

# Súlyos szívelégtelenség háttérében álló transthyretin-amyloidosis elkésett diagnózisa

Nagy Viktória<sup>1</sup>, Rácz Gergely<sup>1</sup>, Radics Bence<sup>2</sup>, Hategan Lidia<sup>1</sup>, Takács Hedvig<sup>1</sup>, Kormányos Árpád<sup>1</sup>, Rudas László<sup>3</sup>, Iványi Béla<sup>2</sup>, Sepp Róbert<sup>1</sup>

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi A. Klinikai Központ, <sup>1</sup>Belgyógyászati Klinika, Non-Invazív Kardiológiai Részleg, <sup>2</sup>Pathológiai és <sup>3</sup>Aneszteziológiai és Intenzív Terápiái Intézet, Szeged

Levelezési cím:

Prof. dr. Sepp Róbert, Szegedi Tudományegyetem, Belgyógyászati Klinika Non-Invazív Kardiológiai Részleg, 6725 Szeged, Semmelweis u. 8. Tel.: 62-545-220; Fax: 62-544-568; e-mail: sepprobert@gmail.com

Szívelégtelenség háttérében számos szívizombetegség állhat, amelyek etiológiai diagnózisa alapvető feltétele a célzott, személyre szabott, effektív terápiának. Ilyen szívizombetegség a transthyretin-amyloidosis (ATTR), amely a transthyretin-fehérje lerakódása következtében létrejövő szisztémás infiltratív betegség és leggyakrabban a szívet és a perifériás idegrendszert érinti. Örökletes formáját, amelyben mutáns transthyretin rakódik le (hATTR), a transthyretint kódoló TTR-gén mutációi okozzák, míg vad típusú transthyretin akkumulációja esetén szenilis amyloidosisról (wtATTR) beszélünk.

Munkánkban egy 79 éves férfi beteg esetét ismertetjük, akinek első kardiológiai észlelése 9 évvel korábban történt novum pitvarfibrilláció miatt. Echokardiográfiával súlyos koncentrikus balkamra-hipertrofia került leírásra, amely fokozatos progressziót mutatott. Laborjában tartósan emelkedett májenzimértékek és Troponin-T-szint volt látható. Többször került hospitalizációra bal-, majd később már jobbshívfél-elégtelenség tüneteivel, az egyre inkább kifejezett hipotóniahajlam mellett. Legutolsó felvétele otthonában eszméletvesztést követően, reanimáció után történt. Az általunk végzett transthoracalis echokardiográfiás vizsgálat súlyos koncentrikus, mindkét kamrát érintő hipertrofiát (balkamrafal-vastagság 22 mm, jobbkamrafal-vastagság 12 mm) mutatott, csökkent szisztolés bal- és jobbkamra-funkció, emelkedett töltőnyomások és „apical sparing” mellett, alacsony perctérfogat-szindrómával. Az EKG-n látott low voltage és a részletes anamnesztikus adatok ismeretében a legvalószínűbben ATTR-amyloidosis lehetősége merült fel. Ezt követően a beteg rövid észlelési idő után intractábilis szívelégtelenség következtében elhunyt. Kóroncolás során szisztémás, legsúlyosabb mértékben a szívben manifesztálódott amyloidosiszt véleményeztünk, amely az immunhisztokémiai vizsgálat, a negatív TTR-génszekvenálás eredménye ismeretében és a monoklonális gammopathia hiányában vad típusú, wtATTR-amyloidosisnak felelt meg.

Esetünk jól illusztrálja az ATTR-amyloidosisban gyakran tapasztalható diagnosztikus késlekedés jelentőségét. Utóbbi a multidiszciplináris szemlélet, a specializált diagnosztika és egyedi terápia okán specializált diagnosztikus központok szükségességére hívja fel a figyelmet.

**Kulcsszavak:** transthyretin, amyloidosis, szívelégtelenség

## Late diagnosis of transthyretin amyloidosis causing severe heart failure

Several heart muscle diseases can cause heart failure, the etiological diagnosis of which may serve the basis of targeted, tailored, effective personalized therapy. Such a heart muscle disease is transthyretin amyloidosis (ATTR) which is an infiltrative disorder affecting most frequently the heart and peripheral nerves, due to the accumulation of transthyretin protein. Deposition of mutant transthyretin, due to mutations in the TTR gene encoding for transthyretin, occurs in the familial form of the disease (hATTR), while in senile amyloidosis, wild-type transthyretin accumulates (wtATTR).

We report on a 79-years-old male patient who presented 9 years before because of novel onset atrial fibrillation. Echocardiography at that time showed severe concentric left ventricular hypertrophy which progressed through the years. Laboratory values displayed increased liver enzymes and troponin T levels. He was hospitalized several times because of left- and later right-sided heart failure, with increasing tendency towards hypotension. At last admission he was admitted to us after suffering syncope at home necessitating cardiopulmonary resuscitation. Transthoracic echocardiography showed severe, concentric biventricular hypertrophy (LV wall thickness 22 mm, RV wall thickness 12 mm), with depressed LV and RV function, apical sparing, and low cardiac output. Taking low voltage, seen on ECG, and other anamnestic data into consideration, the suspicion of ATTR amyloidosis was raised. The patient died after a short observational period due to intractable heart failure. Autopsy and histology revealed systemic amyloidosis, affecting predominantly the heart which was interpreted as wtATTR according to immunohistochemistry, negative TTR gene sequencing and the lack of monoclonal gammopathy.

Our case illustrates the importance of the diagnostic delay which is very frequently encountered in TTR amyloidosis. Features of ATTR which includes the multidisciplinary nature of assessment, specialized diagnostic modalities and unique therapy call for the need of specialized diagnostic centers.

**Keywords:** transthyretin, amyloidosis, heart failure



## Bevezetés

Szívelégtelenség hátterében számos szívizombetegség állhat, amelyek etiológiai diagnóza alapvető feltétele a célzott, személyre szabott, effektív terápiának (1, 2). Az ilyen betegségek többsége balkamra-hipertrófia vagy hipertrófiás cardiomyopathia (HCM) fenokópia formájában jelenik meg, amelyek morfológiailag HCM képét utánozzák, de a létrejövő balkamra-hipertrófia etiológiai és patofiziológiai tényezői alapvetően különböznek a „sarcomer-HCM”-étől. A HCM-fenokópiák öröklődésének módja, a betegség természetes lefolyása és kezelése alapvetően eltér a sarcomer-mutációk által okozott HCM-es betegekétől, ezért ezekben az esetekben az etiológiai diagnózis rendkívül nagy jelentőségű. Utóbbi nemcsak a pontos diagnózis felállításához nélkülözhetetlen, de a genetikai tanácsadás, prognosztikus megítélés és a megfelelő klinikai kezelés szempontjából is alapvető fontosságú.

A HCM-fenokópiák egyik leggyakoribb megjelenési formája, a kardiális amyloidosis vagy amyloid CMP annak ellenére egy aluldiagnosztizált betegség, hogy nem ritkán áll a szívelégtelenség hátterében (3, 4). A kardiális amyloidosis két legelterjedtebb formája az immunglobulin könnyűlánc (amyloid light-chain, AL) amyloidosis és a transthyretin amyloidosis (ATTR). Az ATTR-CMP magában foglalja a vad típusú TTR (wild-type, wtATTR-CMP, >az esetek 90%-a), valamint az öröklődő, mutáns típusú TTR- (hereditár, hATTR-CMP, az esetek <10%) amyloidosist. A betegség a magyarországi szakirodalomban is részletesen diszkutált (5–7). Jelentőségüket két dolog adja:

- prevalenciájuk jóval magasabb lehet, mint azt gondoljuk, egyes közlemények szerint az ismeretlen eredetű balkamra-hipertrófiával vagy megtartott ejekciós frakcióval járó szívelégtelenséggel (HFpEF), illetve súlyos aortastenosisban szenvedő, aortabillentyű-cserén átesett 65 évnél idősebb betegek 6-16%-ának lehet wtATTR-CMP-je (8–10);
- kezelésükben speciális, etiológiai alapú, randomizált klinikai vizsgálat alapján mortalitás- és morbiditáscsökkentő szer áll rendelkezésünkre (11).

Esetismertetésünkben egy transthyretin-amyloidosis esetét mutatjuk be, amely jól illusztrálja a betegségben gyakran tapasztalható diagnosztikus késlekedés jelentőségét. Utóbbi a multidiszciplináris szemlélet, a specializált diagnosztika és egyedi terápia okán specializált diagnosztikai központok szükségességére hívja fel a figyelmet.

## Esetismertetés

### Klinikai kórlefolyás

A Szegedi Tudományegyetem AITI Intenzív Osztályán egy 79 éves reanimált, intubált, lélegeztetett, szívelégtelen férfi beteghez kérték szívultrahang-vizsgálatot.

A beteg, akinek kronologikus, részletes kórlefolyási adatait, vizsgálati eredményeit, laboreredményeit, echokardiográfiás paramétereit az 1. táblázat tartalmazza, első belgyógyászati észlelése 70 éves korában, 2012-ben történt 1 hete tartó fulladás miatt. Elektrokardiogramon (EKG) 150/min kamrai frekvenciájú, keskeny QRS-ű, novum pitvarfibrilláció, szabályos repolarizáció volt látható. Transthoracalis echokardiográfiával (TTE) tág pitvarok, mérsékelten csökkent balkamra-funkció, közepes fokú mitralis és tricuspidalis regurgitáció került leírásra. Frekvenciakontrollra törekedtek. Laborjában, normál tartományban lévő paraméterek, euthyreosis volt észlelhető. Terápiaként metoprolol-succinat, perindopril/amlodipin, rosuvastatin, acenocumarol indult.

Ezt követően évekig gondozták, csökkent terhelhetőség, vitiumok miatt. Észlelése alatt több alkalommal került sor sürgősségi, kardiológiai osztályos felvételre NYHA III-IV. stádiumú, mindkét szívfél dekompenzációjával járó, hipotenzív akut szívelégtelenség miatt, amely átmeneti noninvazív lélegeztetést, illetve toracocentézist is igényelt. EKG-n bal anterior hemiblokk, majd LBBB jelent meg. TTE-n a balkamra-hipertrófia progressziója volt észlelhető, kifejezett jobbszívfél-terhelés, diasztolés D-jel kialakulásával, majd a balkamra-funkció csökkenésével, tág pitvarokkal, súlyos mitralis és tricuspidalis regurgitációval. Jobbszívfél-elégtelenség hátterében a pulmonológiai okot kizárták, neurológiai szakvizsgálat gócjelet, izomgyengeséget nem talált. Laborjaiban fokozatosan kialakuló vese- és májfunkció-romlás, anémia volt megfigyelhető.

79 éves korában, 2021 áprilisában, otthonában eszméletét veszítette. Kérkező mentőszolgálat iniális ritmusként pulzus nélküli elektromos aktivitást észlelt. Reanimációt kezdtek, több alkalommal kamrafibrilláció miatt sokk leadására is szükség volt. Urgens koronarográfia az epikardiális ereken szűkületet nem igazolt. Ezt követően intubálva és lélegeztetve Intenzív osztályra került. A keringésleállás okának tisztázása érdekében koponya, nyak és mellkas CT-angio vizsgálat történt, amely jelentős fokú jobb oldali hydrothoraxot és következményes teljes atelectasiát igazolt. Ismételt mellkascsővezés során 3000 ml serosus pleurális folyadékot bocsátottak le. Az EKG-n low voltage mutatkozott (1. ábra). A kritikus állapotban lévő beteg kiterjesztett TTE-vizsgálata során alacsony perctérfogat-szindróma, súlyos koncentrikus, mindkét kamrát érintő hipertrófia (balkamrafal-vastagság 22 mm, jobb kamra szabad falának vastagsága 12 mm), csökkent szisztolés bal- és jobbkamra-funkció, emelkedett töltőnyomások és „apical sparing” igazolódott (2. ábra, A–D panelek). Fentiek alapján kardiális amyloidosist véleményeztünk, tekintettel a hosszú évek óta fokozatosan progrediáló SZE-re, senilis amyloidosist tartottuk a legvalószínűbbnek. Laborjában hypercalcaemia nem igazolódott, szérumszfehérje: 51 µmol/l, albumin: 30 µmol/l volt. 24 órás vizeletösszfehérje-ürítés nem volt lényegesen emelkedett. Szérumszfehérje-elektroforézis monoklonális gammopathiát nem igazolt. A beteg az in-

**1. TÁBLÁZAT.** A beteg TTE, labor és klinikai paraméterek időbeni változása. Figyelemfelhívó jel: ismert hipertóniás betegnél csökkenő tendenciájú vérnyomásértékek, progrediáló balkamra-hipertrófia, tág pitvarok, emelkedett májenzimek, emelkedett troponin-T

	<b>2012. 05.</b>	<b>2013. 10.</b>	<b>2015. 03.</b>	<b>2018. 11.</b>	<b>2019. 01.</b>	<b>2019. 10.</b>	<b>2020. 01.</b>	<b>2020. 02.</b>	<b>2021. 03.</b>	<b>2021. 04.</b>
Klinikai esemény	első észlelés, novum PF, frekvencia-kontroll		EKG: bal anterior hemiblokk	SBO-észlelés, NYHA III st., LBBB			Romló vese-funkció	SBO-észlelés, syncope, NYHA IV. st, légzési elégtelenség, átmenetileg NIV, thoracocentézis	Traumatológiai észlelés elesés miatt, sorozatos bordatörés, thoracocentézis	ITO-s észlelés, syncope, PEA, re-animatio VF miatt. Exitus lethalis.
Terápia	metoprolol succinat, perindopril/ amlodipin, rosuvastatin, acenocumarol				spironolacton, másnaponta furosemid indul		spironolacton leáll	bisoprolol, spironolacton, pantoprazol, apixaban, másnaponta vízhajtás: furosemid + clopamid		
RR (Hgmm)	176/127				118/81	113/69		92/53		95/50
Echokardiográfia										
Bal pitvar (mm)	53×52×77	50×58×79	49×52×64		47×56×76	51×61×78		53×61×60		52×56×61
Jobb pitvar (mm)	tág	57×72	55×60		63×82	66×68		47 cm <sup>2</sup>		45 cm <sup>2</sup>
EDD (mm)	53	53	50			54		49		49
IVS (mm)	14	14	14		15	20		17		22
PW (mm)	14	14	14		16	16		17		21
EF (%)	39	47	50		66	64		39		37%
MI	II-III	II-III	II-III		III	III		III		II-III
TI	III	II-III	II-III		IV	III		IV		IV
Becsült pulmonalis nyomás (Hgmm)	45	42	36		35	38		19		48
TAPSE (mm)					12	18		9		8
Tricuspid. annulus s' (cm/s)										6 cm/s
Pericardialis fluidum	kevés	kevés	nincs		nincs	nincs		nincs		kevés
E/Ea:			10							11
Verővolumen (ml)										34
Perctérfogat (l/perc)										3,9
Egyéb					D-jel	D-jel		D-jel		„apical sparing”, D-jel
Labor										
K (mmol/l)	4,1			4,8	4,8	4,5	5,1	5,4	6,6	4,2
LDH (U/l)				252				334		246
CK (U/l)				90				33		67
Troponin-T (µg/l)				0,075				0,106		0,223
GOT (U/l)	20			27	24	26	22	26	54	27
GPT (U/l)	15			19	15	24	18	17	10	12



ALP (U/l)	74	170	159	155	176	185	138	221
gGT (U/l)	147	539	504	415	364	277	151	157
öBi (μmol/l)	13,2	30,1	24	24,8	18,1	17,5	35,2	18,3
Karbamid (mmol/l)	6,5	8,3	10,6	13	16	13,9	16,4	15,6
Kreatinin (μmol/l)	89	97	119	98	145	165	199	221
Szérum összfehérje (g/l)								55
Vas (μmol/l)	9		14,3					
Fvs. (G/l)	7,3	5	4,91					
Hgb (g/l)	134	126	128		121		110	115
HgbA <sub>1c</sub> (%)	5,8		6,9					
Vizelet feh	norm.		norm.					
TSH (mIU/l)	5,77		15					
FT3 (pmol/l)	3,7		3,9					
FT4 (pmol/l)	15		17,2					
vizelet össz feh (mg/dl)			6					30
vizelet albumin (mg/l)			24					
NT-proBNP (pg/ml)						11 602		31 226

PF: pitvarfibrilláció, LBBB: bal Tawara-szár-blokk, PEA: pulzus nélküli elektromos aktivitás, NIV: noninvaszív ventiláció, EDD: bal kamrai végdisztolés átmérő, IVS: interventrikuláris septum, PW: bal kamra hátsó fal, EF: ejekációs frakció, MI: mitrális insuficiencia, TI: tricuspidalis insuficiencia, TAPSE: tricuspidalis anular plane systolic excursion

tenzív osztályos kezelés 3. napján intractábilis szívelégtelenség tünetei között exitált.

### Kórbonctani, kórszövettani és genetikai vizsgálat

A boncolás során 920 g tömegű, extrém fokban meg-nagyobbodott szívét észleltünk. A szívüregek vizsgálata súlyos koncentrikus balkamra (BK)-hipertrófiát (maximális BK-falvastagság 24 mm), súlyos dilatatív jobbkamra (JK)-hipertrófiát (maximális JK-falvastagság 12 mm), tág bal- és jobb pitvart igazolt. A myocardium gumyszerűen tömött, metszlapja fakó, „viaszos” megjelenésű, halványan foltozott volt (3. ábra, A-panel).

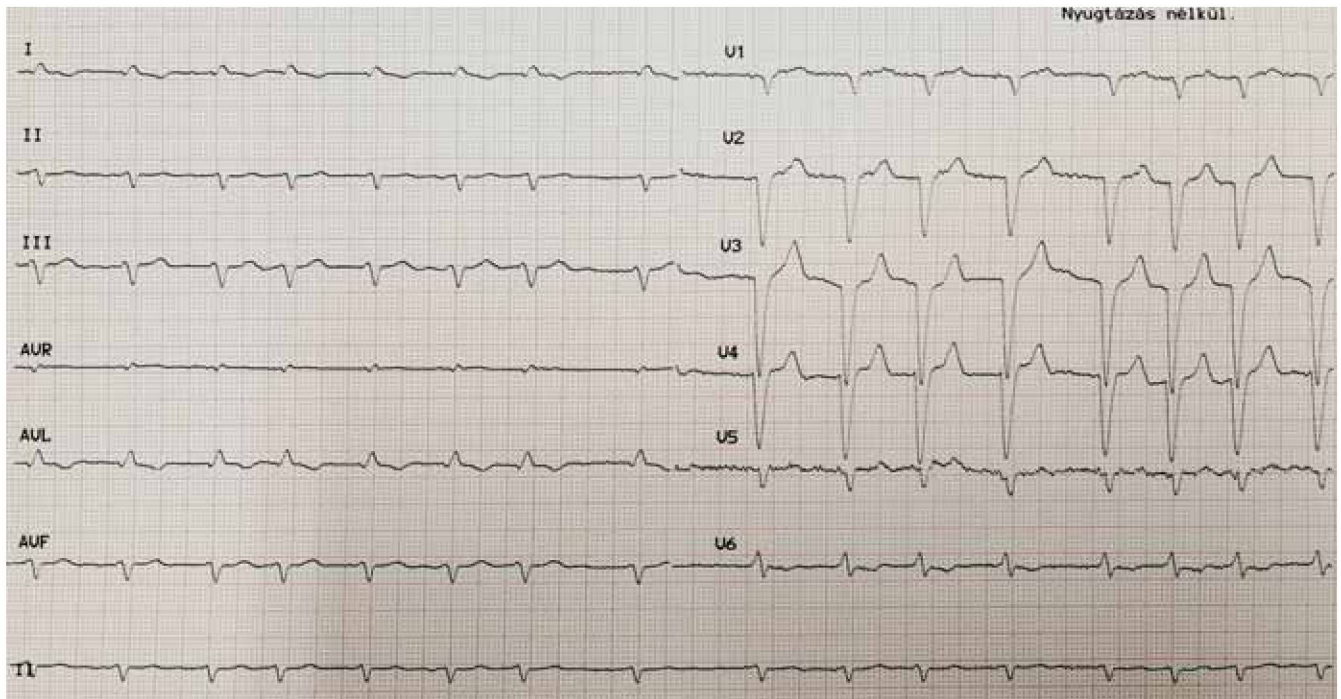
A szövettani vizsgálat során a valamennyi jobb- és bal kamrai kimetszésben a myocardium súlyos, diffúz interstitialis kiszélesedését észleltük (3. ábra, B-panel). Az interstitiumban lerakódott anyag amyloiddepozícióra utalóan kongóvörös festéssel intenzív vörös színű, polarizált fényben almazöld „kettőstörést” mutatott (3. ábra, C- és D-panel). A formalin-fixált, paraffinba ágyazott mintákon immunhisztokémiai vizsgálattal a transthyretin (TTR)-ellenes savó (DAKO, poliklonális nyúlantitest 1:1600) az amyloiddepozitumban intenzív (3+) reakciót (3. ábra, E-panel), a kappa (κ)-könnyűlánc-ellenes savó (Celmargue, L1C1 monoklonális egérantitest) 2+ (3. ábra, F-panel), a lambda (λ)-könnyűlánc-ellenes antitest (Lab-vision, HP6054 monoclonalis egérantitest) legfeljebb 1+ reakciót adott (3. ábra, G-panel). A myocardiumon kívül amyloidot találtunk a szubepikardiális zsírszövetben és a koszorúerek tunica mediájában. Extrakardiálisan az amyloid középnyagy- és kisartériák falában és kapillárisok környezetében volt jellemző. A glomerulusokban, a lépben és a májban nem észleltünk amyloidlerakódást. A csontokon lítikus léziót nem észleltünk. A thoracalis csigolyából származó csontvelőben szembe-tűnő plaz-masejt-szaporulat nem állt fenn.

A jobb kamra kifolyó traktusának septalis felszínéből kimetszett parányi szubendokardiális mintát glutáraldehidben fixáltuk, amelyből műgyantás beágyazást és osmiumos fixálást követően transzmissziós elektron-mikroszkópos vizsgálatot végeztünk (JEOL-1400 TEM). Az interstitiumban véletlenszerűen rendeződött, periodicitás-mentes fibrillumokból felépülő anyag lerakódását észleltük (3. ábra, H és I panel). A fibrillumok átmérőjét  $9,9 \pm 1,7$  nm-nek (átlag  $\pm$ SD) mértük (30 fibrillumot mér-tünk, keresztmetszeti síkban, 40 000×-es nagyításon). A beteg hozzátartozójának tájékoztatott beleegyezése után a beteg perifériás vérmintájából genetikai vizsgá-latot végeztünk a transthyretin (TTR)-gén teljes kódoló szakaszának direkt szekvenálásával. A szekvenciaa-nalízis TTR-génmutációt nem igazolt.

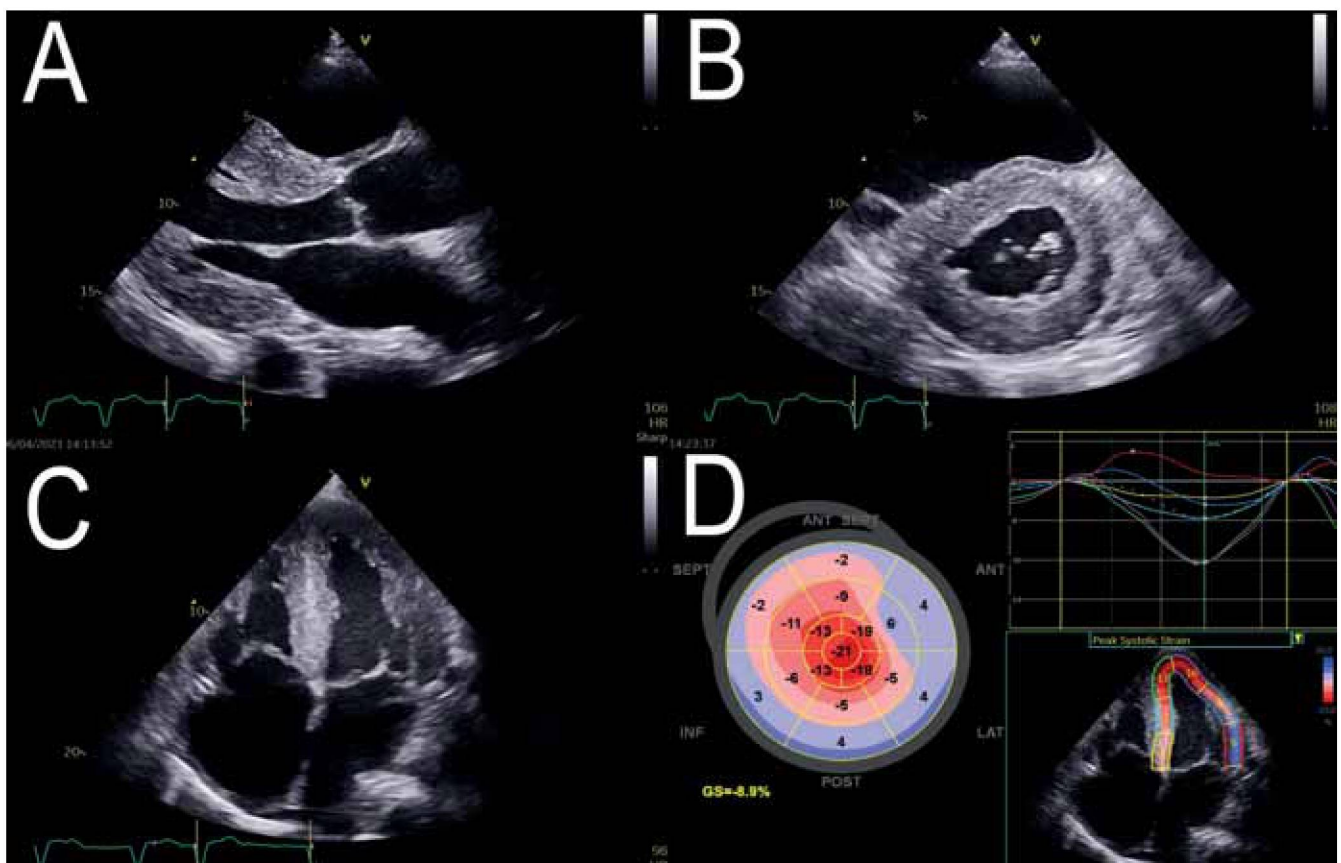
### Megbeszélés

Esetünkben a súlyos, végső soron halálhoz vezető szívelégtelenség hátterében szisztémás, legsúlyosabb



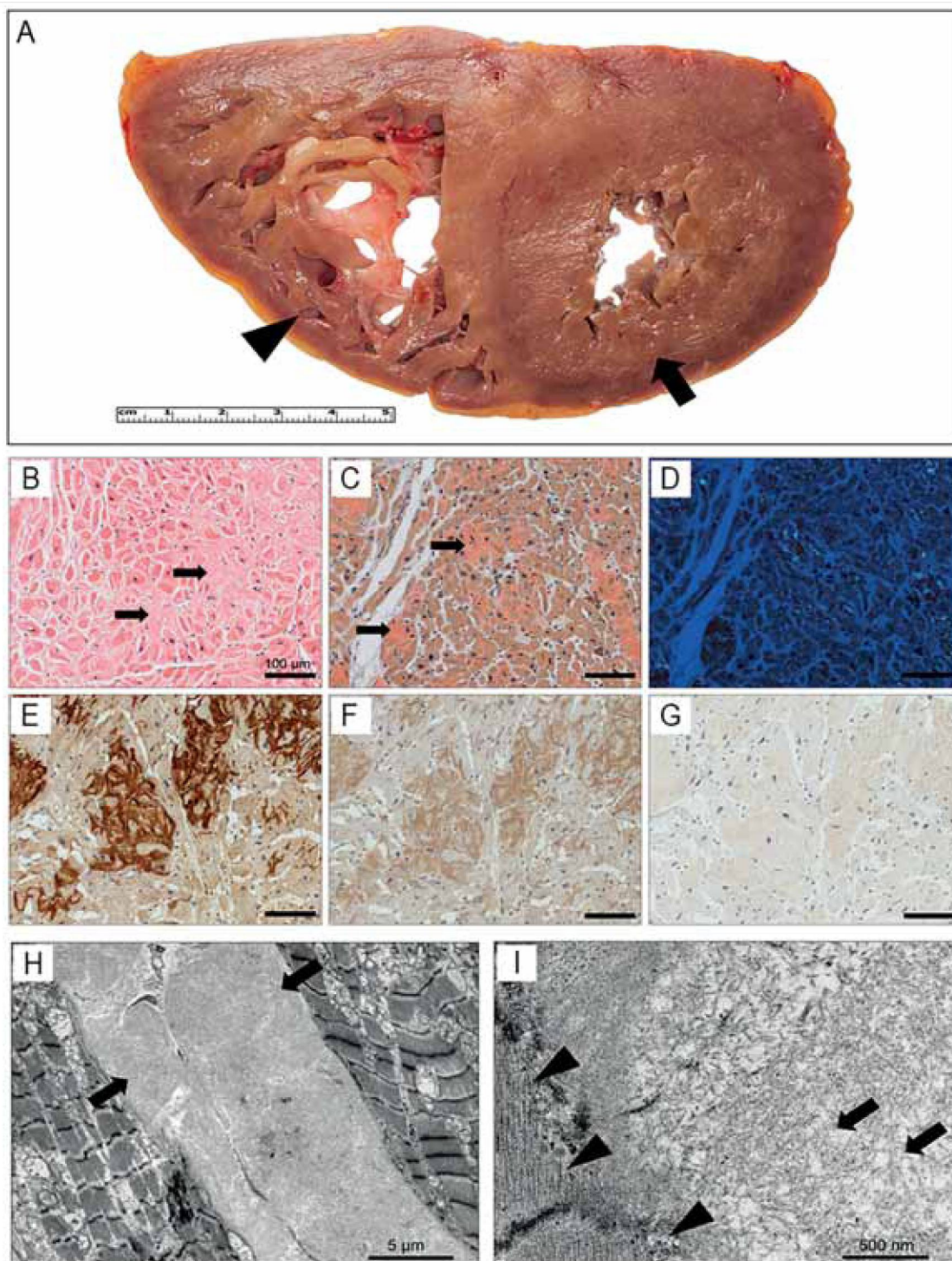


1. ÁBRA. A beteg 12 elvezetéses EKG-felvétele, amely normofrekvens pitvarfibrillációt, bal Tawara-szár-blokkot, végtagi elvezetésekben low voltage-t mutat. Hitelesítés 10 mm/mV, papírsebesség 25 mm/s. Figyelemfelhívó „red flag”: progrediáló vezetési zavar, low voltage



2. ÁBRA. A beteg legutolsó felvételekor készült transthoracalis echokardiográfia képei. A-PANEL: Parasternalis hossz tengelyi kép. Súlyos koncentrikus balkamra-hipertrofia. B-PANEL: Parasternalis rövid tengelyi kép a mitralis billentyű szintjében. Súlyos koncentrikus balkamra-hipertrofia, diasztolés D-jel. C-PANEL: Csúcsi négyüregi kép. Súlyos koncentrikus balkamra-hipertrofia, tág pitvarok. D-PANEL: 2D speckle tracking echokardiográfia. Longitudinális strain vizsgálatával „apical sparing”. Figyelemfelhívó „red flag”: Súlyos koncentrikus balkamra-hipertrofia, mérsékelten csökkent bal kamrai szisztolés funkció, tág pitvarok. Kardiális amyloidosisra típusos „apical sparing”, csökkent globális longitudinális strain





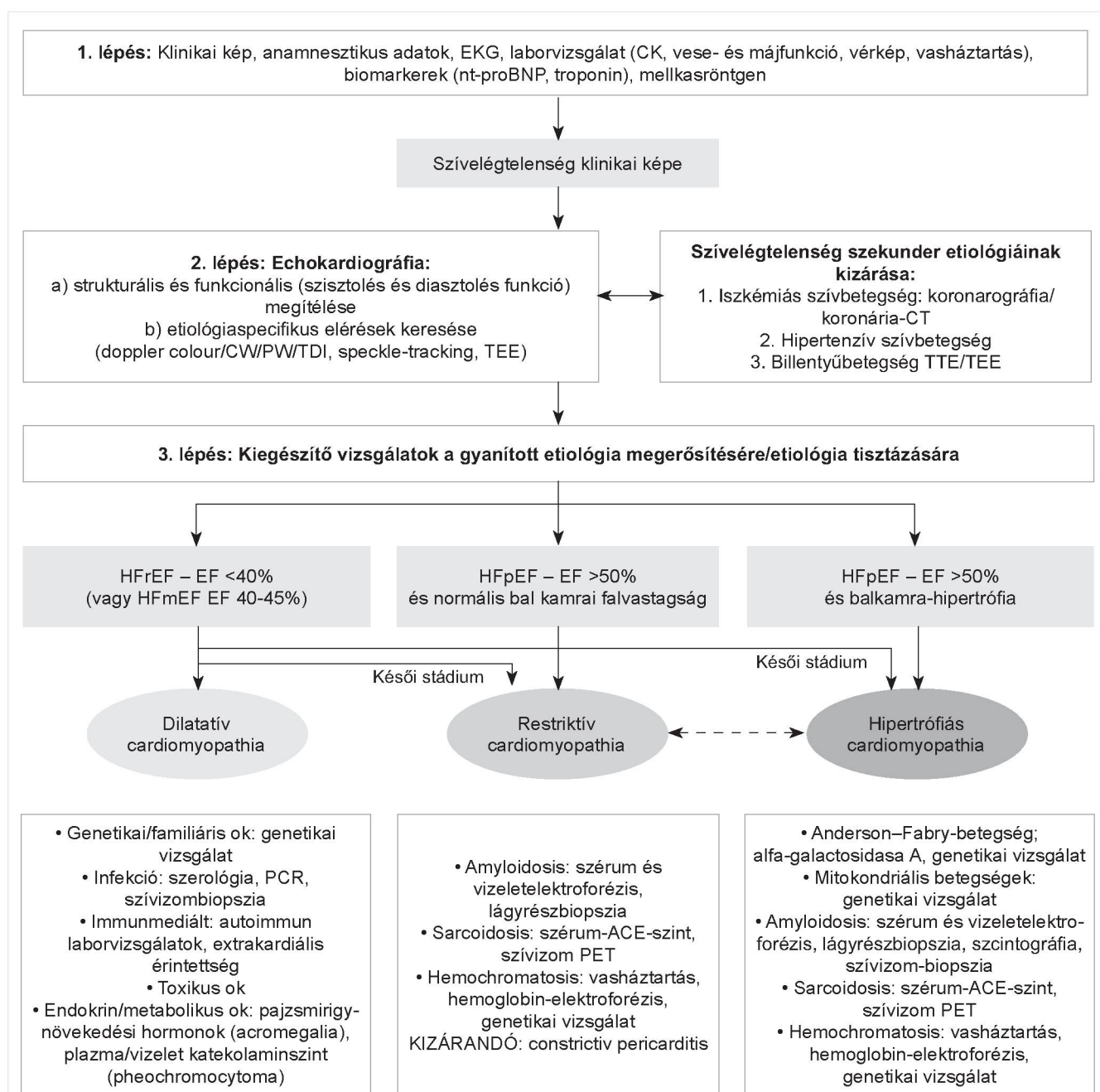
**3. ÁBRA.** A beteg szekciós és kórszövettani vizsgálatának leletei. **A-PANEL:** A szív középső harmadából származó kereszt-metszeten súlyos fokú koncentrikus balkamra-hipertrófia, valamint tág lumenű, vastag falú jobb kamra látszik. A myocardium metszlapja fakó, „viaszos” megjelenésű, halványan foltozott. Nyíl: bal kamra anterior fal, nyílhegy: jobb kamra. **B-PANEL:** A hematoxilín-eozin festett (HE) metszeten az interstitiumban homogén eozinofil anyag lerakódása látszik (nyíl). **C-PANEL:** A kongóvörös festett metszeten látszik, hogy az amyloiddepozitum kongofil (nyíl). **D-PANEL:** Polarizált fényben az amyloidban megkötött kongóvörös festék almazöld „kettőstörést” mutat. **E-PANEL:** A transthyretin (TTR)-ellenes antitest az amyloiddepozitumban intenzív (3+) reakciót, a kappa (κ)-könnyűlánc-ellenes antitest halványabb (2+) reakciót (**F-PANEL**), míg a lambda (λ)-könnyűlánc-ellenes savó igen halvány (legfeljebb 1+) reakciót adott (**G-PANEL**). (20× objektív nagyítás, az aránymérték **B–G-PANEL** esetén 100 μm). **H-PANEL:** Amyloiddepozitum (nyíl) szélesíti az interstitiumot. (Transzmissziós elektronmikroszkópos [TEM] kép, 2000×-es nagyítás, postmortem minta). **I-PANEL:** Az amyloiddepozitum random orientált, rövid, vékony (8–10 nm átmérőjű) fibrillumokból épül fel (nyíl: amyloidfibrillumok az extracelluláris térben, nyílhegy: cardiomyocita membránja). (TEM, 20 000×-es nagyítás)



mértékben a szívben manifesztálódott amyloidosis állt. Az összkép leginkább vad típusú, wtATTR-amyloidosisnak felel meg; tekintettel arra, hogy a szérum elektroforézis AL-amyloidosishoz társuló monoklonális gammopathiát nem igazolt, a kórszövettani vizsgálatkor a szívben leírt kappa és lambda könnyűlánc-festődés aspecifikus festődésként értékelhető. A tisztán ATTR-amyloidosis, vagy egyéb kevert amyloidosis 100%-os bizonyossággal való elkülönítése lézer-mikrodisszekciós tömegspektrometria-alapú (LDMS) amyloidtípusozás alapján lett volna lehetséges, azonban ez

nem állt rendelkezésünkre. Az immunhisztokémiával, illetve az LDMS-sel meghatározott amyloidtípus között az esetek 9%-ában találtak eltérést *Rezk és munkatársai* (12).

A fenti esetben specifikus etiológia klinikai gyanúja csak végstádiumú állapotban, az intenzív osztályon merült fel, definitív diagnózis pedig csak postmortem született. Az eset jól illusztrálja az etiológiai diagnózis felállításának fontosságát olyan kórképekben, ahol a szívelégtelenség általános, tünetorientált terápiája nem elégséges, és specifikus, új terápiás lehetőségek állnak



**4 ÁBRA.** Javasolt klinika megközelítés szívelégtelenség etiológiájának felderítésében. Seferović PM, Polovina M, Bauersachs, et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2019; 21: 553–576. alapján

rendelkezésünkre. Ezekben az esetekben mindenféleképpen olyan megközelítés szükséges, amely multimodális képalkotó és egyéb diagnosztikai módszereket kihasználva a pontos etiológia tisztázását teszi lehetővé. Ez érvényes mind az infiltratív kórképekben (mint a kardiális amyloidosis vagy sarcoidosis), tárolási betegségeken, öröklődő szívizombetegségeken, vagy a csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség bizonyos eseteiben (4. ábra). Ezekre a betegségekre érdemes gyakrabban gondolni, a figyelemfelhívó jeleket „red flag”-et észrevenni, a beteget pedig ezirányú tapasztalattal rendelkező centrumba irányítani (2).

Az ATTR-CMP gyanúját a jellemző kardiális eltérések mellett meglévő nem specifikus jelek kelthetik fel. Ilyenek közé tartozhat az idősebb kor (>65 év), a férfinem, a gerincszűkület jelenléte, a carpalis alagútszindróma és a bicepszínszakadás. Kardiális eltérések közé a HFpEF jelenléte egyidejű jobbszívfél-elégtelenséggel, a falvastagság és az EKG-feszültségek közötti diszkoncordancia, a „low-flow, low-gradient” aortastenosis jelenléte, a diffúz késői kontrasztalmozás jelenléte szív-MRI-vizsgálat során, aránytalanul magas natriuretikus peptidértékek és tartósan emelkedett troponinszintek ACS hiányában (4, 13, 14).

Az amyloidosis, és köztük a ATTR-amyloidosis képalkotó diagnosztikáját az echokardiográfia, szív-MR és radionukleotid szcintigráfia vonatkozásában egy nem régi kiváló közlemény foglalta össze a Cardiologia Hungarica hasábjain (7). Monoklonális (AL) fehérje hiányában a technéciummal jelölt pirofoszfát ( $^{99m}\text{Tc}$ -PYP), a 3,3-difoszfono-1, a 2 propanodikarboxilsav (DPD) vagy a hidroxil-metilén-difoszfónát (HMDP) radionuklid szcintigráfia specifikussága és pozitív prediktív értéke az ATTR-CMP-re 100%, ezzel szemben a szív-MRI pozitív prediktív értéke csak 80%. Az ATTR-CMP végzett szívizom-biopszia szenzitivitása és specifitása 100%. Fentieknek megfelelően az ATTR-CMP igazolására a technéciummal jelölt szív radionuklid szcintigráfia minden olyan betegnél ajánlott, akinél nagy a gyanú az ATTR-CMP-t illetően, a monoklonális (AL) fehérje kizárása után. Genetikai vizsgálatot kell végezni az ATTR-CMP örökletes formájának diagnosztizálására, ha a csontszcintigráfia pozitív, és AL-fehérje hiányzik. Szív- vagy extrakardiális biopsziák ajánlottak, ha a noninvazív diagnosztika nem teszi lehetővé a szívamiloidosis (típusának) határozott diagnózisát. A wtATTR-CMP diagnosztizálása érdekében ajánlott először kizárni az örökletes formát genetikai vizsgálattal.

Az amyloidosis, így az ATTR-amyloidosis terápiájában központi szerepet játszik az eurolémia fenntartása, amely a restriktív diasztolés diszfunkció miatt jelentős kihívást jelent. Ha szívelégtelenség-tünetek jelentkeznek, kacsdiuretikumok és aldosteronantagonisták kombinációja adható, de az ortosztatikus hipotenzió-intoleranciát okozhat. A hipotenzió miatt előfordulhat, hogy a BBs, ACE-Is, ARB- vagy ARNI-kezelés nem tolerálható jól. Kerülni kell a kalciumantagonistákat, mi-

vel súlyos hipotenziót és fáradtságot okozhatnak, vagy amyloidkomplexeket képezhetnek. Amennyiben pitvarfibrilláció jelentkezik, a PF megerősítését követően az amyloid CMP-ben szenvedő betegeknél antikoaguláns terápiát kell kezdeni.

Az AL-CMP kezelésének alapja a háttérben álló hematológiai alapbetegség kezelése kemoterápiával vagy autológ-összejt-transzplantációval, amelynek sikere határozza meg az AL-CMP prognózist.

Az ATTR-CMP specifikus kezelésének alapja a transthyretin stabilizációja és termelésének csökkentése. Az ATTR-ACT (Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy Clinical Trial) vizsgálat eredményei szerint a biopsziával bizonyított, hATTR és wtATTR-CMP-ben a tafamidis az összhalálozás és a CV-hospitalizáció jelentős csökkenését eredményezte, főként azoknál a betegeknél, akik a vizsgálat megkezdésekor NYHA I. és II. funkcionális stádiumban voltak. A funkcionális javulás 6 hónapon belül következett be, míg a mortalitás közel 2 év után kezdett csökkenni (11). További terápiás lehetőség az intravénás patisiran (16), egy kis RNS-interferens molekula, vagy szubkután inotersen, TTR elleni antiszensz oligonukleotid alkalmazása, azokban a betegeknél, akikben kombinált hATTR-polyneuropathia és -CMP áll fenn. A diflunisal off-label alkalmazása a wtATTR-CMP-ben protonpumpa-gátlóval kombinálva is felmerülhet. A máj- és/vagy szívtranszplantáció csak a családi ATTR-CMP végstádiumú betegségében merül fel.

## Következtetések

Összefoglalva, esetünk jól illusztrálja az ATTR-amyloidosisban gyakran tapasztalható diagnosztikus késlekedés jelentőségét. Utóbbi a multidiszciplináris szemlélet, a specializált diagnosztika és egyedi terápia okán specializált diagnosztikus központok szükségességére hívja fel a figyelmet.

## Köszönetnyilvánítás

A munka a „*Ritka betegségek patogenezisének kutatása, új diagnosztikai és terápiás eljárásokat megalapozó fejlesztések*” (GINOP-2.3.2-15-2016-00039), az „*Életet veszélyeztető Akut megbetegedések súlyos-sági és hálózati mutatóinak javítása transzlációs orvostudományi megközelítésben – STAY ALIVE*” (GINOP-2.3.2-15-2016-00048) és a Szegedi Tudományegyetem ÁOK Kari Kutatási Alap „Hetényi Géza” pályázatának támogatásával készült.

## Irodalom

- Seferović PM, Polovina M, Bauersachs, et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2019; 21: 553–576. <https://doi.org/10.1002/ehj.1461>
- Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes



and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; 34: 1448–1458.

3. Martinez-Naharro A, Hawkins PN, Fontana M. Cardiac amyloidosis. *Clin Med (Lond)* 2018; 18(Suppl 2): s30–s35.

4. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *Jd Am Coll Cardiol* 2019; 73(22): 2872–2891.

5. Hategan L, Csányi B, Nagy V, et al. Transthyretin génmutáció azonosítása hipertrófiás cardiomyopathia képében megjelenő amyloidosisban. *Cardiologia Hungarica* 2016; 46: 225–230.

6. Pozsonyi Z, Vágó H, Tóth A, et al. Szívamyloidosis diagnosztikája és kezelése: tapasztalataink és irodalmi áttekintés. *Cardiologia Hungarica* 2016; 46: 292–300.

7. Pozsonyi Z, Peskó G, Czibor S, et al. A képkötő vizsgálatok szerepe szívamyloidosis kivizsgálásában. *Cardiologia Hungarica* 2021; 51: 23–32. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2021.51.1.23>

8. Ternacle J, Krapf L, Mohty D, Magne J, Nguyen A, Galat A, et al. Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(21): 2638–51.

9. Russo D, Musumeci MB, Volpe M. The neglected issue of cardiac amyloidosis in trials on heart failure with preserved ejection fraction in the elderly. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(9): 1740–1.

10. Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015; 36(38): 2585–94.

11. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379: 1007–1016. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805689>

12. Rezk T, Gilbertson JA, Mangione PP, et al. The complementary role of histology and proteomics for diagnosis and typing of systemic amyloidosis. *J Pathol Clin Res* July 2019; 5: 145–153. <https://doi.org/10.1002/cjp2.126>

13. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2012; 126: 1286–1300.

14. Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 31.

15. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 2016; 133(24): 2404–12.

16. Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, et al. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Circulation* 2019; 139(4): 431–443.

