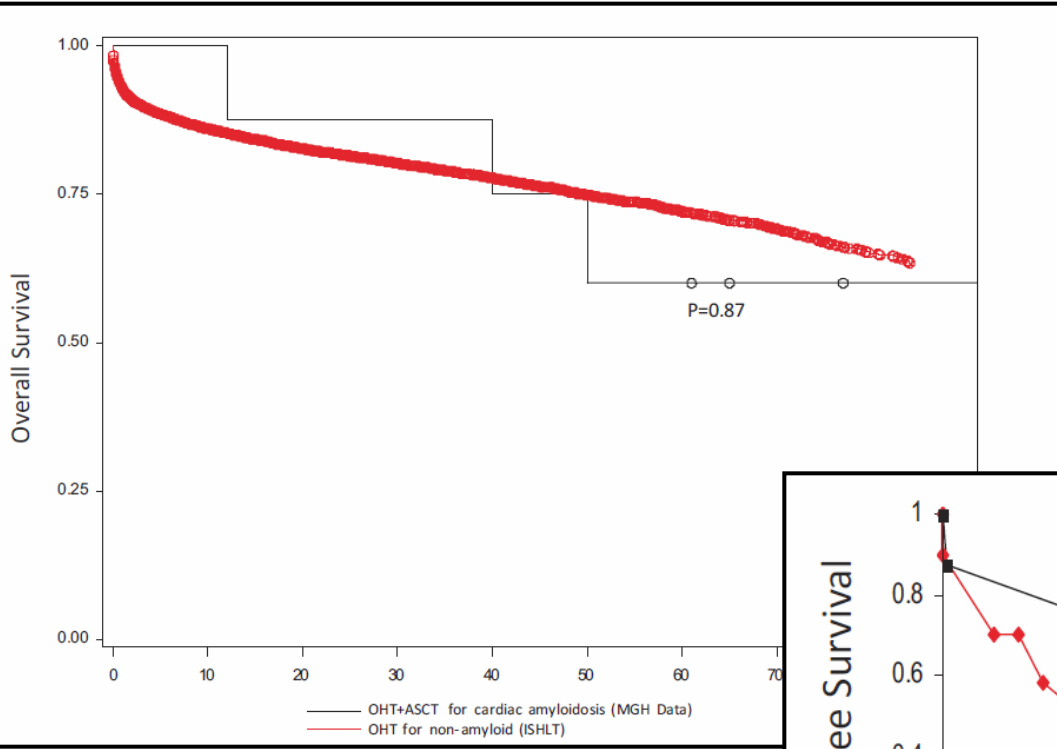
*Mathew S. Maurer, Amresh Raina, Charles Hesdorffer, Rachel Bijou, Paolo Colombo, Mario Deng,
Ronald Drusin, Jennifer Haythe, Evelyn Horn, Sun Hi Lee, Charles Marboe, Yoshifumi Naka,
Larry Schulman, Brian Scully, Peter Shapiro, Kenneth Prager, Jai Radhakrishnan,
Susan Restaino, and Donna Mancini*



Conclusions. Cardiac transplantation for amyloid patients with extended-donor criteria organs followed by either stem cell or liver transplantation is associated with improved survival compared to patients not transplanted. Short- to intermediate-term survival is similar to patients receiving heart transplantation for other indications. This clinical management strategy provides cardiac amyloid patients a novel therapeutic option.

Cardiac Transplantation Followed by Dose-Intensive Melphalan and Autologous Stem-Cell Transplantation for Light Chain Amyloidosis and Heart Failure

Bimalangshu R. Dey,¹ Stephen S. Chung,¹ Thomas R. Spitzer,¹ Hui Zheng,² Thomas E. MacGillivray,³
David C. Seldin,⁴ Steven McAfee,¹ Karen Ballen,¹ Eyal Attar,¹ Thomas Wang,⁵ Jordan Shin,⁵
Christopher Newton-Cheh,⁵ Stephanie Moore,⁵ Vaishali Sanchorawala,⁴ Martha Skinner,⁴
Joren C. Madsen,³ and Marc J. Semigran^{5,6}



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

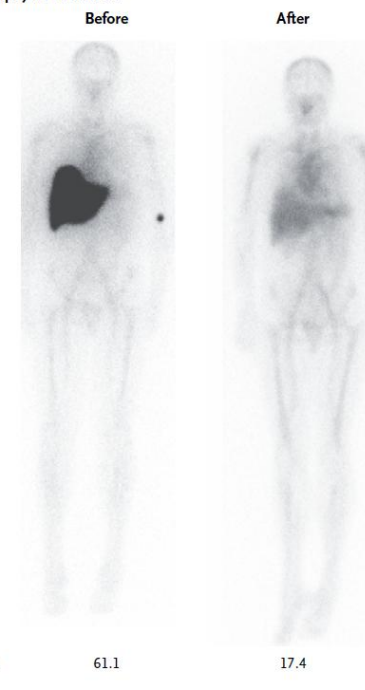
ORIGINAL ARTICLE

Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component

Duncan B. Richards, D.M., Louise M. Cookson, B.Sc.,
Alienor C. Berges, Pharm.D., Sharon V. Barton, M.Sc.,
Thirusha Lane, R.N., M.Sc., James M. Ritter, D.Phil., F.Med.Sci.,
Marianna Fontana, M.D., James C. Moon, M.D., Massimo Pinzani, M.D., Ph.D.,
Julian D. Gillmore, M.D., Ph.D., Philip N. Hawkins, Ph.D., F.Med.Sci.,
and Mark B. Pepys, Ph.D., F.R.S.

- Současná terapie je zaměřena na odstranění produkce amyloidogenních bílkovin
- Novým cílem je regrese již vytvořených amyloidních depozit, které poškozují cílové orgány
- Sérum amyloid P component je součástí amyloidních depozit, protilátky proti SAP iniciují degradaci amyloidních hmot

D SAP Scintigraphy in Patient 13



Závěry

- **MYSLET NA DG. SRDEČNÍ AMYLODÓZY !**
- Koncentrické zesílení stěn LK + další typické ECHOkg známky
- „Mismatch“ zesílení stěn LK echokardiograficky vs. nízká voltáž na EKG
- Typický nález na MRI srdce („neinvazivní biopsie“ myokardu)
- Amyloidóza srdce = nejčastěji AL → náběr FLC κ/λ
- Bioptická verifikace (extrakardiálně / EMB)
- Kardiomarkery NT-proBNP, TnT/I (diagnostika, prognóza, volba a monitorace terapie)
- Léčba : diuretika + spironolakton, antikoagulace, HTx výjimečně úzká spolupráce s hematologem

Děkuji za pozornost !

