

# Dilatatív cardiomyopathia immunadszorpció kezelésére

*Az első magyarországi eset kapcsán*

Soltész Pál dr.<sup>1</sup> ■ Vass Melinda dr.<sup>1</sup> ■ Diószegi Ágnes dr.<sup>1</sup>  
Mányiné Siket Ivetta<sup>4</sup> ■ Garai Ildikó dr.<sup>3</sup> ■ Kun Csaba dr.<sup>2</sup>  
Bene Orsolya dr.<sup>2</sup> ■ Kertész Attila dr.<sup>2</sup> ■ Édes István dr.<sup>2</sup>

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,

<sup>1</sup>Belgyógyászati Intézet, Belgyógyászati Angiológiai Nem Önálló Tanszék, <sup>2</sup>Kardiológiai Intézet,

<sup>3</sup>Orvosi Képző Intézet, Nukleáris Medicina Nem Önálló Tanszék,

<sup>4</sup>Kardiológiai Intézet, Klinikai Fiziológia Tanszék, Debrecen

A dilatatív cardiomyopathia (DCM) képezi a szívtranszplantáció egyik fő indikációját. Az esetek mintegy 50%-ában a kóroki tényező nem ismert. Kutatók számos szívizom-specifikus antitestet azonosítottak eddig, melyek ronthatják a balkamra-funkciót, valamint kamrai tachycardiát vagy akár hirtelen szívhalált is előidézhetnek. A dilatatív cardiomyopathia gyógyszeres kezelésének fejlődése ellenére a DCM prognózisa nem biztató. Nemzetközi irodalmi adatok alapján az immunadszorpció kezelés reménykeltőnek tekinthető, ugyanis az antitestek eltávolításával javulás következhet be a szív pumpafunkciójában, a NYHA-stádiumban, valamint kitolódhat a betegek szívtranszplantáció-/LVAD-implantáció-mentes túlélési ideje. A Belgyógyászati Intézet Belgyógyászati Angiológiai Tanszék és Terápiás Aferezis Részlegén az országban elsőként végeztünk immunadszorpció kezelését. Betegünk 43 éves, NYHA IV. stádiumú, idiopathiás dilatatív cardiomyopathiában szenvedő, transzplantációjelölt férfi volt, akinél Western blot vizsgálattal IgG típusú myocardiumellenes antitest pozitivitása igazolódott. Kezelését megelőzően ejekciós frakciója 18% volt. Kardiológusaival történt egyeztetést követően immunadszorpció kezelés mellett döntöttünk. Intenzív osztályunkon öt kezelést végeztünk, egymást követő napokon. Az utánkövetés első hónapjában a betegnél funkcionális javulást detektáltunk, terhelhetősége fokozódott. Az echokardiográfia az isovolaemiás kontrakció javulását (465 Hgmm/s-ról 575 Hgmm/s-ra), a stroke-volumen növekedését (49 ml-ről 66 ml-re) detektálta. A kezelést követő harmadik hónapban megismételt SPECT-vizsgálat az ejekciós frakció növekedését igazolta, 18%-ról 32%-ra. Orv Hetil. 2018; 159(13): 532–536.

**Kulcsszavak:** DCM, 18%-os ejekciós frakció, myocardialis protein elleni antitest pozitivitása, szívtranszplantáció-jelölt, immunadszorpció kezelés

## Immunoabsorption in a patient with dilated cardiomyopathy

### *The first case in Hungary*

Dilated cardiomyopathy is the main cause of heart transplantation. The etiology is unknown in almost half of the cases. Many cardiac specific antibodies have been identified till now which can cause decreased cardiac function, ventricular tachycardia or sudden heart death. The prognosis of DCM is poor despite the development of medical treatment. Immunoabsorption is hopeful since, with the removal of antibodies, cardiac function and NYHA class can improve and LVAD/heart transplantation-free survival can be prolonged. At the University of Debrecen, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Angiology, Intensive Care and Therapeutic Apheresis Unit we performed the first immunoabsorption. Our patient was a 43-year-old man with idiopathic dilated cardiomyopathy, NYHA class IV, a heart transplantation candidate, whose cardiac specific antibody, type IgG was identified by Western blot. Before the treatment he had ejection fraction of 18%. Discussing with his cardiologists we decided for immunoabsorption therapy. We performed 5 cycles on consecutive days in Intensive Care Unit. After 1 month we detected improvement in exercise capacity. We detected improvement in isovolemic contraction (from 465 mmHg/s to 575 mmHg/s), increased stroke volume (from 49 ml to 66 ml). After 3 months we repeated SPECT investigation which showed improvement in ejection fraction, from 18% to 32%.

**Keywords:** DCM, 18% ejection fraction, antibody against myocardial protein, heart transplantation candidate, immunoadsorption therapy

Soltész P, Vass M, Diószegi Á, Mányiné Siket I, Garai I, Kun Cs, Bene O, Kertész A, Édes I. [Immunoadsorption in a patient with dilated cardiomyopathy. The first case in Hungary]. *Orv Hetil.* 2018; 159(13): 532–536.

(Beérkezett: 2017. december 14.; elfogadva: 2017. december 29.)

### Rövidítések

ASFA = (American Society for Apheresis) Amerikai Aferezis Társaság; DCM = dilatatív cardiomyopathia; IA = immunadszorpció; ICD = (implantable cardioverter defibrillator) beültethető defibrillátor; LAD = bal arteria coronaria leszálló szár; NYHA = (New York Heart Association) New York-i Kardiológus Társaság; RCA = jobb arteria coronaria

A dilatatív cardiomyopathiára (DCM) a myocardium kontraktilitásának progresszív csökkenése és következményes szívüregi dilatáció jellemző. A szívtranszplantáció fő indikációját képezi [1]. A betegek mintegy 50%-ánál az etiológia ismeretlen. Kutatók számos, cardialis protein elleni antitestet azonosítottak eddig, úgymint sarcolemmalis proteinek (aktin, miozin, troponin-I, tropomiozin), mitokondriális proteinek, hősokkfehérjék, sejtfelszíni, muszkarinerg receptor vagy  $\beta$ 1-adrenerg receptor elleni antitestek [2–5]. A balkamra-funkció a  $\beta$ 1-adrenerg receptor elleni antitest pozitivitása esetén rosszabb, valamint az ilyen betegeknél gyakoribb a ventricularis arrhythmia és a hirtelen szívhalál előfordulása, mint az antitestnegatív betegeknél [6, 7]. A szív-éltelenség gyógyszeres terápiájának fejlődése ellenére a DCM prognózisa nem biztató, sok esetben egyetlen terápiás megoldásként már csak a szívtranszplantáció jön szóba [8–10].

Nemzetközi irodalmi adatok alapján az immunadszorpció (IA) reménykeltő eredményeket mutat az idiopathiás DCM kezelésében. Az IA-kezelés során az anti-

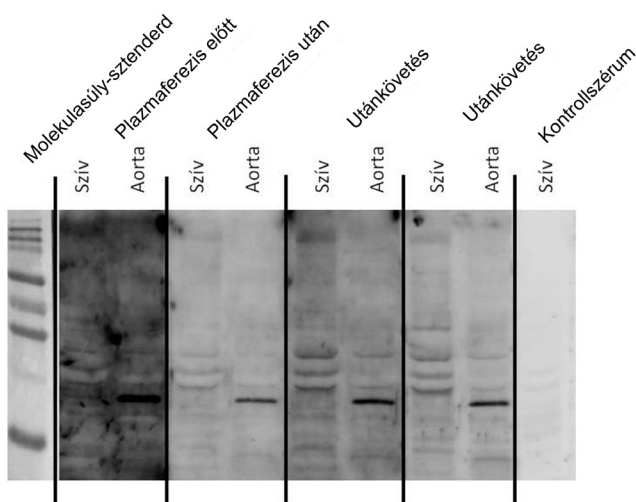
testek eltávolítása céljából a beteg plazmáját antitestkötő oszlopokon áramoltatják át. Nonspecifikus kezelés során nem szelektív módon kerülnek eltávolításra az antitestek, például bárányeredetű polyclonalis antihumán immunoglobulint (TheraSorb) vagy szintetikus Peptid-GAM ligandot tartalmazó (Globaffin) oszlopokkal. A specifikus kezelés (Coraffin adszorber) során szelektíven történik a  $\beta$ 1-adrenerg receptor elleni antitestek eltávolítása.

Az antitestek extrakciójával javulás következhet be a szív pumpafunkciójában, a NYHA-stádiumban, valamint kitolódhat a betegek szívtranszplantáció-/LVAD-implantáció-mentes túlélési ideje. Az első nonspecifikus IA-kezelést 1996-ban Wallukat és *mtsai* végezték a  $\beta$ 1-adrenerg receptor elleni antitest pozitivitását mutató betegeken. Az antitestek eltávolításának eredményeképpen a NYHA-stádiumban javulás mutatkozott [11, 12].

### Esetismertetés

A 43 éves férfi beteg távolabbi anamnézisében nagyobb megbetegedés nem szerepel. Cardiovascularis rizikófaktora az obesitas. A dilatatív cardiomyopathiát 2003-ban diagnosztizálták. Az echokardiográfia 18%-os ejekciós frakciót, valamint diffúz hypokinesist igazolt. 2014 januárjában vették fel transzplantációs várólistára. A Kardiológiai Klinikára 2014 júliusában eszméletvesztés, cardialis decompensatio miatt került be. Eszméletvesztésének hátterében kamrafibrilláció állt, melyet ICD-készüléke terminált. Az ekkor elvégzett nyugalmi kapuzott Tc99m MIBI SPECT-vizsgálat rossz balkamra-funkciót (ejekciós frakció: 18%), valamint a LAD és RCA területén kiterjedt perfúzió zavart írt le. Western blot vizsgálattal a betegnél IgG típusú myocardiumellenes antitest-pozitivitás igazolódott (1. ábra). Az ábrán patkányszív- és -aorta homogenizátumain detektált myocardiumellenes antitest vizsgálata látható, a vízszintes csíkok jelzik az antitestek jelenlétét. Az első oszlop a molekulásúlyt jelzi, az utolsó oszlop pedig egy kontrollszérum minta képe. Ezen pozitív vizsgálati lelet alapján döntöttünk az immunadszorpció kezelés elvégzéséről.

A kezeléseket 2014 júliusában a Belgyógyászati Intézet Belgyógyászati Angiológiai Tanszék és Terápiás Aferezis Részlegén végeztük. Nonspecifikus kezelést alkalmaztunk, melynek során első lépésben az Art Universal plazmafiltrátor szeparálta a plazmát a vér alakos elemeitől. A szeparált plazmából az ADAsorb afereziskészülék Globaffin ikerimmunadszorber segítségével távolította



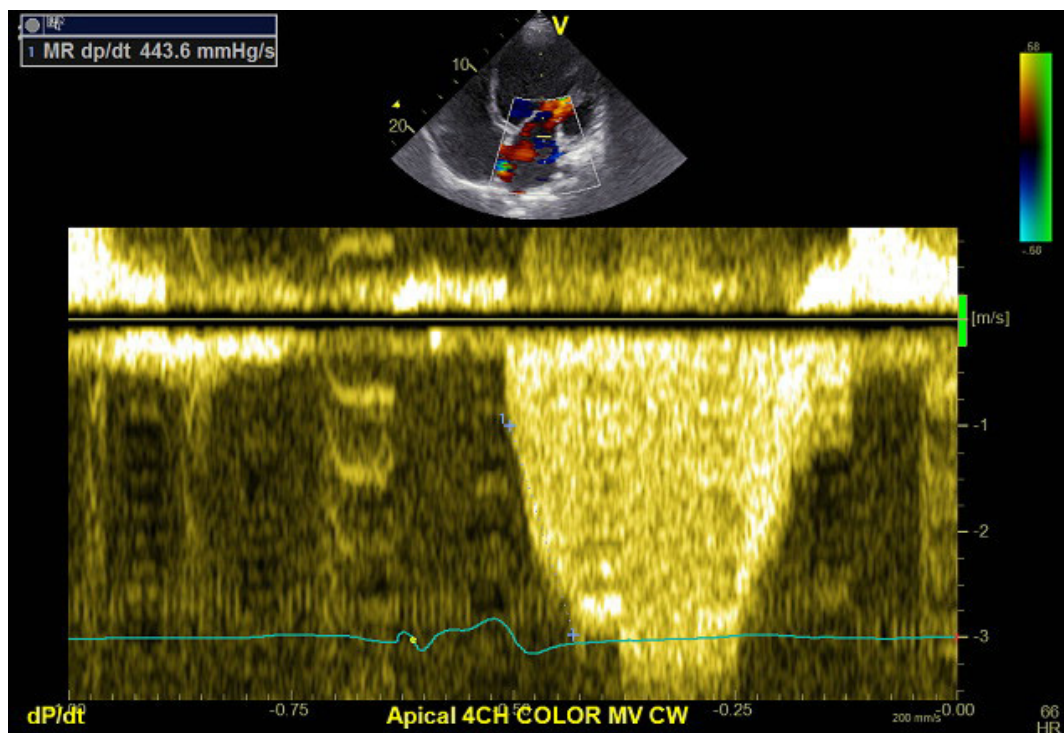
1. ábra | Myocardialis protein elleni antitestek (Western blot)

1. táblázat | A kezelés hatása a beteg klinikai állapotára

	A kezelés előtt	A kezelés után egy hónappal	A kezelés után három hónappal
Hatperces járástávolság	250 m	375 m	
Lépcsőn járás	Nem volt rá képes	24 lépcsőfok (1,5 emelet)	
Kerékpározás	Nem volt rá képes	A szabadban	
Otthoni tevékenység	A nap nagy részét ágyban fekve töltötte	Képes rá, néha megpihenve	
Autóvezetés	Nehézséget jelentett	Újra képes rá	
Stroke-volumen	49 ml	66 ml	
Isovolaemiás kontrakció	465 Hgmm/s	575 Hgmm/s	
Ejekciós frakció (SPECT)	18%		32%

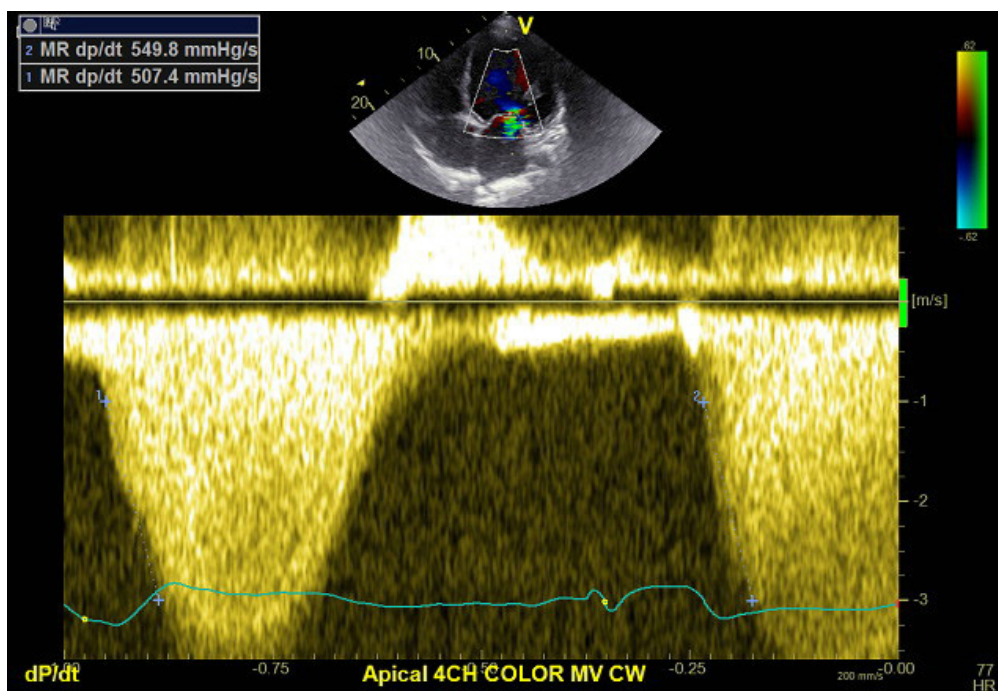
el az antitesteket. A vételi és a visszaadó szárat is a vena jugularis biztosította. A kezeléseket öt egymást követő napon ismételtük meg, 1-1 alkalommal összesen 3600 ml plazmát kezeltünk. A kezelések időtartama mintegy 3-4 óra volt. A kezelés alatt végzett multiparametrikus monitorozás mellett folyamatos laborkontroll (hematológia, elektrolitok, vesefunkció) történt. Szövődményt a kezelések során nem észleltünk.

Az utánkövetési periódus első hónapjában funkcionális javulást detektáltunk. A beteg elmondása szerint a kezelést megelőzően csaknem ágyhoz kötött volt, apróbb terhelésre jelentkező fulladás, gyengeség miatt. A kezelést követően egy hónappal képes volt lépcsőn közlekedni, biciklizni, autót vezetni. A hatperces sétateszt a kezelést megelőző 250 m-ről 375 m-re nyúlt. Az echokardiográfia az isovolaemiás kontrakció javulását (465 Hgmm/s-ról 575 Hgmm/s-ra), a stroke-volumen növekedését (49 ml-ről 66 ml-re) detektálta (1. táblázat). A mitralis regurgitatio sebességéből meghatározott bal kamrai globális kontraktilitási paraméter (dP/dt) értéke 100 Hgmm/s-os javulást mutatott (2. és 3. ábra). Három hónappal a kezelést követően ismét nyugalmi kapuzott szívizom-perfúziós SPECT-vizsgálatot végeztünk Tc99m MIBI-vel, mely az ejekciós frakció növekedését mutatta, 18%-ról 32%-ra (4. ábra). A 4. ábrán mutatjuk be, hogy izotópvizsgálat során tág bal kamrai vetület ábrázolódott. A perfúziócsökkenés kifejezettebb a posterior falon és anterolateralisan. Vizuálisan nem fedezhető fel a perfúzióban lényegi változás a terápia után, ugyanakkor a mért EF növekedése megfigyelhető volt. Sajnos a beteg megfelelő donor hiányában nem élte meg a transzplantációt, a későbbiekben bal kamrai asszisztált pumpakezelést követően exitált. Az 1. ábrán látható, hogy plazmaferezis hatására a myocardiumellenes ellenanyag mennyisége csökkent, majd később újra emelkedésnek indult. Ez a tény az ismételt kezelés szükségességét vetheti fel az ehhez hasonló esetekben.

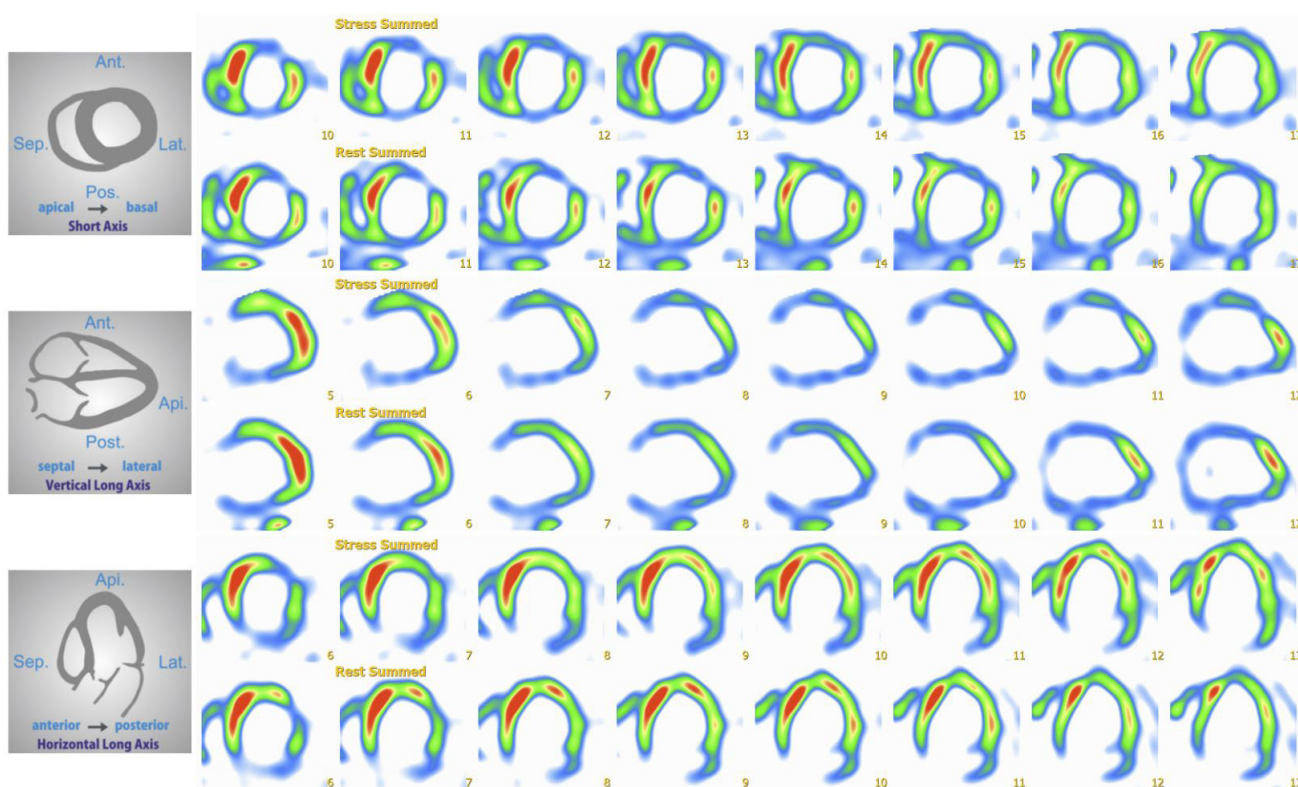


2. ábra | A mitralis regurgitatio sebességéből meghatározott bal kamrai globális kontraktilitási paraméter (dP/dt) értéke a kezelés előtt





3. ábra | A mitralis regurgitatio sebességéből meghatározott bal kamrai globális kontraktilitási paraméter (dP/dt) értéke a kezelés után



4. ábra | Perfúziós szcintigráfia metszeti képei. Az alsó sorokban a kezelés előtti, a felső sorokban a kezelés után 3 hónappal készült eredmények

### Megbeszélés

Nemzetközi adatok alapján az immunadszorpció kezelése reménykeltőnek tekinthető, ugyanis az antitestek eltávolításával javulhat az ejekciós frakció, a NYHA-stádi-

um, valamint kitolódhat a betegek szívtranszplantáció-/LVAD-implantáció-mentes túlélési ideje. A jelenlegi nemzetközi aferezisajánlások alapján (ASFA 2016) az immunadszorpció idiopathiás dilatatív cardiomyopathiában elfogadott második vonalbeli terápia (II. kategória)

erős ajánlási szinttel (1B) [13]. Újabb adatok szerint a  $\beta_1$ -adrenerg receptor elleni antitest perzisztáló pozitívítása esetén vagy a balkamra-funkció progrediáló rosszabbodásakor a kezelés megismétlésével javulhatnak a funkcionális paraméterek. Bár az utóbbi időben a  $\beta_1$ -adrenerg receptor elleni antitest pozitívítása felértékelődött a diagnosztikában, nem vehetjük el az egyéb myocardium-ellenes specifikus antitest pozitívításait sem.

## Következtetés

Véleményünk szerint az afereziskezelésre vonatkozó nemzetközi ajánlásokat figyelembe véve a kezelések beindítása Magyarországon is indokoltnak tűnik a természetesen szelektált betegek körében. A szívizomellenes antitest pozitívítását a transzplantációra váró betegek esetében lenne érdemes első körben meghatározni. Ezek közül a betegek közül kerülhetnek ki azok, akiknél az áthidalási idő megnyújtásával esélyt tudnánk adni a transzplantáció elvégzésére.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* V. M.: A kézirat megszövegezése. D. Á.: Az ábrák összeállítása, megszövegezése. É. I.: A beteg kardiológiai ellátásának irányítása. K. A., B. O.: Echokardiológiai felvételek készítése. K. Cs., M. S. I.: Myocardiumellenes antitest kimutatása. G. I.: Myocardium-izotópvizsgálat elvégzése. S. P.: Az immunadszorpció kivitelezése, a kézirat véglegesítése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement. *Circulation* 2006; 113: 1807–1816.
- [2] Caforio AL, Grazzini M, Mann J, et al. Identification of  $\alpha$ - and  $\beta$ -cardiac myosin heavy chain isoforms as major autoantigens in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1992; 85: 1734–1742.
- [3] Limas CJ, Goldenberg IF, Limas C. Autoantibodies against  $\beta$ -adrenoreceptors in human idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circ Res*. 1989; 64: 97–103.
- [4] Magnusson Y, Wallukat G, Waastein F, et al. Autoimmunity in idiopathic dilated cardiomyopathy. Characterization of antibodies against the  $\beta_1$ -adrenoreceptor with positive chronotropic effect. *Circulation* 1994; 89: 2760–2767.
- [5] Fu LX, Magnusson Y, Bergh CH, et al. Localization of a functional autoimmune epitope on the muscarinic acetylcholine receptor-2 in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 1993; 91: 1964–1968.
- [6] Jahns R, Boivin V, Siegmund C, et al. Autoantibodies activating human  $\beta_1$ -adrenergic receptors are associated with reduced cardiac function and chronic heart failure. *Circulation* 1999; 99: 649–654.
- [7] Iwata M, Yoshikawa T, Baba A, et al. Autoantibodies against the second extracellular loop of  $\beta_1$ -adrenergic receptors predict ventricular tachycardia and sudden death in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 418–427.
- [8] Müller J, Wallukat G, Dandel M, et al. Immunglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2000; 101: 385–391.
- [9] Felix SB, Staudt A, Dörffel WV. Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 1590–1598.
- [10] Knebel F, Böhm M, Staudt A, et al. Reduction of morbidity by immunoadsorption therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2004; 97: 517–520.
- [11] Wallukat G, Reinke P, Dörffel WV, et al. Removal of autoantibodies in dilated cardiomyopathy by immunoadsorption. *Int J Cardiol*. 1996; 54: 191–195.
- [12] Dandel M, Wallukat G, Englert A, et al. Long-term benefits of immunoadsorption in  $\beta_1$ -adrenoreceptor autoantibody-positive transplant candidates with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2012; 14: 1374–1388.
- [13] Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue. *J Clin Apher*. 2016; 31: 149–162.

(Soltész Pál dr.,  
Debreccen, Móricz Zs. krt. 22., 4032  
e-mail: dr.soltesz.pal@gmail.com)

„Facile cum valemus, recta consilia aegrotis damus.” (Terentius)  
(Amíg egészségesek vagyunk, szívesen adunk jó tanácsokat a betegnek.)