

Amyloidoza pierwotna AL z zajęciem serca

Martyna Olesińska^{1,2}, Ewa A. Jankowska^{1,2}, Małgorzata Sukiennik-Kujawa¹,
 Stanisław Potoczek³, Waldemar Banasiak¹, Piotr Ponikowski^{1,2}

¹Ośrodek Chorób Serca, 4 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką we Wrocławiu

²Katedra i Klinika Chorób Serca, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

³Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Streszczenie

Amyloidozę (skrobiawicą) nazywa się całą grupę chorób, w których dochodzi do pozakomórkowego odkładania się w tkankach nierozpuszczalnych białek nazywanych amyloidem. Amyloidoza pierwotna AL powstaje w wyniku odkładania się łańcuchów lekkich immunoglobulin, co prowadzi do postępującej dysfunkcji narządów. Najczęściej dochodzi do zajęcia nerek, wątroby, śledziony, układu pokarmowego, nerwowego oraz serca. Zajęcie serca zazwyczaj powoduje niewydolność serca z zachowaną funkcją skurczową. (Folia Cardiologica Excerpta 2012; 7, 4: 194–200)

Słowa kluczowe: amyloidoza pierwotna AL, amyloidoza serca, niewydolność serca z zachowaną funkcją skurczową, echokardiografia

Wstęp

Amyloidozę klasyfikuje się w zależności od rodzaju amyloidu. Do tej pory opisano ponad 25 rodzajów białek, które mogą być przyczyną amyloidozy układowej, i 9 będących przyczyną amyloidozy serca [1] (tab. 1). Zarówno obraz kliniczny, jak i rokowanie oraz leczenie różnią się w zależności od typu amyloidozy [2]. Najczęstszymi formami amyloidozy sercowej są amyloidoza pierwotna AL oraz transtyretynowa ATTR [3]. Pod pojęciem amyloidozy sercowej kryje się zarówno zajęcie serca jako jednego z wielu narządów w przebiegu amyloidozy układowej (najczęściej występujące), jak i amyloidoza lokalna dotycząca tylko serca. W amyloidzie starczej oraz niektórych formach amyloidozy transtyretynowej serce jest zawsze zajęte, podczas gdy w amyloidzie AL stopień zajęcia serca jest różny. Z kolei amyloidoza wtórna zwykle serca nie dotyczy i bardzo rzadko ma znaczenie kliniczne [4].

Skrobiawica AL jest najczęstszym typem amyloidozy układowej [5, 6]. Jest też najczęstszą i najcięższą postacią amyloidozy sercowej [4]. Złogi amyloidu składają się z łańcuchów lekkich immunoglobulin (kappa lub lambda), około 3-krotnie częściej są to łańcuchy lambda niż kappa [6]. Amyloidoza pierwotna w niewielkim stopniu częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet (w stosunku 3:2), rzadko się rozwija przed 40. rokiem życia, a zwykle dochodzi do jej wystąpienia w 6. dekadzie [7]. Średni czas przeżycia od postawienia diagnozy wynosi około 13 miesięcy [8].

Obraz kliniczny

Objawy skrobiawicy AL mogą być różne, wynikają z odkładania się amyloidu i postępującej dysfunkcji narządów. Najczęstsze objawy to:

- powiększenie wątroby i rzadziej śledziony, często jako pierwszy objaw choroby, co może być

Adres do korespondencji: Lek. Martyna Olesińska, Ośrodek Chorób Serca, 4 Wojskowy Szpital Kliniczny, ul. Weigla 5, 50–981 Wrocław, tel./faks (71) 766 02 75, e-mail: m-olesinska@wp.pl

Tabela 1. Klasyfikacja amyloidozy

Typ amyloidozy	Rodzaj amyloidu	Zajęte narządy	Leczenie	Cechy charakterystyczne
Amyloidoza AL (pierwotna)	Łańcuchy lekkie immunoglobulin (kappa lub lambda)	Serce (< 60% przypadków), nerki, wątroba, tkanka łączna, obwodowy i autonomiczny układ nerwowy, przewód pokarmowy	Chemioterapia	Dyskrazja plazmocytów
Amyloidoza AA (wtórna/reaktywna)	Amyloid A (powstaje z osoczonego białka ostrej fazy — SAA)	Nerki, rzadko serce (< 10%)	Leki hamujące proces zapalny	Związana z przewlekłymi chorobami zapalnymi (np. reumatoidalne zapalenie stawów, spondyloartropatie, choroba Leśniowskiego-Crohna, rodzinna gorączka śródziemnomorska, gruźlica) Zajęcie serca rzadko ma znaczenie kliniczne
Amyloidoza ATTR (rodzinna)	Zmutowana transtyretyna	Serce, nerki, obwodowy i autonomiczny układ nerwowy	Transplantacja wątroby	Dziedziczenie autosomalne dominujące Ponad 80 mutacji punktowych
Amyloidoza SSA (starcza układowa)	Transtyretyna	Serce	Leczenie tylko objawowe	Zwykle dotyczy starszych mężczyzn Powolna progresja objawów
Amyloidoza A ApoA1	Zmutowana apolipoproteina A1	Serce, nerki, układ nerwowy		Dotyczy przede wszystkim nerek, serce zajęte jest rzadko
Amyloidoza AANF (z izolowanym zajęciem przedsionków)	Przedsionkowy peptyd natriuretyczny	Wyłącznie serce (przedsionki)	Leczenie nie jest konieczne	Bardzo częsta, może zwiększać ryzyko migotania przedsionków
Amyloidoza związana z β_2 -mikroglobuliną	β_2 -mikroglobulina	Zespół cieśni nadgarstka, ból i obrzęk stawów, patologiczne złamania kości, serce		Związana z długotrwałą dializoterapią Zajęcie serca zwykle nie jest klinicznie istotne

SAA (serum amyloid A protein) — osoczone białko amyloidowe A

- następstwem zarówno odkładania się amyloidu, jak i efektem prawokomorowej niewydolności serca (NS);
 - zajęcie nerek, prowadzące do białkomoczu i zespołu nerczycowego oraz do postępującej niewydolności nerek;
 - kardiomiopatia restrykcyjna u około 50–60% chorych;
 - obrzęki wywołane białkomoczem i hipoalbuminemią oraz NS;
 - powiększenie języka u 10–25% pacjentów (objaw patognomiczny) [5–7];
 - obwodowa neuropatia czuciowa i ruchowa, zespół cieśni nadgarstka;
 - biegunka lub zaparcia oraz hipotonia ortostaticzna — wywołane dysfunkcją układu autonomicznego;
 - dystrofia paznokci (paznokcie łamliwe i wolno rosnące);
 - podbiegnięcia krwawe, zwykle na twarzy i szyi, bardzo często wokół oczu. Podbiegnięcia krwawe wokół oczu występujące u około 12% chorych są objawem patognomicznym [7].
- Mięsień sercowy często jest objęty procesem chorobowym. U około 50–60% pacjentów stwierdza się nieprawidłowości elektrokardiograficzne i/lub echokardiograficzne [5, 8]. Wystąpienie objawów NS jest wyznacznikiem bardziej agresywnego przebie-

gu choroby — mediana przeżycia wynosi wówczas 4–6 miesięcy [5, 8, 9]. Przyczyną zgonu najczęściej jest progresja NS lub komorowe zaburzenia rytmu.

Amyloid gromadzi się w przestrzeni międzykomórkowej, pomiędzy kardiomiocytami, prowadząc do zaburzeń ich kurczliwości. Odkładanie się amyloidu w sercu przyczynia się do pogrubienia jego ścian, zmniejszenia podatności i postępującej dysfunkcji rozkurczowej. Sztywne i niepodatne ściany komórek powodują wzrost ciśnienia napełniania i w rezultacie powiększenie przedsionków. Wraz z progresją choroby może dochodzić do martwicy kardiomiocytów oraz ogniskowego włóknienia śródmiąższowego, a w związku z tym także do dysfunkcji skurczowej. Odkładanie się amyloidu we wsierdzu zastawek może powodować ich niedomykalność, zwykle nieistotną hemodynamicznie [8]. Złogi amyloidu powodują także stres oksydacyjny oraz upośledzają kurczliwość kardiomiocytów [8]. Zajęcie naczyń mikrokrążenia oraz odkładanie złogów amyloidu w błonie środkowej i przydane ściany tętnic wieńcowych niekiedy mogą być przyczyną niedokrwienia mięśnia sercowego [5, 8, 10].

Zajęcie serca powoduje najczęściej NS z zachowaną funkcją skurczową. Zwykle dominują objawy niewydolności prawokomorowej, takie jak hepatomegalia, wodobrzusze, obrzęki kończyn dolnych i podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych [7]. Ciśnienie tętnicze często jest niskie, a u chorych z wcześniej stwierdzanym nadciśnieniem tętniczym często dochodzi do jego „spontanicznej normalizacji” [5]. Odkładanie się złogów amyloidu w naczyniach mikrokrążenia może powodować objawy dławicy piersiowej [10]. Dysfunkcja układu autonomicznego oraz arytmie mogą być przyczyną omdleń, które są niekorzystnym czynnikiem rokowniczym [11].

Badania dodatkowe

W badaniach laboratoryjnych w amyloidozie najczęściej stwierdza się białkomocz (często to pierwszy objaw) i podwyższone stężenie kreatyniny. Dość charakterystyczne jest znaczne zwiększenie stężenia enzymów cholestatycznych (fosfataza alkaliczna), a jedynie nieznacznie podwyższone stężenie transaminaz wątrobowych [6]. Troponiny sercowe mogą być nieznacznie podwyższone, co wynika z martwicy kardiomiocytów w następstwie odkładania się amyloidu lub też niedokrwienia wywołanego zamknięciem przez złogi amyloidu naczyń mikrokrążenia. Peptyd natriuretyczny typu B (BNP, *brain natriuretic peptide*) może być również podwyższony w następstwie podwyższonego ciśnienia napełniania komór. Podwyższone stężenia zarówno

troponin I swoistych dla mięśnia sercowego (cTnI), jak i BNP są wskaźnikami gorszego rokowania [6, 12, 13]. Markerem złego rokowania jest również hiperurykemia — stwierdzono, że u pacjentów z poziomem kwasu moczowego powyżej 8 mg/dl mediana przeżycia od chwili rozpoznania wynosiła 9 miesięcy w porównaniu z 20 miesiącami u pozostałych pacjentów, niezależnie od stężeń cTnI i N-końcowego peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*) [9]. U 90% pacjentów z amyloidozą stwierdza się obecność wolnych łańcuchów lekkich w moczu lub w surowicy [7].

W RTG klatki piersiowej sylwetka serca jest zwykle prawidłowa lub nieznacznie poszerzona [14]. W około 50% przypadków może być widoczny płyn w jamach opłucnowych, zwykle w niewielkiej ilości [7].

W badaniu EKG u chorych z amyloidozą często stwierdza się: niski woltaż zespołów QRS (≤ 10 mV w odprowadzeniach przedsercowych i ≤ 5 mV w odprowadzeniach kończynowych), zmiany sugerujące przebycie zawału (zespoły QS) w odprowadzeniach przedsercowych, patologiczne odchylenie osi serca w prawo lub lewo oraz zaburzenia przewodzenia — najczęściej blok a-v I stopnia [5, 7]. Dość częste (10–15%) jest migotanie przedsionków (prawdopodobnie wywołane naciekaniami przedsionków przez amyloid) [5, 15]. Migotanie przedsionków bardzo często prowadzi do incydentów zatworowych [5]. Częste są także częstoskurcze komorowe [7]. Amyloid gromadzi się w przestrzeni międzykomórkowej i mimo znacznego przerostu mięśnia sercowego masa elektrycznie aktywnych komórek pozostaje niezmienną, a w zaawansowanej chorobie może nawet się zmniejszać [16]. Powoduje to, że woltaż załamek w EKG jest zmniejszony, odwrotnie niż w przerostie mięśnia sercowego w innych chorobach — jest to ważna cecha różnicująca [14].

W badaniu echokardiograficznym dla amyloidozy charakterystyczna jest ziarnista, błyszcząca struktura („cętkowanie”) znacznie pogrubiałych ścian serca przy prawidłowych rozmiarach komór. Pogrubienie przegrody międzykomorowej często imituje kardiomiopatię przerostową. Pogrubienie także przegrody międzyprzedsionkowej oraz charakterystyczne „cętkowanie” pozwalają jednak na różnicowanie amyloidozy od innych przyczyn przerostu [17]. Rozmiar lewej komory się nie zmienia, zwykle są powiększone natomiast oba przedsionki. Wykazano istnienie odwrotnej zależności pomiędzy grubością ścian serca a przeżyciem [18]. Charakterystyczną cechą amyloidozy serca jest dysfunkcja

rozkurczowa, zwykle o charakterze restrykcji, ale w mniej zaawansowanych postaciach może występować zaburzona relaksacja lub cechy pseudonormalizacji napływu mitralnego [19]. W zaawansowanej chorobie do dysfunkcji rozkurczowej może się również dołączyć upośledzenie funkcji skurczowej [20]. Odkładanie się amyloidu początkowo zaburza fazę rozkurczu izowolumetrycznego, powodując zmniejszenie prędkości napływu rozkurczowego przez zastawkę mitralną (E) i większą zależność napełniania komory od skurczu przedsionków (A). Zmniejszony stosunek E/A jest najwcześniejszym objawem odkładania amyloidu w sercu. Wraz ze stopniowym zmniejszaniem się podatności serca rośnie ciśnienie w lewym przedsionku, co w profilu dopplerowskim napływu mitralnego wyraża się pseudonormalizacją stosunku E/A. Pseudonormalny profil napełniania lewej komory jest etapem przejściowym pomiędzy upośledzoną relaksacją a napełnianiem restrykcyjnym. W miarę postępu choroby dochodzi do rozwoju restrykcyjnego typu napływu. Wysokie ciśnienie w lewym przedsionku powoduje wcześniejsze otwarcie zastawki mitralnej, a mała podatność lewej komory powoduje gwałtowny wzrost ciśnienia w lewej komorze i skrócenie czasu napływu oraz czasu deceleracji. Stosunek E/A jest powyżej 2. Restrykcyjny profil napełniania może być odwracalny lub nieodwracalny. W przypadku zmniejszenia obciążenia wstępnego (np. w trakcie próby Valsalvy lub po podaniu nitrogliceryny) dochodzi do zmiany profilu restrykcyjnego na profil upośledzonej relaksacji (restrykcja odwracalna), natomiast profil nieodwracalnej restrykcji nie zmienia się i jest czynnikiem złego rokowania [21]. Rozróżnienie obu grup chorych ma istotne znaczenie rokownicze. O podwyższonym ciśnieniu napełniania lewej komory świadczy także zmniejszenie prędkości fali E' w doplerze tkankowym oraz stosunek E/E' powyżej 15. W amyloidozie często stwierdza się obecność płynu w worku osierdziowym, rzadko jednak dochodzi do tamponady [18, 20, 22]. Czynnikiem złego rokowania w badaniu echokardiograficznym są: grubość ściany lewej komory powyżej 15 mm, grubość ściany prawej komory większa niż 7 mm, poszerzenie prawej komory, skrócenie czasu deceleracji fali E napływu mitralnego poniżej 150 ms oraz pojawienie się dysfunkcji skurczowej lewej komory [18, 23–25]. Stwierdzenie przerostu lewej komory w badaniu echokardiograficznym, a jednocześnie znacznie zmniejszonego woltażu zespołów QRS w EKG przemawia za kardiomiopatią naciekową i pozwala na różnicowanie z innymi przyczynami przerostu mięśnia lewej komory, takimi jak kardiomiopatia przerostowa,

przerost w przebiegu nadciśnienia tętniczego czy stenoza zastawki aortalnej, kiedy to w EKG mogą występować cechy przerostu [17].

Obraz naczyń wieńcowych w koronarografii zwykle jest prawidłowy, gdyż jedynie w rzadkich przypadkach odkładanie się amyloidu dotyczy naczyń nasiedziowych [8]. Cewnikowanie prawego serca w amyloidozie nie pozwala na odróżnienie tej choroby od innych przyczyn kardiomiopatii restrykcyjnej. Ciśnienie rozkurczowe jest podwyższone w obu komorach. Charakterystyczny dla restrykcji jest „objaw pierwiastka kwadratowego”, czyli stromy, wczesny spadek ciśnienia w komorze w początkowym okresie rozkurczu, a następnie szybki wzrost ciśnienia i rozkurczowe *plateau* we wczesnym rozkurczu [26]. Objaw pierwiastka kwadratowego jest także charakterystyczny dla zaciskającego zapalenia osierdzia, jednak w tej chorobie stwierdza się przyspieszenie wczesnej fazy napełniania lewej komory, natomiast w amyloidozie faza wczesnego napełniania jest znacznie zwolniona.

Scyntygrafia z użyciem pirofosforanu technetu 99m i innych izotopów wiążących wapń może być przydatna w uwidacznianiu złogów amyloidu, jednak u części pacjentów badanie jest fałszywie ujemne. Z powodu niskiej czułości badanie to nie weszło do rutynowej diagnostyki [27].

Ocena serca w rezonansie magnetycznym może być użyteczna w różnicowaniu amyloidozy od innych przyczyn pogrubienia mięśnia lewej komory, takich jak nadciśnienie tętnicze. Złogi amyloidu są przyczyną zmniejszenia intensywności sygnału oraz nieprawidłowego, podwiersrdziowego późnego wzmocnienia po podaniu kontrastu gadolinowego (LGE, *late gadolinium enhancement*) [4, 28, 29]. Postuluje się, że LGE jest wywołane powiększeniem przestrzeni międzykomórkowych przez złogi amyloidu. Wiąże się ono ze złym rokowaniem [30].

Rozpoznanie

Niespecyficzność objawów oraz dość rzadkie występowanie amyloidozy powodują, że diagnoza zwykle jest stawiana późno. Do potwierdzenia rozpoznania amyloidozy AL konieczne jest wykazanie obecności amyloidu w tkankach oraz dyskrazji plazmacytów [6]. Referencyjną metodą rozpoznania amyloidozy serca jest wykrycie amyloidu w bioptatach z mięśnia sercowego [31]. Według wytycznych AHA/ACCF/ESC z 2007 roku wskazania do biopsji endomiokardialnej w niewyjaśnionej kardiomiopatii restrykcyjnej znajdują się w klasie IIa C [32]. Wytyczne sugerują, że można rozpoznać amyloidozę dzięki mniej inwazyjnej biopsji podskórnej tkanki

tłuszczowej powłok brzusznych, a biopsja endomiokardialna jest zalecana w niejasnych przypadkach [32]. Biopsja podskórnej tkanki tłuszczowej powłok brzusznych jest najczęściej wykonywana, ponieważ jest badaniem stosunkowo mało inwazyjnym. Rozmaz pobranej tkanki barwi się czerwieńią Kongo i ogląda pod mikroskopem polaryzacyjnym — pojawienie się zielonej dwójłomności świadczy o złogach amyloidu. W celu określenia typu amyloidozy wykonuje się następnie badanie immunohistochemiczne z odpowiednimi przeciwciałami. Badanie jest dodatnie w 84–95% przypadków amyloidozy AL [33, 34]. Jeśli wynik biopsji tkanki podskórnej jest ujemny, to można wykonać biopsję odbytnicy, dziąsła lub innego zajętego narządu [6].

Dyskrazję plazmocytów potwierdza biopsja szpiku, w której dominują plazmocyty, bądź wykazanie obecności monoklonalnych łańcuchów lekkich immunoglobulin w osoczu lub w moczu metodą immunofiksacji [6]. Oznaczanie łańcuchów lekkich w osoczu metodą nefelometryczną (FLC, *free-light-chain assay*) jest badaniem około 10-krotnie czulszym niż immunofiksacja [6, 35]. W amyloidozie AL stwierdza się podwyższone stężenie wolnych łańcuchów lambda, rzadziej kappa. Prawidłowy stosunek kappa do lambda wynosi 0,26–1,65 [35]. Oznaczanie stosunku kappa:lambda ma znaczenie o tyle, że łańcuchy wolne są wydalane przez nerki i w niewydolności nerek stężenie łańcuchów wolnych w osoczu się zwiększa, ale ich stosunek pozostaje prawidłowy. Stosunek natomiast kappa:lambda poniżej 0,26 sugeruje kloniczny rozrost plazmocytów produkujących łańcuchy lambda, a powyżej 1,65 — łańcuchy kappa. Nieprawidłowy stosunek kappa:lambda oraz dodatni test immunofiksacji białek osocza pozwalają na rozpoznanie amyloidozy AL u 99% pacjentów [36]. Biopsja szpiku jest badaniem koniecznym w celu określenia odsetka plazmocytów oraz w celu wykluczenia szpiczaka mnogiego [5].

Leczenie

Do tej pory nie ma w pełni skutecznego leczenia amyloidozy serca.

Leczenie objawowe opiera się na ostrożnym stosowaniu diuretyków. Należy jednak pamiętać o ryzyku hipotonii, zwłaszcza u pacjentów z zajęciem układu autonomicznego lub z zespołem nerczycowym. Oporność na diuretyki jest dość częsta u pacjentów z ciężkim zespołem nerczycowym i hipalbuminemią — wówczas korzystne może być dołączenie spironolaktonu do diuretyku pętowego [6]. Chorzy z obniżoną funkcją skurczową odnieść mogą korzyści z redukcji obciążenia następczego za po-

mocą inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*) [6]. Zarówno inhibitory ACE, jak i inhibitory receptora angiotensyny w amyloidozie nie są jednak dobrze tolerowane, ponieważ nawet niewielkie dawki mogą powodować poważną hipotonię [5]. Należy zatem ostrożnie stosować te leki, zaczynając od bardzo małych dawek, a w przypadku rozwinięcia się hipotonii ortostatycznej konieczne może być ich odstawienie [5]. Ze względu na hipotonię również beta-adrenolityki mają ograniczone zastosowanie, zwłaszcza że nie ma dowodów, aby wydłużały przeżycie u chorych z amyloidozą [5]. Antagoniści kanałów wapniowych, na przykład werapamil, mogą nasilać objawy NS ze względu na ich znaczące ujemne działanie inotropowo ujemne i należy ich unikać [6, 11]. Digoksyna, oprócz konieczności zwolnienia rytmu u chorych z szybkim migotaniem przedsionków, również nie jest zalecana [5, 6]. Pacjenci z amyloidozą serca wydają się nadmiernie wrażliwi na preparaty digoksyny, co być może ma związek z tym, że *in vivo* digoksyna wiąże się ze złogami amyloidu [37]. Z tego powodu nawet przy „terapeutycznych” poziomach digoksyny w osoczu ujawnia się ich toksyczne działanie. Nie udowodniono korzyści z rutynowej antykoagulacji, jednakże występowanie migotania przedsionków jest silnym wskazaniem do antykoagulacji warfaryną ze względu na bardzo wysokie ryzyko incydentów zatorowo-zakrzepowych [5]. W ciężkiej amyloidozie sercowej, gdy przedsionki są nacieczone i nie funkcjonują prawidłowo, mogą powstawać zakrzepy nawet przy rytmie zatokowym [3]. Zaleca się włączenie antykoagulacji w przypadku stwierdzenia małej fali *a* (≤ 20 cm/s) w przekłatkowym USG serca [5]. Chorzy z zaburzeniami przewodzenia mogą wymagać implantacji stymulatora serca, natomiast w przypadku arytmii komorowych można zastosować amiodaron oraz u niektórych chorych — kardiowerter-defibrylator [6]. Hipotonia ortostatyczna może być ciężka i trudna do leczenia, pożyteczne mogą być wówczas rajstopy uciskowe oraz midodrin. Stosowanie fludrocortyzonu nie jest natomiast zalecane ze względu na retencję płynów [6].

Leczenie przyczynowe polega na zmniejszeniu lub eliminacji plazmocytów produkujących białko monoklonalne. Kryteria remisji całkowitej (CR, *complete response*) to nieobecność białka monoklonalnego w osoczu i moczu, prawidłowy stosunek łańcuchów lekkich kappa:lambda w osoczu oraz odsetek plazmocytów w szpiku poniżej 5%. Za częściową, tak zwaną hematologiczną remisję uważa się natomiast spadek stężenia wolnych łańcuchów lekkich w osoczu o 50% [38].

Chemioterapia melfalanem w wysokich dawkach (HDM, *high-dose melphalan*) z następczym autologicznym przeszczepem komórek macierzystych szpiku (ASCT, *autologous peripheral blood stem cell transplantation*) jest obecnie uważana za najbardziej efektywną metodę leczenia amyloidozy AL [5, 6, 31, 39, 40]. Poważnym ograniczeniem tej metody leczniczej jest jej dość wysoka toksyczność. Śmiertelność związana z tym sposobem leczenia jest w amyloidozie AL znacznie wyższa (15–40%) niż w szpiczaku mnogim (< 5%). Najprawdopodobniej wiąże się to z uszkodzeniem wielu narządów przez amyloid [6, 8]. Niestety dlatego że amyloidoza zwykle jest rozpoznawana dość późno, kiedy zajętych jest wiele narządów, u dużej części pacjentów nie można rozpocząć takiej terapii, a leczenie byłoby obciążone zbyt wysoką śmiertelnością [5]. Frakcja wyrzutowa poniżej 40% jest uważana za bezwzględne przeciwskazanie do stosowania dużych dawek melfalanu i autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (HDM/ASCT, *high-dose melphalan with autologous stem cell transplantation*) [5].

U pacjentów zdyskwalifikowanych do terapii wysokimi dawkami melfalanu można zastosować chemioterapię konwencjonalną MP (melfalan + prednizon). Chorzy lepiej ją tolerują i wydłuża ona przeżycie o około 18 miesięcy [6], rzadko jednak prowadzi do remisji całkowitej oraz zmniejszenia dysfunkcji narządów. Pamiętać także należy, że sterydy mogą pogarszać NS.

Schemat VAD (winkrysyna + doksorubicyna + deksametazon), często stosowany w przypadku występowania szpiczaka, może być również alternatywnym schematem chemioterapii dla pacjentów zdyskwalifikowanych do HDM/ASCT [6, 41]. Ma on jednak znaczne ograniczenia w amyloidozie AL z zajęciem serca: winkrysyna może zasilać neuropatię autonomiczną lub obwodową, doksorubicyna może nasilać kardiomiopatię, a wysokie dawki deksametazonu mogą przyczyniać się do znacznej retencji płynów oraz nasilać często groźne arytmie komorowe [6]. Z tego powodu schemat VAD nie ma raczej zastosowania w przypadkach amyloidozy z istotnym zajęciem serca [41].

Stosowane są także nowe schematy z zastosowaniem talidomidu, jego analogu — lenalidomidu oraz bortezomibu w połączeniu z deksametazonem [39, 42].

Przeszczepienie serca nie jest powszechnie akceptowaną metodą ze względu na złe wyniki odległe jako wynik objęcia amyloidozą allograftu. Z tego powodu w wielu ośrodkach transplantacyjnych nadal uważa się amyloidozę serca za przeciwwska-

zanie do transplantacji [5]. Przeszczep serca może być jednak brany pod uwagę w wyselekcjonowanych przypadkach sercowej amyloidozy AL bez znaczącego zajęcia innych narządów i wówczas zawsze powinna być skojarzona z następczą chemioterapią i ASCT po 4–6 miesiącach w celu zahamowania produkcji amyloidu [6, 31, 43]. Przeciwwskazaniem jednak jest istotne zajęcie innych narządów, a ponieważ amyloidoza ograniczona do serca stanowi poniżej 5% przypadków, niewielu jest kandydatów do takiej terapii [5]. Nawrót amyloidozy w sercu przeszczepionym oraz progresja amyloidozy w innych narządach odpowiadają za wysoką śmiertelność po przeszczepie serca. Odsetek śmiertelności jest nie tylko wyższy u chorych z amyloidozą w porównaniu z chorymi poddanymi przeszczepom z innych wskazań, ale rokowanie jest gorsze w amyloidozie AL niż w innych jej typach [44]. Przeżycie można jednak wydłużyć za pomocą zahamowania produkcji łańcuchów lekkich następczą chemioterapią HDM/ASCT. U chorych zdyskwalifikowanych do HDM/ASCT można rozważyć chemioterapię złożoną melfalanem z wysokimi dawkami deksametazonu przed transplantacją serca [44].

Piśmiennictwo

1. Westermarck P., Benson M.D., Buxbaum J.N i wsp. Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. Amyloid: toward terminology clarification. Report from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid*. 2005; 12: 1–4; review.
2. Guan J., Mishra S., Falk R.H., Liao R. Current perspectives on cardiac amyloidosis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011; 4.
3. Dubrey S., Pollak A., Skinner M., Falk R.H. Atrial thrombi occurring during sinus rhythm in cardiac amyloidosis: evidence for atrial electromechanical dissociation. *Br. Heart J.* 1995; 74: 541–544.
4. Raymond Y., Kwong M.D., Rodney H., Falk M.D. Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. *Circulation* 2005; 111: 122–124.
5. Rodney H., Falk M.D. Diagnosis and Management of the Cardiac Amyloidoses. *Circulation* 2005; 112: 2047–2060.
6. Sanchorawala V. Light-chain (AL) amyloidosis: diagnosis and treatment. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 1: 1331–1341.
7. Dubrey S.W., Cha K., Anderson J. i wsp. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *QJM* 1998; 91: 141–157.
8. Shah K.B., Inoue Y., Mehra M.R. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 1805–1813.
9. Kumar S., Dispenzieri A., Lacy M.Q. i wsp. Serum uric acid: novel prognostic factor in primary systemic amyloidosis. *Mayo Clin. Proc.* 2008; 83: 297–303.
10. Mueller P.S., Edwards W.D., Gertz M.A. Symptomatic ischemic heart disease resulting from obstructive intramural coronary amyloidosis. *Am. J. Med.* 2000; 109: 181–188.
11. Pollak A., Falk R.H. Left ventricular systolic dysfunction precipitated by verapamil in cardiac amyloidosis. *Chest* 1993; 104: 618–620.

12. Dispenzieri A., Gertz M.A., Kyle R.A. i wsp. Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2004; 104: 1881–1887.
13. Dispenzieri A., Gertz M.A., Kyle R.A. i wsp. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 3751–3757.
14. Thamilarasan M., Klein A.L. Restrictive cardiomyopathy. W: Otto C.M. (red.). *The practice of clinical echocardiography.* WB Saunders Company, Philadelphia 2002.
15. Röcken C., Peters B., Juenemann G. i wsp. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 106: 2091–2097.
16. St John Sutton M.G., Reichek N., Kastor J.A., Giuliani E.R. Computerized M-mode echocardiographic analysis of left ventricular dysfunction in cardiac amyloid. *Circulation* 1982; 66: 790–799.
17. Falk R.H., Plehn J.F., Deering T. i wsp. Sensitivity and specificity of the echocardiographic features of cardiac amyloidosis. *Am. J. Cardiol.* 1987; 59: 418–422.
18. Cueto-García L., Reeder G.S., Kyle R.A. i wsp. Echocardiographic findings in systemic amyloidosis: spectrum of cardiac involvement and relation to survival. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985; 6: 737–743.
19. Klein A.L., Hatle L.K., Taliercio C.P. i wsp. Serial Doppler echocardiographic follow-up of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990; 16: 1135–1141.
20. Siqueira-Filho A.G., Cunha C.L., Tajik A.J., Seward J.B., Schattenberg T.T., Giuliani E.R. M-mode and two-dimensional echocardiographic features in cardiac amyloidosis. *Circulation* 1981; 63: 188–196.
21. Pozzoli M., Traversi E., Cioffi G., Stenner R., Sanarico M., Tavazzi L. Loading manipulations improve the prognostic value of doppler evaluation of mitral flow in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1997; 95: 1222–1230.
22. Cacoub P., Axler O., de Zuttere D. i wsp. Amyloidosis and cardiac involvement. *Ann. Med. Interne (Paris)* 2000; 151: 611–617.
23. Yagi S., Akaike M., Ozaki S. i wsp. Improvement of cardiac diastolic function and prognosis after autologous peripheral blood stem cell transplantation in AL cardiac amyloidosis. *Intern. Med.* 2007; 46: 1705–1710.
24. Klein A.L., Hatle L.K., Taliercio C.P. i wsp. Prognostic significance of Doppler measures of diastolic function in cardiac amyloidosis. A Doppler echocardiography study. *Circulation* 1991; 83: 808–816.
25. Patel A.R., Dubrey S.W., Mendes L.A. i wsp. Right ventricular dilation in primary amyloidosis: an independent predictor of survival. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80: 486–492.
26. Kushwaha S.S., Fallon J.T., Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 267–276.
27. Gertz M.A., Brown M.L., Hauser M.F., Kyle R.A. Utility of technetium Tc 99m Pyrophosphate bone scanning in cardiac amyloidosis. *Arch. Intern. Med.* 1987; 147: 1039–1044.
28. Fattori R., Rocchi G., Celletti F., Bertaccini P., Rapezzi C., Gavelli G. Contribution of magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of cardiac amyloidosis and symmetric hypertrophic cardiomyopathy. *Am. Heart J.* 1998; 136: 824–830.
29. Maceira A.M., Joshi J., Prasad S.K. i wsp. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005; 111: 186–193.
30. Migrino R.Q., Christenson R., Szabo A., Bright M., Truran S., Hari P. Prognostic implication of late gadolinium enhancement on cardiac MRI in light chain (AL) amyloidosis on long term follow up. *BMC Med. Phys.* 2009; 9: 5.
31. Sack F.U., Kristen A., Goldschmidt H. i wsp. Treatment options for severe cardiac amyloidosis: heart transplantation combined with chemotherapy and stem cell transplantation for patients with AL-amyloidosis and heart and liver transplantation for patients with ATTR-amyloidosis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008; 33: 257–262.
32. Cooper L.T., Baughman K.L., Feldman A.M. i wsp. A Scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology The Role of Endomyocardial Biopsy in the Management of Cardiovascular Disease. *EHJ* 2007; 28: 3076–3093.
33. Duston M.A., Skinner M., Shirahama T., Cohen A.S. Diagnosis of amyloidosis by abdominal fat aspiration. Analysis of four years' experience. *Am. J. Med.* 1987; 82: 412–414.
34. Libbey C.A., Skinner M., Cohen A.S. Use of abdominal fat tissue aspirate in the diagnosis of systemic amyloidosis. *Arch. Intern. Med.* 1983; 143: 1549–1552.
35. Katzmann J.A., Clark R.J., Abraham R.S. i wsp. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin. Chem.* 2002; 48: 1437–1444.
36. Katzmann J.A., Abraham R.S., Dispenzieri A., Lust J.A., Kyle R.A. Diagnostic performance of quantitative kappa and lambda free light chain assays in clinical practice. *Clin. Chem.* 2005; 51: 878–881.
37. Rubinow A., Skinner M., Cohen A.S. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. *Circulation* 1981; 63: 1285–1288.
38. Gertz M.A., Comenzo R., Falk R.H. i wsp. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18–22 April 2004. *Am. J. Hematol.* 2005; 79: 319–328; review.
39. Kastiris E., Anagnostopoulos A., Roussou M. i wsp. Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone. *Haematologica* 2007; 92: 1351–1358.
40. Comenzo R.L., Gertz M.A. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood* 2002; 99: 4276–4282.
41. Tazawa K., Matsuda M., Yoshida T. i wsp. Therapeutic outcome of cyclic VAD (vincristine, doxorubicin and dexamethasone) therapy in primary systemic AL amyloidosis patients. *Intern. Med.* 2008; 47: 1517–1522.
42. Choi J.S., Hwang E.N., Kim Y.H. i wsp. Improvement after thalidomide and dexamethasone treatment for advanced cardiac amyloidosis: a case report. *Circ. J.* 2007; 71: 1823–1825.
43. Lacy M.Q., Dispenzieri A., Hayman S.R. i wsp. Autologous stem cell transplant after heart transplant for light chain (AL) amyloid cardiomyopathy. *J. Heart Lung Transplant.* 2008; 27: 823–829.
44. Mignot A., Bridoux F., Thierry A. i wsp. Successful heart transplantation following melphalan plus dexamethasone therapy in systemic AL amyloidosis. *Haematologica* 2008; 93: e32–e35, doi:10.3324/haematol.12108.