

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,  
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,  
II.sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ

---

# **Újdonságok a kardiális amyloidosis megítélésében**

**Dr. Földeák Dóra Melinda**

**PhD tézis**

**Tutor:**

**Prof. Dr. Nemes Attila PhD, DSc**

**2018**

## Közlemények

---

### Cikkek

- I. Földeák D, Nemes A, Kalapos A, Domsik P, Kormányos Á, Krenács L, Bagdi E, Borbényi Z. What should we know about cardiac amyloidosis? From clinical signs to treatment. *Orv Hetil.* 2017;158:1811-1818. **(impakt faktor: 0.349)**
- II. Nemes A, Földeák D, Domsik P, Kalapos A, Kormányos Á, Borbényi Z, Forster T. Cardiac amyloidosis associated with increased aortic stiffness. *J Clin Ultrasound.* 2018;46:183-187. **(impakt faktor: 0,906)**
- III. Nemes A, Földeák D, Domsik P, Kalapos A, Sepp R, Borbényi Z, Forster T. Different patterns of left ventricular rotational mechanics in cardiac amyloidosis – results from the three-dimensional speckle-tracking echocardiographic MAGYAR-Path study. *Quant Imaging Med Surg.* 2015;5:853-857.
- IV. Földeák D, Kormányos Á, Domsik P, Kalapos A, Piros GÁ, Ambrus N, Ajtay Z, Sepp R, Borbényi Z, Forster T, Nemes A. Left atrial dysfunction in light-chain cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy. – A comparative three-dimensional speckle-tracking echocardiographic analysis from the MAGYAR-Path study. *Rev Port Cardiol.* 2017;36:905-913. **(impakt faktor: 1.195)**
- V. Nemes A, Földeák D, Domsik P, Kalapos A, Kormányos Á, Borbényi Z, Forster T. Right atrial deformation analysis in cardiac amyloidosis – Results from the three-dimensional speckle tracking echocardiographic MAGYAR-Path study. *Arq Bras Cardiol (in press)* **(impakt faktor: 1.186)**
- VI. Nemes A, Földeák D, Kormányos Á, Domsik P, Kalapos A, Borbényi Z, Forster T. Cardiac amyloidosis associated with enlargement and functional impairment of the mitral annulus: Insights of the Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiographic MAGYAR-Path Study. *J Heart Valve Dis.* 2017;26:304-308.

## **Absztraktok**

- I. Nemes A, Domsik P, Kalapos A, Sepp R, Foldeak D, Borbenyi Z, Forster T. Different patterns of left ventricular rotational mechanics in cardiac amyloidosis - a three-dimensional speckle tracking echocardiographic study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15(Suppl.2):ii107.
- II. Nemes A, Domsik P, Kalapos A, Sepp R, Földeák D, Borbényi Z, Forster T. Different patterns of left atrial dysfunction in cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy as assessed by three-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16(Suppl.2):ii225.
- III. Nemes A, Foldeak D, Domsik P, Kalapos A, Borbenyi Z, Sepp R, Forster T. Mitral annular morphology and function in cardiac amyloidosis as assessed by three-dimensional speckle tracking echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17(Suppl.2):ii113.
- IV. Nemes A, Foldeak D, Domsik P, Kalapos A, Kormanyos A, Borbenyi Z, Forster T. Aortic stiffness is increased in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18(Suppl.3):ii132-133.
- V. Nemes A, Foldeak D, Domsik P, Kalapos A, Kormanyos A, Borbenyi Z, Forster T. Right atrial volumetric and strain analysis in light-chain (AL) cardiac amyloidosis - a three-dimensional speckle-tracking echocardiographic study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18(Suppl.3):ii185.

A szisztémás amyloidosis egy ritka betegség, amelyet fehérje fragmentumok (amyloid) extracelluláris lerakódása okoz. A folyamat következményeként az érintett szövet károsodása jön létre, változatos klinikai tüneteket eredményezve. A diagnózis felállításához az érintett szervből vagy a subcutisból vett biopszia szükséges. A szövettani vizsgálat során Kongó-vörös festést alkalmaznak, és polarizált fény alatt jellegzetes almazöld fény mutatja az amyloid lerakódást. Az amyloidosisnak számos formája van, a leggyakoribb a szerzett monoklonális immunglobulin könnyűlánc amyloidosis (AL típus), emellett ismert genetikai eredetű forma (transthyretin mutáció, TTR amyloidosis), valamint számos egyéb ritka forma. Ismert néhány klinikai tünet és más kórkép, amely felhívhatja a figyelmet az amyloidosis fennállására, pl. a nephrosis szindróma, macroglossia, tüdőbetegség, 'carpal tunnel' szindróma, vérzés, valamint a cachexia. A szívérintettség pontos előfordulási aránya nem ismert. A szív érintettsége esetén gyakori tünet a syncope és a szívelégtelenség. AL-amyloidosis esetén a csontvelőben klonális plasmasejtek találhatóak változó mértékben, ilyenkor 50% valószínűséggel érintett a szív. A könnyűlánc típusa esetén lehet kappa vagy lambda pozitív betegségről beszélni. Lambda pozitivitás esetén gyakoribb a szív érintettségének előfordulása.

A diagnózis szempontjából segítségünkre lehet a kardiális biomarkerek vizsgálata (N-terminális pro-B nátriuretikus peptid, kardiális Troponin T). Ezek eredménye mind a diagnózis felállításakor, mind a betegség követése során jól korrelál a túléléssel, és a kezelésre reagálással. Az elektrokardiogram felvetheti a szívérintettség lehetőségét, jellegzetes eltérés a 'low voltage', mellkasi elvezetésekben a csökkent R hullám redukció, valamint ingerületvezetési zavarok is előfordulhatnak. Képzővizsgálatként a szív mágneses rezonanciás vizsgálata az ajánlott vizsgálómódszer, amelynek során a globális subendokardiális késői gadolinium halmozás igen jellegzetes. Mivel a tünetek nem specifikusak, ezért a diagnózis sokszor késleltetett. Minél később igazolódik a betegség, annál rosszabb a prognózis. A szívultrahang vizsgálat egy non-invazív vizsgálómódszer, manapság egy rutin képzővizsgálati eljárás, mely kardiális amyloidosis esetén jellegzetes eltéréseket igazolhat. A diagnózis alappillére a pitvari dilatáció és a kamrai, valvuláris és septális megvastagodás. A diasztolés funkciózavar korai jel lehet. A három-dimenziós speckle tracking szívultrahang vizsgálat egy új módszer a falmozgások kvantitatív jellemzésére strain analízis segítségével. A betegség prognózisát a szervi, illetve szöveti károsodás mértéke határozza meg. A túlélés szempontjából meghatározó tényezők között szerepel a rossz általános állapot, a súlyos posturális hypotonia, a szívelégtelenség New York Heart Association szerinti III-IV. stádiuma, valamint az alacsony szisztolés vérnyomásérték.

Jelen dolgozatban számos kérdésre kerestünk választ:

- Igazolható-e kardiális amyloidosis fennállása esetén eltérés a felszálló aorta elasztikus tulajdonságaiban?
- Milyen eltérések igazolhatók a bal kamra rotációs mechanikájában?
- Milyen különbségek igazolhatók a bal pitvar morfológiájában és funkciójában kardiális amyloidosis és hypertrophiás cardiomyopathia (HCM) között?
- Milyen morfológiai és funkcionális tulajdonságok jellemzik a jobb pitvart kardiális amyloidosisban?
- Mi jellemzi a mitrális annulus méretét és funkcióját kardiális amyloidosisban?

A betegek a II. számú Belgyógyászati Klinika és Kardiológia Központ Hematológiai, illetve Kardiológiai osztályáról kerültek be a vizsgálatba. A diagnózis igazolására minden esetben szövettani mintavétel és rutin echokardiográfiás vizsgálat történt. A betegek többségénél AL amyloidosis igazolódott, két beteg esetén TTR típus. A szövettani mintavétel helye a myocardium, vese, gasztrointesztinális rendszer, szubkután zsírszövet, csontvelő, illetve nyálmirigy volt. A társbetegségek, illetve a lényeges laboratóriumi eredmények is feldolgozásra kerültek. Valamennyi esetben két-dimenziós Doppler szívultrahang vizsgálat, szöveti Doppler ultrahang, és három-dimenziós speckle-tracking vizsgálat történt. A statisztikai analízis esetén a  $p < 0.05$  értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak, MedCalc software segítségével számoltunk.

Vizsgálataink eredményeként az alábbiakat találtuk:

Az aorta elasztikus tulajdonságainak vizsgálata során 19 kardiális amyloidosisos beteget vizsgáltunk, az eredményeiket 20 egészséges ember adataival vetettük össze. Összehasonlítva a kapott értékeket, szignifikánsan csökkent aorta strain és emelkedett aorta stiffness index volt igazolható kardiális amyloidosis fennállása eseté a korban, nemben és rizikó faktorok meglétében egyeztetett kontrollokhöz hasonlítva.

A bal kamra vizsgálata esetén tíz kardiális amyloidosisos beteg adatait elemeztük. A bal kamrai rotációs mechanika szignifikáns eltéréseit találtuk kardiális amyloidosis fennállása esetén. Tíz betegből hat esetben „merev test rotáció” jelenséget találtuk. Egészségesekben a bal kamra csavarodik, mely annak bázisának az óramutató járásával megegyező és a szívcsúcsnak az óramutató járásával ellentétes rotációjának eredményeként jön létre. Merevtest rotáció esetén ez a bal kamrai csavarodás hiányzik. Egy betegnél normál irányú és mértékű rotációs

mechanika, két betegnél hyperrotációs, míg további egy betegnél hyperrotációs mechanizmus volt detektálható.

A bal pitvari tulajdonságokat 17 AL amyloidosisos beteg esetében vizsgáltuk, az eredményeket 20 HCM-es beteg eredményeivel vetettük össze. Eredményeink alapján a bal pitvari diszfunkció különböző mintázatai voltak igazolhatók: míg csökkent szisztolés bal pitvari rezervoár funkció volt detektálható mindkét betegcsoportban, addig csak kardiális amyloidosis fennállása esetén volt jellemző a bal pitvari aktív kontrakciós fázis károsodása. Ezek az eredmények részben a két betegség eltérő pathomechanizmusával magyarázhatóak: míg a HCM egy szívizombetegség, addig AL amyloidosis esetén amyloid depozitumok lerakódása észlelhető az izomszövetben.

A jobb pitvar működésével kapcsolatban 16 AL kardiális amyloidosisos betegünk esetén gyűjtöttünk adatokat, melyeket 15 egészséges ember eredményeivel vetettük össze. Az emelkedett jobb pitvari térfogatok mellett csökkent ürülési frakcióértékeket és csúcs area strain találtunk, mely a jobb pitvari rezervoár és aktív kontrakció károsodására utalhat. Az eredményeinket teoretikusan részben a pitvari fal amyloidosisos infiltrációja okozhatja, de más okok sem zárhatók ki.

A mitrális annulussal kapcsolatban 17 beteget vizsgáltunk, 26 egészséges ember eredményeivel vetettük össze a kapott adatokat. Mitrális annulus kitágulása és funkcionális károsodása volt megfigyelhető a kardiális amyloidosis csoportban.

A fent említett eredmények a betegség lefolyásának megértésében nagyban segíthetnek. Mivel a mortalitást és a beteg életminőségét elsősorban a szívérintettség határozza meg, így a szívkárosodás mechanizmusának és a károsodás mértékének ismerete elengedhetetlen. A kezelés alapját nem pusztán a hematológiai alapbetegség terápiája, hanem a szívelégtelenség kórszerű gyógyszeres kezelése is jelenti.

## Köszönetnyilvánítás

---

A PhD tézisben szereplő közlemények alapját képező tudományos vizsgálatok a Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, II. számú Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központjában történtek.

Először is szeretnék köszönetet mondani Prof. Dr. Nemes Attilának, témavezetőmnek azért a folyamatos szakmai és tudományos támogatásért, melyet a tézis és a közlemények elkészítésében nyújtott. A támogatása nélkül ez a dolgozat nem jött volna létre.

Szeretnék köszönetet mondani Prof. Dr. Borbényi Zitának, a mentoromnak, a II. számú Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ Hematológiai osztály vezetőjének a munkámhoz nyújtott segítségéért, tanácsaival segítette a dolgozat megírását.

Szeretnék köszönetet mondani Prof. Dr. Forster Tamásnak, a II. számú Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ igazgatójának a munkámhoz nyújtott támogatásáért.

Szeretnék továbbá köszönetet mondani valamennyi társ szerzőnek, külön köszönettel tartozom barátaimnak Dr. Domsik Péternek, Dr. Kalapos Anitának és Dr. Kohári Máriának.

Végül köszönetet mondok valamennyi kollégának, asszisztensnek, nővérnek és az intézet valamennyi munkatársának.

Nem utolsósorban szeretném a hálámat kifejezni a családomnak, a mindennapi szeretetükért és a folyamatos támogatásért és azért, mindig hittek és hisznek bennem.

**Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,  
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,  
II.számú Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ**  
igazgató : **Prof. dr. Forster Tamás**  
6725 Szeged, Semmelweis utca 8.  
telefon: (62)-545-220, 545-819,  
fax: (62)-544-915, 545-801

Szeged, 2018. április 19.

## **Társszerzői nyilatkozat**

Prof. Dr. Nemes Attila igazolom, hogy Dr. Földeák Dóra Melinda „Advances in the assessment of cardiac amyloidosis” című PhD tézisében szereplő alábbi közlemények tudományos anyagának elkészítésében, a vizsgálatok lefolytatásában, a tudományos adatgyűjtésben és az adatok feldolgozásában, a statisztikai elemzésekben és a közlésre bocsátásban Dr. Földeák Dóra Melinda aktívan és önállóan vett részt:

- Földeák D, Nemes A, Kalapos A, Domsik P, Kormányos Á, Krenács L, Bagdi E, Borbényi Z. What should we know about cardiac amyloidosis? From clinical signs to treatment. *Orv Hetil.* 2017;158:1811-1818.
- Nemes A, Földeák D, Domsik P, Kalapos A, Kormányos Á, Borbényi Z, Forster T. Cardiac amyloidosis associated with increased aortic stiffness. *J Clin Ultrasound.* (in press)
- Nemes A, Földeák D, Domsik P, Kalapos A, Sepp R, Borbényi Z, Forster T. Different patterns of left ventricular rotational mechanics in cardiac amyloidosis – results from the three-dimensional speckle-tracking echocardiographic MAGYAR-Path study. *Quant Imaging Med Surg.* 2015;5:853-857.
- Földeák D, Kormányos Á, Domsik P, Kalapos A, Piros GÁ, Ambrus N, Ajtay Z, Sepp R, Borbényi Z, Forster T, Nemes A. Left atrial dysfunction in light-chain cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy. – A comparative three-dimensional speckle-tracking echocardiographic analysis from the MAGYAR-Path study. *Rev Port Cardiol.* 2017;36:905-913.
- Nemes A, Földeák D, Kormányos Á, Domsik P, Kalapos A, Borbényi Z, Forster T. Cardiac amyloidosis associated with enlargement and functional impairment of the mitral annulus: Insights of the Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiographic MAGYAR-Path Study. *J Heart Valve Dis.* 2017;26:304-308.
- Attila Nemes, Dóra Földeák, Péter Domsik, Anita Kalapos, Árpád Kormányos, Zita Borbényi, Tamás Forster. Right atrial deformation analysis in cardiac amyloidosis – Results from the three-dimensional speckle tracking echocardiographic MAGYAR-Path study. *Arq. Bras. de Cardiologia.* elfogadva.

Igazolom továbbá, hogy a fent megjelölt cikkek kizárólag ennek a PhD tézisnek a részét képezik.

Prof. Dr. Nemes Attila PhD, DSc, FESC  
egyetemi tanár