

ŤAŽKÉ SRDCOVÉ ZLYHÁVANIE AKO PREJAV NESKOREJ ANTRACYKLÍNOVEJ KARDIOTOXICITY – KAZUISTIKA.

SEVERE HEART FAILURE IN CONSEQUENCE OF LATE ANTHRACYCLINE-INDUCED CARDIOTOXICITY – CASE REPORT.

URBANOVÁ DAGMAR¹, BUBANSKÁ EVA², HREBÍK MARIÁN³, MLADOSIEVIČOVÁ BEATA¹

¹ÚSTAV PATOLOGICKEJ FYZIOLOGIE, ODDELENIE KLINICKEJ PATOFYZIOLOGIE, LEKÁRSKA FAKULTA UK, SASINKOVA 4, 811 08 BRATISLAVA, SLOVENSKÁ REPUBLIKA,

²KLINIKA PEDIATRICKEJ ONKOLÓGIE A HEMATOLÓGIE SZU, DETSKÁ FAKULTNÁ NEMOCNICA S POLIKLINIKOU BANSKÁ BYSTRICA, NÁM. L. SVOBODU 4, 974 09 BANSKÁ BYSTRICA, SLOVENSKÁ REPUBLIKA,

³DETSKÉ KARDIOCENTRUM, LIMBOVA 1, 833 01 BRATISLAVA, SLOVENSKÁ REPUBLIKA

Súhrn

Úvod: Antracyklíny sú známe kardiotoxické chemoterapeutiká. U onkologických pacientov antracyklínová liečba predstavuje v dlhodobom horizonte zvýšené riziko vzniku nežiadúcich kardiovaskulárnych ochorení. **Opis prípadu:** V kazuistike prezentujeme prípad mladého pacienta so závažným srdcovým zlyhávaním, ktorý v detskom veku podstúpil liečbu akútnej myeloidnej leukémie chemoterapiou obsahujúcou antracyklíny. Desiat rokov po ukončení liečby sa u pacienta vyvinul obraz dilatačnej kardiomyopatie s ťažkou systolickou dysfunkciou ľavej komory. Sedemnáť rokov po ukončení cytostatickej terapie pacient podstúpil transplantáciu srdca ako ultimum refugium. **Záver:** Neskoré kardiologické komplikácie sa môžu stať závažným terapeutickým problémom. Transplantácia srdca je v tomto prípade jedinou vysokoefektívnou metódou inak infaustných foriem srdcového zlyhávania.

Kľúčové slová: antracyklíny, kardiotoxicita, kardiomyopatia, transplantácia srdca.

Summary

Backgrounds: Anthracyclines are known cardiotoxic agents. Anthracycline therapy increases the risk of long-term cardiac adverse effects in oncology patients. **Case report:** We report the case of a young male patient with severe congestive heart failure. The patient was treated for childhood acute myeloid leukemia by chemotherapy containing anthracyclines. Manifest dilated cardiomyopathy was developing ten years after the termination of chemotherapy with symptoms of left ventricular heart failure. Seventeen years following the end of cytostatic therapy the patient underwent heart transplantation as ultimum refugium. **Conclusions:** Late cardiac complications may become a serious therapeutic problem. In such cases, the heart transplantation seems to be the only effective approach otherwise terminal forms of the heart failure.

Key words: anthracyclines, cardiotoxicity, cardiomyopathy, heart transplantation.

Úvod

Onkologickí pacienti sú často liečení potenciálne kardiotoxickou liečbou. Akútne, chronické a neskoré kardiovaskulárne komplikácie môžu znižovať dĺžku a kvalitu ich života. Zvlášť závažným problémom je neskorá, potenciálne fatálna kardiotoxicita. Najväčšia pozornosť sa sústreďuje na kardiotoxicitu antracyklínov (doxorubicínu, daunorubicínu, epirubicínu, idarubicínu) a rádioterapiu na oblasť srdca (1, 2). Nepriaznivé následky vznikajú aj po transplantácii kostnej drene a periférnych krvotvorných kmeňových buniek, najmä v súvislosti s použitím vysokodávkovej cytostatickej liečby kombinovanej s celotelovým ožiarением v rámci prípravného režimu (1, 3). Subklinické kardiologické abnormality sa vyskytujú u viac ako 50% pacientov sledovaných 5-10 rokov po antracyklínovej liečbe (4). U polovice z nich sa pozoruje progresia do klinickej formy kardiotoxicity. Najčastejšie sa manifestuje ako srdcová arytmia, dilatačná alebo re-

štrikčná kardiomyopatia so srdcovým zlyhávaním. Príznaky vznikajú často nečakane, niekoľko rokov po ukončení chemoterapie (4).

Neskoré kardiologické komplikácie sa môžu stať závažným terapeutickým problémom, vyžadujúcim si ojedinele až transplantáciu srdca. Incidencia týchto komplikácií narastá v závislosti od kumulatívnej dávky cytostatík, s dĺžkou života po liečbe. Rizikom je aj podávanie potenciálnej kardiotoxikkej liečby vo veku < 5 rokov (1).

Opis prípadu

Ide o prípad pacienta so závažným srdcovým zlyhávaním, na podklade dilatačnej kardiomyopatie (DKMP) toxikkej etiológie. Pacient bol liečený v detskom veku na akútnu myeloidnú leukémiu (AML – M5 FAB) antracyklínovými cytostatikami. V **septembri 1988**, t.j. vo veku 4 roky, bola u neho zahájená chemoterapia, podľa protokolu RT 1586. Kompletná remisia (KR) bola dosiahnutá o mesiac. Pa-

cient ukončil udržiavaciu liečbu vo **februári 1990**. V rámci protokolu RT 1586 mal podaný daunorubicín v celkovej kumulatívnej dávke 375 mg/m².

V **marci 1990** bola u pacienta diagnostikovaná progresia ochorenia do obrazu parciálnej remisie. Po konzultácii s pracoviskom pre transplantácie kostnej drene (TKD) u detí v Prahe – Motole, bola u pacienta indikovaná alogénna TKD v prípade, že bude mať HLA identického súrodenca. Druhú KR sa podarilo navodiť intenzívnou vysokodávkovanou chemoterapiou, kombináciou HAM (vysokodávkovaný cytozín–arabinozid + mitoxantron). KR dosiahol po prvom cykle uvedenej kombinácie v **máji 1990**.

V ďalšom období mal pacient remisiu udržiavanú kombináciou HAM. Druhý cyklus chemoterapie mu bol aplikovaný v plnej dávke. Vzhľadom na kardiologický nález z **júla 1990** svedčiaci pre možnú polievkovú kardiomyopatiu, tretí cyklus chemoterapie bol podaný len s polovičnou dávkou mitoxantrónu a následne v ďalších cykloch bolo podávanie antracyklínov kontraindikované. Celková kumulatívna dávka mitoxantrónu v rámci kombinácie HAM bola 99,5 mg/m².

Vo **februári 1991** bola u pacienta realizovaná alogénna transplantácia kostnej drene od HLA identického brata. Následne po TKD bol zistený chimérizmus krvných skupín (AB/A Rh negat.). Z hematologického hľadiska nejaví pacient v doterajšom sledovaní znaky recidívy základného ochorenia.

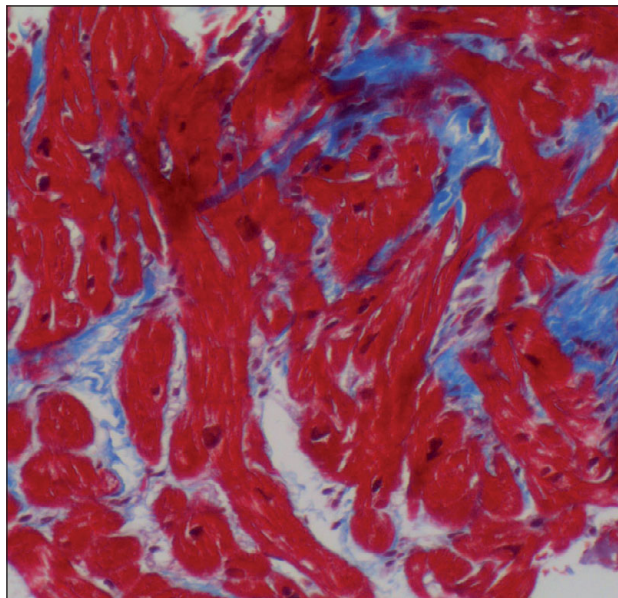
V rámci základnej diagnózy AML bol pacient sledovaný v kardiologickej ambulancii **od roku 1988**. Prvé kardiologické vyšetrenie, vrátane echokardiografického nezistilo žiadnu poruchu funkcie a morfológie srdca. Na možnú kardiotoxickú kardiolog prvý krát upozornil v **júli 1990** počas liečebnej kúry HAM. Na EKG boli prítomné nešpecifické zmeny v zmysle plochšej repolarizácie. Funkcia myokardu bola nezmenená. Stav bol uzavretý ako možná polievková kardiomyopatia. Pacientovi bola indikovaná kardiotonická liečba.

V období **rokov 1991 – 2000** intermitentne pretrvávajú nešpecifické zmeny EKG v oblasti v repolarizácie. Echokardiografické informácie o funkčnom stave myokardu z tohto obdobia nemáme k dispozícii. Vo **februári 1999** pri poslednej kontrole u kardiológa pred srdcovým zlyhaním, bol stav pacienta hodnotený ako normálny, veku primeraný kardiologický nález. Až do obdobia zlyhania srdca bol pacient bezpríznakový.

Desať rokov po liečbe leukémie (v **októbri 2000**), po protrahovanej infekcii charakteru virózy, dochádza u pacienta k rozvoju dýchavice a edémov dolných končatín. Pri kardiologickom vyšetrení sa zistila ťažká porucha systolickej funkcie ľavej komory (LK) s ejekčnou frakciou (EF) 12%, insuficienciou všetkých chlopní, výraznou kardiomegáliou, hepatomegáliou, venostázou v splachnickej oblasti. Na základe klinického a echokardiografického obrazu sa stav pacienta počas hospitalizácie hodnotil ako kardiálna dekompenzácia v dôsledku akútnej myokardiálnej v.s. vírusového pôvodu. Po medikamentóznej liečbe došlo postupne u pacienta k zlepšeniu systolickej funkcie srdca. Podľa echokardiografického vyšetrenia EF vzrástla na 40-50%, bola prítomná dilatácia LK. Pri ambulantnom

monitorovaní EKG boli zachytené nepretrvávajúce behy komorovej tachykardie, epizódy predsieňového flutteru s pomalou odpoveďou komôr.

V **roku 2003** bola u pacienta vykonaná endomyokardiálna biopsia (EMB). Histologické vyšetrenie zistilo hypertrofiu kardiomyocytov, miernu difúznú fibrózu, fokálne jazvy, prítomnosť histiocytov, lymfocytov, ojedinele leukocytov. Tieto zmeny boli posudzované ako nešpecifické abnormality myokardu, kompatibilné s diagnózou DKMP s účasťou toxického zložky (obrázok č. 1).

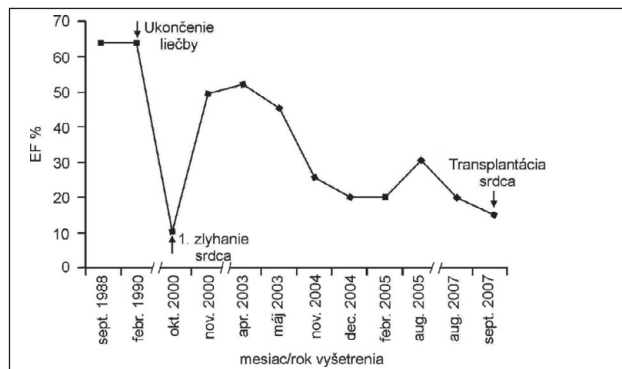


Obrázok 1. Štrukturálne zmeny v myokarde (biopsia).

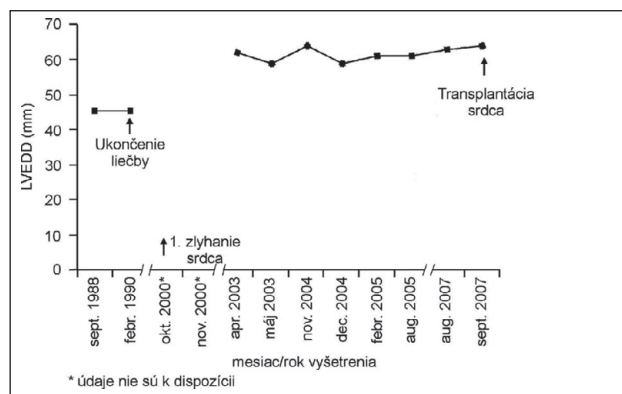
Do roku 2004 pretrvávala dobrá funkcia LK bez klinických prejavov zlyhávania srdca. V **rokoch 2004 – 2005** došlo k postupnej progresii srdcového zlyhávania. Pacient nebol schopný zvládať bežnú dennú aktivitu. Echokardiograficky sa zistila difúzna hypokinéza a dilatácia všetkých dutín, ťažká systolická dysfunkcia LK s EF 20%, postupné zväčšovanie LK až na 61 mm. Na základe anamnézy, charakteru protinádorovej liečby, klinického priebehu srdcového zlyhávania, echokardiografického a mikroskopického obrazu pacient bol zaradený na zoznam čakaťel'ov na transplantáciu srdca (HTx).

V **auguste 2005** nastalo prechodné zlepšenie pacientovho celkového stavu (v bežnom živote sa necítil limitovaný, ústup dýchavice). So zlepšením funkčného stavu korelovalo aj zlepšenie systolickej funkcie LK s EF 31%. Naďalej pretrvávala difúzna hypokinéza a dilatácia všetkých srdcových dutín.

Od **apríla 2007** dochádza u pacienta k významnej progresii srdcového zlyhávania. Pociťoval dyspnoe už pri minimálnej námahe - rozprávání, schudol. V klinickom obraze bola prítomná periférna cyanóza, hepatomegália, zvýšená náplň jugulárnych vén. Sedemnásť rokov po ukončení protinádorovej liečby bola v **septembri 2007** u pacienta uskutočnená ortotopická bikaválna transplantácia srdca (HTx). Vývoj parametrov EF a konovo-diastolického rozmeru LK (LVEDD) do obdobia transplantácie srdca znázorňuje obrázok č. 2 a 3.



Obrázok 2. Hodnoty EF (%) do obdobia transplantácie srdca.



Obrázok 3. Hodnoty LVEDD (mm) do obdobia transplantácie srdca.

Diskusia

V predkladanej kazuistike sa jedná o pacienta, ktorý bol ako 4-ročný liečený antracyklínovou chemoterapiou pre AML. Z hľadiska kardiotoxicity je pacienta nutné považovať za rizikového najmä pre nízky vek v čase zahájenia liečby, vysokú kumulatívnu dávku antracyklínov s následnou TKD. K progresii stavu dochádzalo postupne v čase od ukončenia liečby. Po desiatich rokoch od ukončenia chemoterapie dochádza k rozvoju príznakov srdcového zlyhávania. Sedemnásť rokov po liečbe pacient podstúpil transplantáciu srdca. V súčasnosti má 24 rokov, jeho stav je stabilizovaný.

Už začiatkom 90. rokov boli publikované prvé údaje o tom, že u dlhodobo prežívajúcich detských onkologických pacientov sa môže vyvinúť ireverzibilné, často progresujúce poškodenie srdca (5). Odvtedy bol zaznamenaný nárast prípadov detí po protinádorovej liečbe s neskorými kardiologickými dôsledkami (2).

V rámci kardiotoxicity v centre pozornosti sa nachádzajú najmä na antracyklínové cytostatiká. V patogenéze akútnej toxicity zohráva dôležitú úlohu poškodenie myocytov vplyvom oxidačného stresu (2). Abnormality jednotlivých bunkových štruktúr vedú k nedostatočnej produkcii energie, k intracelulárnej dysbalancii kalcia, k poruche homeostázy železa a ďalším zmenám. Produkcia reaktívnych metabolitov kyslíka môže pokračovať aj po ukončení podávania antracyklínov. Vznik radikálov môže viesť k uvoľňovaniu cytochrómu c z mitochondrií, a následne indukovať proces apoptózy buniek v srdci (1).

Pri vzniku neskorkej kardiotoxicity sa uplatňujú najmä účinky toxických metabolitov antracyklínov (doxorubicinolu), ako aj zásah do homeostázy železa v organizme. Neskorá kardiotoxicita vzniká najčastejšie na podklade progresie subklinických kardiologických abnormalít indukovaných v čase liečby, ktoré môžu vyústiť až do zániku myocytov (nekrózou alebo apoptózou) s následnou tvorbou fibrózy v myokarde (1).

Pacienti, u ktorých sa objavila akútna forma kardiotoxicity, majú vyššie riziko neskorých kardiovaskulárnych komplikácií (6). U nášho pacienta dochádza k prvým abnormalitám, vo forme nešpecifických zmien na EKG, už v čase ukončenia chemoterapie, čo môže upozorňovať na včasné alterácie myokardu.

Ďalším rizikovým faktorom je nízky vek pacienta v čase liečby. Pôsobenie antracyklínov vo vyvíjajúcom sa organizme nepriaznivo vplyva nielen na rastový potenciál srdca, ale aj na jeho kompenzačné schopnosti (6).

Vzhľadom k progresii základného ochorenia bola u pacienta indikovaná alogénna TKD. Poškodenie srdca v rámci procesu transplantácie kostnej drene a periférnych kmeňových krvotvorných buniek môže byť spôsobené viacerými mechanizmami (1, 3). Predisponujúcim faktorom môže byť predchádzajúca expozícia kardiotoxickými cytostatikami, najmä antracyklínmi a cyklofosfamidom, preťaženie organizmu železom pri opakovaných transfúziách. V rámci prípravného režimu pred TKD sa uplatňuje nežiadúci kardiotoxický účinok vysokodávkovej chemoterapie v kombinácii s celotelovým ožiarением zasahujúcim aj oblasť srdca. Po TKD častou komplikáciou je infekcia alebo sepsa, ktoré môžu byť zdrojom fokálnych alebo difúzných lézií vrátane myokardu. Vzhľadom k tomu že v dostupnej dokumentácii neboli k dispozícii informácie o priebehu TKD, potenciálne každý z uvedených mechanizmov mohol pôsobiť pri rozvoji poškodenia srdca u daného pacienta.

Desať rokov od ukončenia onkologickej liečby, sa u pacienta vyskytla protrahovaná infekcia vírusového charakteru. Následne po jej prekonaní, dochádza v klinickom obraze k vzniku príznakov akútnej kardiálnej dekompenzácie. V rámci desaťročného obdobia od ukončenia protinádorovej liečby, sú k dispozícii len nešpecifické elektrokardiografické nálezy. Vzhľadom k nedostatku relevantných údajov (najmä echokardiografických) o funkčnom stave myokardu z daného obdobia je na mieste špekulovať nad potenciálnymi patomechanizmami, ktorými protrahovaná vírusová infekcia v predchorobí mohla akcelerovať rozvoj akútnej kardiálnej dekompenzácie. Priamočiarnejším vysvetlením by bola akútna vírusová myokarditída, ako sa uvádza v správe z r.2000, pre ktorú však neexistujú jednoznačné dôkazy, predovšetkým pozitívny biopsický nálež. EMB bola realizovaná až s odstupom 3 rokov po zhoršení stavu a dostupnými metodikami nedokázala známkou prekonaného alebo chronicky prebiehajúceho vírusového postihnutia myokardu. Nešpecifické nálezy v EMB svedčili skôr pre diagnózu toxickej DKMP. Protrahovaná vírusová infekcia tak mohla predstavovať príliš veľkú záťažovú situáciu pre toxicky alterovaný myokard. Dá sa preto konštatovať, že neskoré kardiotoxické poškodenie myokardu sa uplatňovalo aj napriek tomu, že neboli prítomné

klinické príznaky srdcového zlyhávania. Či by pravidelné echokardiografické vyšetrenia a skorá liečba srdcového zlyhávania v asymptomatickom období predišli akútnemu zhoršeniu, ostáva nezodpovedané.

S ohľadom na charakter protinádorovej liečby základného ochorenia, výsledkov EMB a vývoja kardiomyopatie sa ako etiológia dysfunkcie myokardu u daného pacienta predpokladá neskorá antracyklínová toxicita. Progresia poškodenia srdca po protinádorovej liečbe si následne vyžiadala potrebu transplantácie srdca.

Transplantácia srdca predstavuje jedinú reálnu a konečnú liečebnú metódou terminálneho zlyhania srdca vo vybranej, presne definovanej skupine pacientov (7). V skupine pacientov s malígnym ochorením tento prístup je realizovateľný len u pacientov s dlhodobo dobrou onkologickou prognózou (6).

Prípady onkologických pacientov s ťažkou formou poškodenia srdca vyžadujúcim si HTx nie sú v literatúre početné. Prvé práce popisujúce liečbu srdcového zlyhávania vplyvom doxorubicínovej chemoterapie pomocou HTx sú známe z konca 80-tych rokov (8). V transplantáčnom centre v Pittsburgu bolo v rokoch 1980 – 1990 uskutočnených 475 HTx, z toho 11 (2,3%) u onkologických pacientov. V šiestich prípadoch (1,2%) sa jednalo o doxorubicínovú kardiotoxicitu (6). Autori Steinherzová a spol., a neskôr aj ďalší, opísali prípady pacientov liečených kar-

dioxickými cytostatikami, u ktorých sa vyvinula neskorá kardiotoxicita so závažnou klinickou manifestáciou (9). Ťažká kardiálna dekompenzácia následne viedla k transplantácii srdca.

Podobný klinický priebeh ochorenia a terapeutický postup ako predkladaná kazuistika, bol publikovaný v roku 1994 (10). 26-ročný pacient s diagnózou AML bol liečený chemoterapiou a následne TKD od HLA identického súrodenca. DKMP sa vyvinula 9 mesiacov po TKD. Progresia klinického stavu do štádia terminálneho zlyhania srdca si vyžiadala HTx.

Dlhodobá prognóza u pacientov so symptomatickým zlyhaním srdca po antracyklínovej liečbe je zlá. Neskoré kardiologické komplikácie sa môžu stať závažným terapeutickým problémom. Transplantácia srdca je v tomto prípade jedinou vysokoefektívnou metódou inak infaustných foriem srdcového zlyhávania.

Podakovanie:

Za spoluprácu pri príprave rukopisu ďakujeme doc. MUDr. Eve Gonçalvesovej, CSc., primárke Oddelenia transplantácie a zlyhávania srdca, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, Bratislava. Za prípravu obrázkov bioptického materiálu ďakujeme MUDr. Petrovi Martanovičovi, primárovi Oddelenia patologickej anatómie, FNŠP sv. Cyrila a Metoda, Bratislava.

Literatúra

1. Mladosievičová B, Foltinová A, Kapellerová A, et al. Súhrnný pohľad na vybrané neskoré následky po liečbe nádorov v detstve. In: Mladosievičová B, Kaiserová E, Foltinová A. Možné neskoré následky protinádorovej liečby v detstve, 1.vyd. Bratislava, SAP; 2007. s. 105-146.
2. Simbre VC, Duffy SA, Dadlani GH, et al. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: implications for children. Paediatr Drugs 2005;7(3):187-202.
3. Snowden JA, Hill GR, Hunt P, Carnoutsos S, et al. Assessment of cardiotoxicity during haemopoietic stem cell transplantation with plasma brain natriuretic peptide. Bone Marrow Transplant 2000;26(3):309-13.
4. Nysom K, Colan SD, Lipshultz SE. Late cardiotoxicity following anthracycline therapy for childhood cancer. Progress Pediatr Cardiol 1998;8:121-38.
5. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, et al. Late cardiac effects of

- doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. N Engl J Med 1991;324(12):808-15.
6. Elbl L, Hrstková H. Kardiotoxicita antracyklinu. In: Elbl L. Poškodení srdce protinádorovou léčbou, 1.vyd. Praha, Grada; 2002. s. 19-85.
7. Fabián J, Gonçalvesová E, Štefánková I. Transplantácia srdca. Príjemca, Výber, indikácie a kontraindikácie. In: Fabián J, Gonçalvesová E, Štefánková I. Zlyhávania a transplantácia srdca, 1.vyd. Bratislava, Herba; 2007, s. 162-4.
8. Grady KL, Jassak PF, Varricchio CG. Cardiac transplantation for doxorubicin cardiotoxicity. Prog Cardiovasc Nurs 1987;2:66-70.
9. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan C. Cardiac failure and dysrhythmias 6-19 years after anthracycline therapy: a series of 15 patients. Med Pediatr Oncol 1995;24(6):352-61.
10. Ramrakha PS, Marks DI, O'Brien SG, et al. Orthotopic cardiac transplantation for dilated cardiomyopathy after allogeneic bone marrow transplantation. Clin Transplant 1994;8:23-6.

Korespondenční adresa:

MUDr. Dagmar Urbanová
Ústav patologickej fyziológie, Oddelenie klinickej patofyziológie,
Lekárska fakulta UK, Sasinkova 4, 811 08 Bratislava, Slovenská republika
Telefón: 00421-2-59357 272,
e-mail: dagmar.urbanova@fmed.uniba.sk

Došlo / Submitted: 26. 10. 2008

Prijato / Accepted: 20. 11. 2008

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.