

Monica Ohlsson, med kand, Göteborgs universitet

Anders Oldfors, professor, avdelningen för patologi, institutionen för laboratoriemedicin

Per Hallgren, sektionschef, HIA, kardiologdivisionen, institutionen för hjärt- och lungsjukdomar; båda vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg (*per.hallgren@vgregion.se*)

Hjärtsvikt vid amyloidos – en ovanlig men behandlingsbar åkomma

II I samband med ett fördjupningsarbete inom läkarutbildningen vid Göteborgs universitet har vi gjort en genomgång av 14 patienter med biopsiverifierad hjärtamyloidos vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Frageställningarna var bl a i hur många fall typ av amyloidos kunnat fastställas, hur den kliniska manifestationen yttrat sig vid de olika typerna och hur typ av amyloidos påverkat terapivalet. Av intresse var även hur EKG, ekokardiografi och hjärtkateterisering kunde bidra i diagnostiken.

Med hjälp av immunhistokemisk infärgning lyckades vi fastställa typ av amyloid i samtliga 14 fall. Tio av patienterna hade AL-amyloidos (primär) och fyra hade AA-amyloidos (sekundär). Inga patienter i vår grupp hade transtyretyl-amyloidos. En klassificering är av intresse på grund av dagens mer specifika behandlingar. Vid AL-amyloidos är t ex autolog stamcellstransplantation en ny metod, vid transtyretyl-amyloidos utförs idag levertransplantationer, vid avancerad hjärtamyloidos kan även hjärttransplantation komma ifråga.

II Patogenes och klassificering

Amyloidinlagringen består till 95 procent av ett fibrillärt protein, vilket varierar och avgör typ av amyloid. Eftersom all amyloid sekundärt organiserar sig i » β -pleated sheets« får amyloiden, oberoende av typ, samma affinitet för specifika färgningar. Alkalisk kongo t ex färgar all amyloid röd, med polariserat ljus fås en karakteristisk gulgrön färg (Figur 1).

Man har idag identifierat åtminstone 18 olika typer av amyloidinlagring, vilka delas in i lokaliserade respektive systemiska former [1]. Bland de lokaliserade formerna (åtta stycken) kan nämnas β -amyloid, som ses i senila plack vid Alzheimers sjukdom. Resterande tio tillhör gruppen systemiska amyloidoser, där de tre vanligaste är AA-, AL- och transtyretyl-amyloidos (Tabell I).

II Kliniska symtom

Vid systemisk amyloidos föreligger en generell inlagring av amyloid, de vanligast drabbade organen är njurar, hjärta och perifera nerver [2, 3].

De första tecknen är ofta ospecifika såsom trötthet och viktförlust, vilket ofta beskrivs som ett influensaliknande till-

SAMMANFATTAT

Amyloidos i hjärtmuskeln är ovanligt men bör vara en av differentialdiagnoserna vid debut av hjärtsvikt utan tidigare tecken på ischemisk hjärtsjukdom. Amyloidosmisstanken förstärks ytterligare vid en kombination av låga voltage (små utslag) på EKG, ökad vägg tjocklek med normal kammarstorlek vid ekokardiografi och tecken på multisystemsjukdom.

Det finns flera olika typer av amyloidinlagringar, där de vanligaste är AA, AL och transtyretyl.

Den kliniska bilden varierar beroende på bakomliggande sjukdom och vilka organ som engageras.

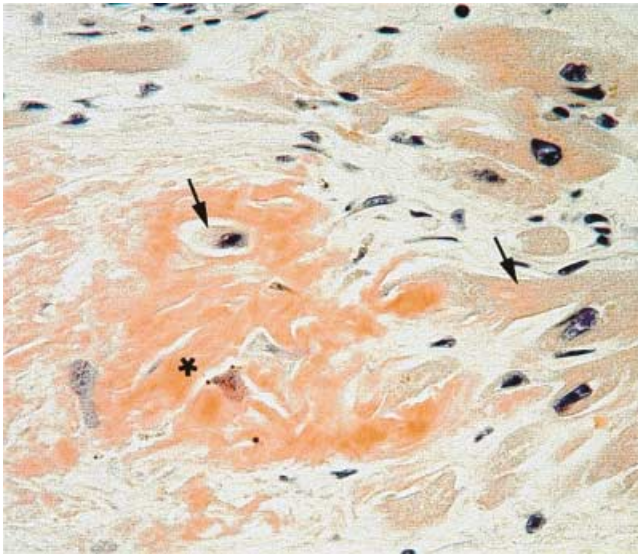
Klassificeringen är viktig, eftersom prognos och behandling skiljer sig åt mellan de olika typerna.

De systemiska amyloidoserna är livshotande sjukdomar, men med tidig diagnos och med dagens mer specifika behandlingar har lovande resultat uppnåtts.

stånd utan förbättring som dessutom progredierar. Ett annat symptom som förekommer tidigt är karpaltunnelsyndrom, som ofta föregår diagnosen med flera år. Detta är framför allt vanligt hos patienter med AL- och transtyretyl-amyloidos.

Alla tre typerna (AA, AL, transtyretyl) kan drabba hjärtat, och inlagring ger konduktionsstörningar och restriktiv kardiomyopati med hjärtsvikt som symptom. Speciellt vid AL-amyloidos är hjärtsvikten ofta uttalad, vanligtvis plötsligt påkommen och snabbt progredierande. En inlagring i hjärtat sker hos ca 90 procent av patienterna med AL-amyloidos, studier visar att mer än 50 procent av dessa avlider på grund av hjärtkomplikationer [4].

Vid EKG-undersökning av patienter med hjärtengagemang är olika former av abnormaliteter vanligt förekommande fynd. Bland annat ses låga voltage, pseudoinfarktmönster,



Figur 1. Amyloidinlagring (*) som färgats röd med alkalisk kongofärgning. Hjärtmuskelcellerna är delvis destruerade (pyknotar).

förmaksflimmer och konduktionsstörningar såsom fascikelblock och AV-block av varierande grad [5]. Många av patienterna är i behov av pacemaker.

Vid undersökning med ekokardiografi ses ofta normalstora kammare med förtjockade väggar inklusive septum samt ökad ekogenitet.

Med hjälp av dopplermätningar kan man se tecken på restriktiv kardiomyopati, vilken karakteriseras av störningar i den diastoliska fyllnaden av kammaren.

Även om förändringarna som ses vid EKG och ekokardiografi inte är specifika för amyloidos bör detta misstänkas hos patienter med en kombination av hjärtsvikt, låga voltage på EKG och ökad vägg tjocklek vid ekokardiografi.

Även hjärtkateterisering kan påvisa tecken på restriktiv kardiomyopati i form av ökade fyllnadstryck i kamrarna, associerat med normal eller nästan normal systolisk funktion. På kammarkurvan vid denna undersökning ses ofta ett typiskt dip-platå-mönster. Ofta förekommer tecken på hjärtsvikt redan i vila eller efter låg belastning, t ex cykling liggande.

Kliniskt skiljer sig de olika typerna av amyloidos åt beroende på vilka organ som främst drabbas (Tabell I). Vid AL-amyloidos är vanligtvis hjärta, tunga, mag-tarmkanal och hud mer extensivt engagerade jämfört med vid AA- och transtyrelinamyloidos.

Makroglossi t ex är vanligt vid AL-amyloidos, men förekommer inte alls vid AA- eller transtyrelinamyloidos [2]. Ett annat fynd som är vanligt vid AL-amyloidos är ekkymoser, framför allt periorbitalt.

Patienter med AA-amyloidos får i huvudsak symtom från njurarna i form av njurinsufficiens och proteinuri, vilket även är vanligt vid AL-amyloidos. Hepatomegali är vanligast vid AL-amyloidos men förekommer även vid AA-amyloidos. I de fall där hjärtengagemang föreligger vid AA-amyloidos är inlagringen vanligtvis mild, uttalad hjärtsvikt är hos dessa patienter sällsynt.

Vid den familjära typen av transtyrelinamyloidos tenderar den kliniska bilden att vara densamma för varje specifik mutation. De flesta mutationer är associerade med perifer neuropati, men det finns även mutationer som enbart drabbar hjärtat med hjärtsvikt som främsta symtom [6]. Engagemang av perifera nerver ger, förutom karpaltunnelsyndrom, även symtom av autonom neuropati med t ex diarré, ortostatisk hypotension, illamående och kräkningar.

I Norrland är en viss typ av perifer neuropati kallad familjär amyloid polyneuropati (FAP) vanligt förekommande (32 mot 2 för resten av landet per 100 000 invånare). Njurengagemang är mer ovanligt vid denna form av amyloidos än vid AA- och AL-amyloidos.

II Diagnostik

Diagnosen amyloidos ställs genom infärgning av engagerad vävnad med alkalisk kongo.

Rektalbiopsi har länge varit den mest använda metoden vid systemisk amyloidos, då mag-tarmkanalen oftast är engagerad.

En annan lättåtkomlig vävnad som ofta engageras är subkutan fettväv i bukvägg. Infärgning av denna har visat sig ha en något högre specificitet jämfört med rektalbiopsi och påvisar amyloidinlagring i 80 procent av fallen och medför mycket små obehag för patienten [7]. Hos de patienter där subkutan fettbiopsi visat sig vara negativ eller där man vill veta om ett specifikt organ är engagerat kan en biopsi av det drabbade organet, t ex hjärta, njurar, lever eller nerver, ge en säker diagnos.

För att differentiera mellan AA, AL och transtyrelin kan en immunhistokemisk infärgning göras med hjälp av antikroppar mot dessa.

En ny metod för klassificering av amyloid i subkutan fettväv är ELISA, som idag används vid Akademiska sjukhuset i Uppsala [8].

Serum- och urinelektrofores bör också utföras och då i kombination med immunfixation, eftersom det monoklonala proteinet vid AL-amyloidos ibland finns i ytterligt små mängder [9].

II Prognos

Prognosen varierar beroende på typ av amyloidos samt vilka organ som är engagerade. Generellt sett har AA- och transtyrelin- en bättre prognos än AL-amyloidos. Hos patienter med AA-amyloidos är hjärtengagemang relativt ovanligt, vilket annars utgör den viktigaste markören för en dålig prognos.

Hos patienter med AL-amyloidos och hjärtengagemang är hjärtsvikt den viktigaste prognostiska faktorn. I en studie med 168 sådana patienter var medianöverlevnaden 12 månader, med en variation från 4 månader för patienter med hjärtsvikt till 50 månader för patienter med enbart perifer neuropati [10].

Dopplermätning av hjärtat har i studier visat sig användbar i prognostiskt syfte. Man kan med denna metod mäta graden av diastolisk dysfunktion, vilken varierar från lätt relaxationsstörning tidigt i sjukdomen till mer uttalad restriktivitet vid avancerad sjukdom [11].

Prognosen vid familjär transtyrelinamyloidos varierar med varje specifik mutation. Generellt sett är mutationer associerade med tidig debut (20–30 år) mer snabbt progredierande med avseende på neuropati och kardiomyopati än mutationer där sjukdomen debuterar senare i livet. Patienter med hjärtsvikt på grund av senil systemisk amyloidos har bättre prognos än patienter med AL-amyloidos, med en medianöverlevnad på 5 år jämfört med 5,4 månader [12]. Detta trots att det inte går att skilja dessa åt vare sig kliniskt, histologiskt eller med EKG eller ekokardiografi.

Nedan redovisas två av de 14 fall som studerats i arbetet. Fall 1 beskriver en patient med AL-amyloidos, fall 2 en patient med AA-amyloidos.

Fall 1 – AL-amyloidos

Det första fallet är en tidigare frisk 54-årig man som hösten 1998 hade en influensaliknande episod med efterföljande andfäddhet och bröstsmärtor vid ansträngning. Patienten sök-

Tabell I. Karakterisering av de vanligaste systemiska amyloidoserna.

Typ	Fibrillär komponent	Associerad med	Symtom
AL (primär)	Immunglobulinets lätta kedjor, κ eller λ	Plasmacellssjukdomar, t ex myelom, B-cellslymfom	Kardiomyopati, proteinuri, hepatomegali, makroglossi, ekkymoser, autonom och perifer neuropati
AA (sekundär)	Serum-amyloid A (akutfasprotein)	Inflammationssjukdomar, t ex reumatoid artrit, tuberkulos, ulcerös kolit	Proteinuri, njursvikt, hepatosplenomegali, kardiomyopati (ovanligt)
Transtyretin	Transtyretin (plasmaprotein)	Två typer: en familjär med mutation i transtyretinogenen, en senil form (senil systemisk amyloidos, SSA)	Autonom och perifer neuropati, kardiomyopati

te akut i november på grund av bröstsmärtor och fick i samband med detta hjärtstillestånd som man lyckades häva.

Patienten utreddes med bl a koronarangiografi som visade helt normala kranskärl och ekokardiografi som visade normalstora kammare och en ejektionsfraktion på 60 procent.

Han fick ytterligare ett hjärtstopp i december i anslutning till ett arbets-EKG. En permanent pacemaker sattes in på grund av varierande retledningsrubbingar.

Vidare utredning med hjärtkateterisering ingav misstanke om restriktiv högerkammare. En hjärtbiopsi som togs samtidigt påvisade riklig inlagring av amyloid. Vid serum- och urinelektrofores hittades inga monoklonala immunglobuliner vid detta tillfälle.

Patienten genomgick en hjärttransplantation i mars 1999 med glatt efterförlopp. Efter tio månader sågs dock amyloidinlagring i det nya hjärtat.

Ytterligare serum- och urinelektrofores utfördes, denna gång med immunfixation, och man fann nu en M-komponent av κ -typ, vilket även bekräftades med ELISA-metod utförd på bukfettsbiopsi.

Även immunhistokemisk infärgning påvisade AL-amyloidos av κ -typ. Benmärgsbiopsi visade ökad mängd plasma-celler, men inga tecken på osteolytiska förändringar kunde ses på skelettröntgen.

Hjärtkateterisering vid ettårskontrollen visade inga tecken på ökade fyllnadstryck trots amyloidinlagringen. Denna patient genomgår nu en autolog stamcellstransplantation.

Fall 2 – AA-amyloidos

Det andra fallet är en 59-årig kvinna som sökte på grund av matleda och viktnedgång. Hon hade haft obehandlad tuberkulos på 1950-talet, men för övrigt varit väsentligen frisk. Patientens tidigare genomgått mag-tarmutredning med bl a kolon- och ventrikelröntgen, gastroskopi och ultraljudsundersökning av buken, som alla hade varit anmärkningsfria.

Patienten drabbades av förmaksflimmer. EKG visade då vänster grenblock och hjärt-lungröntgen ett lätt allmänförstorat hjärta. Hon blev andningsmässigt allt sämre och vårdades på misstanke om lungemboli. En ekokardiografiundersökning gjordes som visade högerkammarmhypertrofi, tricuspidalis-insufficiens och perikardvätska. På misstanke om inlagringssjukdom gjordes en bukfettsbiopsi med negativt resultat. En sternalpunktion utfördes, ingen ökning av plasmaceller sågs.

Fortsatt utredning med hjärtkateterisering ett halvår senare visade förhöjda högerkammarmtryck samt en klar pulmonell hypertension. Påföljande år tillkom ytterligare epigastralgi med kräkningar och smärta vid födointag. Biopsier som togs från fettväv och hjärta påvisade nu amyloidinlagring. Patientens

försämrades och drabbades även av muskelsvaghet i båda benen samt nedsatt sensibilitet i fingrar och fötter.

Patienten dog tre år efter symtomdebut. Vid obduktion påvisades amyloid i hjärta, lever, njure, tunntarm och ventrikel, immunfärgning påvisade AA-typ.

II Behandling

Behandlingen riktar sig mot både engagerat organ och bakomliggande sjukdom.

Terapin för patienter med AA-amyloidos koncentrerar sig i huvudsak på att reducera den inflammatoriska aktiviteten. Colchicin har använts i detta syfte till patienter med bl a familjär Meditteranean fever, reumatoid artrit, ankyloserande spondylit och inflammatoriska tarmsjukdomar med gott resultat [13, 14]. Colchicin har även prövats på patienter med AL-amyloidos, men intermittent behandling med melfalan och prednisolon har visat sig ha bättre effekt [15].

Den huvudsakliga terapin vid hjärtinsufficiens på grund av amyloidinlagring är diuretika och ACE-hämmare. Vid dosering av dessa preparat får man dock ta hänsyn till patienternas ortostatismtendens. Digoxin har en tendens att binda till amyloid och bör därför ges med stor försiktighet. Systolisk dysfunktion ses sent i sjukdomsförloppet, och digoxin har ingen effekt på restriktiviteten och den minskade diastoliska fyllnaden som ses hos dessa patienter. Kalciumkanalblockerare såsom nifedipin kan förvärra hjärtvikten och bör undvikas [16].

Hos patienter med familjär transtyretinamyloidos har levertransplantation visat sig vara en effektiv behandling. De senaste åren har många levertransplantationer utförts på dessa patienter med gott resultat. I Danmark har en patient med hjärtsvikt på grund av kardiomyopati vid familjär transtyretinamyloidos genomgått både lever- och hjärttransplantation.

Stor tveksamhet finns mot att hjärttransplantera amyloidospatienter, främst på grund av den höga recidivrisken. Fle- ra centrum i världen har dock utfört hjärttransplantationer hos en liten grupp patienter. En multicenterstudie med data från sju patienter med AL-amyloidos rapporterade ett gott resultat i ett relativt kort tidsperspektiv, där ettårsöverlevnaden var 85 procent och två- samt treårsöverlevnaden var 75 procent [17]. Långtidsresultaten för dessa patienter var dock sämre med progredierande organdysfunktion sekundärt till amyloidos-sjukdomen.

En ny behandlingsmetod för patienter med AL-amyloidos är autolog stamcellstransplantation. Med denna metod har mycket goda resultat uppnåtts med en fyraårsöverlevnad på 92 procent, men då bara för en grupp patienter med mindre än två organsystem engagerade [18, 19]. Dessa studier indikerar

ANNONS

ANNONS

ANNONS

ANNONS

att autolog stamcellstransplantation kan komma att betraktas som standardterapi för alla de patienter med AL-amyloidos som uppfyller funktionskriterierna för denna behandling. Detta gäller även de patienter som genomgått en hjärtrtransplantation, där transplantationen kan ge den extra tid som behövs för att behandla grundsjukdomen [20].

*

Arbetet i sin helhet, »Systemic amyloidoses with heart involvement. Immunohistochemical, cardiac catheterization, electrocardiographic and echocardiographic findings in 14 patients with systemic amyloidosis«, kan rekvideras från Monica Ohlsson. (*monica.ohlsson@swipnet.se*)

Referenser

1. Westermark P. Classification of amyloid fibril proteins and their precursors; an ongoing discussion. *Amyloid* 1997;4:216-8.
2. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med* 1997;337:898-909.
3. Dubrey SW, Cha K, Anderson J, Chamarthi B, Reisinger J, Skinner M, et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *QJM* 1998;91:1415-7.
4. Smith TJ, Kyle RA, Lie JT. Clinical significance of histopathologic patterns of cardiac amyloidosis. *Mayo Clin Proc* 1994;59:547-55.
5. Hamer JP, Janssen S, van Rijswijk MH, Lie KI. Amyloid cardiomyopathy in systemic non-hereditary amyloidosis. Clinical, echocardiographic and electrocardiographic findings in 30 patients with AA and 24 patients with AL amyloidosis. *Eur Heart J* 1992;13:623-7.
6. Benson MD, Uemichi T. Transthyretin amyloidosis. *Amyloid International Journal of Experimental and Clinical Investigation* 1996;3:44-56.
7. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A. Amyloidosis: recognition, confirmation, prognosis and therapy. *Mayo Clin Proc* 1999;74:216-8.
8. Olsen KE, Sletten K, Westermark P. The use of subcutaneous fat tissue for amyloid typing by enzyme-linked immunosorbent assay. *Am J Clin Pathol* 1999;111:355-62.
9. Gertz MA, Kyle RA. Prognostic value of urinary protein in primary systemic amyloidosis (AL). *Am J Clin Pathol* 1990;94:313-7.
10. Kyle RA, Greipp PR, O'Fallon WM. Primary systemic amyloidosis. Multivariate analysis for prognostic factors in 168 cases. *Blood* 1986;68:220-4.
11. Klein AL, Hatle LK, Taliercio CP, Oh JK, Kyle RA, Gertz MA, et al. Prognostic significance of Doppler measures of diastolic function in cardiac amyloidosis. *Circulation* 1991;83:808-16.
12. Kyle RA, Spittell PC, Gertz MA, Li CY, Edwards WD, Olson LJ, et al. The premortem recognition of systemic senile amyloidosis with cardiac involvement. *Am J Med* 1996;101:395-400.
13. Greenstein AJ, Sachar DB, Panday AK, Dikman SH, Meyers S, Heinmann T, et al. Amyloidosis and inflammatory bowel disease. A 50-year experience with 25 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992;71:261-70.
14. Escalante A, Ehresmann GR, Quismorio FP. Regression of reactive systemic amyloidosis due to ankylosing spondylitis following the administration of colchicine. *Arthritis Rheum* 1991;34:920-2.
15. Gertz MA, Kyle RA. Amyloidosis: Prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1994;24:124-38.
16. Gertz MA, Falk RH, Skinner M, Cohen AS, Kyle RA. Worsening of congestive heart failure in amyloid heart disease treated by calcium channel-blocking agents. *Am J Cardiol* 1985;55:1646.
17. Hosenpud JD, Uretsky BF, Griffith BP, O'Connell JB, Olivari MT, Valentine HA. Successful intermediate-term outcome for patients with cardiac amyloidosis undergoing heart transplantation: Results of a multicenter survey. *J Heart Transplant* 1990;9:346-50.
18. Moreau P, LeBlond V, Bourquelot P, Facon T, Huynh A, Caillot D, et al. Prognostic factors for survival and response after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in systemic AL amyloidosis: a report on 21 patients. *Br J Haematol* 1998;101:766-9.
19. Comenzo RI, Vosburgh E, Falk RH, Sauchorawala V, Reisinger J, Dubrey S, et al. Dose-intensive melphalan with stem-cell support for the treatment of AL (amyloid light chain) amyloidosis: survival and responses in 25 patients. *Blood* 1998;91:3662-70.
20. McGregor CGA, Rodecheffer RJ, Daly RC, Kyle RA, Gertz MA, Edwards BS, et al. Heart transplantation for AL amyloidosis. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:51.

SUMMARY

Congestive heart failure in amyloidosis – a rare but treatable disease

Monica Ohlsson, Anders Oldfors, Per Hallgren

Läkartidningen 2202;99:2381-91

Cardiac amyloidosis is rare, but should be considered in the differential diagnosis of any patient with congestive heart failure who does not have evidence of ischemic heart disease. The diagnosis is more likely in patients with increased wall thickness and normal chamber size on echocardiogram, low voltage on the electrocardiogram, and evidence suggesting a multisystem disease. Amyloid proteins are varied; the most common are AA, AL and transthyretin. The clinical features differ and are largely determined by the underlying disease responsible for the amyloid infiltration and of the organs involved. The specific type of protein must be determined as the prognosis and treatment vary among the different types of amyloidoses. Systemic amyloidoses are life-threatening diseases but making an early diagnosis in connection with today's more specific treatment may modify the course of the disease.

Correspondence: Per Hallgren, Department of Cardiology, Institute of Heart and Lung Disease, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, 413 45 Göteborg, Sweden (per.hallgren@vgregation.se)