

Bal kamrai deformáció cardialis könnyűlánc-amyloidosisban és hypereosinophilia-szindrómában

Eredmények a MAGYAR-Path Tanulmányból

Kormányos Árpád dr.¹ ■ Domsik Péter dr.¹ ■ Kalapos Anita dr.¹
Marton Imelda dr.^{2,3} ■ Földeák Dóra dr.³ ■ Modok Szabolcs dr.³
Gyenes Nándor dr.¹ ■ Borbényi Zita dr.³ ■ Nemes Attila dr.¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szeged

²Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Transzfuziológiai Intézet, Szeged

³Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Haematológiai Részleg, Szeged

Bevezetés: A hypereosinophilia-szindróma (HES) és az immunoglobulin könnyűlánc-amyloidosis (ALA) két ritka hematológiai betegség, melyek cardialis eltérésekkel járnak együtt.

Célkitűzés: A jelen vizsgálat célja a HES- és ALA-betegek bal kamrai (BK-i) deformációs paramétereinek összehasonlító vizsgálata volt háromdimenziós speckle-tracking echokardiográfia (3DSTE) segítségével.

Módszer: A vizsgálatok során 10 HES-beteg (átlagos életkor: 60,9 ± 14,7 év) és 19 ALA-ban szenvedő páciens (átlagos életkor: 63,4 ± 7,8 év, 13 férfi) eredményeit elemeztük. Kontrollcsoportként 13, korban és nemben egyeztetett, egészséges felnőtt szolgált (átlagos életkor: 59,2 ± 4,3 év, 5 férfi). Valamennyi esetben teljes körű kétdimenziós Doppler-echokardiográfias vizsgálat készült 3DSTE-vel kiegészítve.

Eredmények: A kontrollcsoporthoz képest az ALA-betegcsoportban mért valamennyi basalis szegmentális BK-i strain szignifikánsan alacsonyabbnak mutatkozott. Az ALA-betegek globális és átlagolt szegmentális BK-i longitudinális strain (LS) értékei az egészséges kontrollcsoporthoz hasonlítva szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyultak. A HES-betegcsoport és az egészséges kontrollok összehasonlítása során szignifikáns különbséget tapasztaltunk a globális BK-LS tekintetében, míg a szegmentális basalis BK-LS is szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult a HES-betegekben. A HES- és az ALA-betegcsoport értékeit összehasonlítva a basalis BK-i radiális és 3D strain mutatott szignifikáns eltérést.

Következtetések: A 3DSTE alkalmas módszer a HES- és az ALA-betegcsoportban a BK-i deformációs mechanika részletes vizsgálatára. Mindkét betegcsoportban jelentős deformációs eltérések tapasztalhatók, ALA fennállása esetén az eltérések kifejezettebbek.

Orv Hetil. 2020; 161(5): 169–176.

Kulcsszavak: echokardiográfia, háromdimenziós, speckle-tracking, amyloidosis, hypereosinophilia, bal kamra, strain

Left ventricular deformation in cardiac light-chain amyloidosis and hypereosinophilic syndrome

Results from the MAGYAR-Path Study

Introduction: Hypereosinophilic syndrome (HES) and immunoglobulin light-chain amyloidosis (ALA) are two, rare haematological disorders associated with cardiac alterations.

Aim: The goal of the present study was a comparative assessment of left ventricular (LV) deformational parameters in HES and ALA patients using three-dimensional speckle-tracking echocardiography (3DSTE).

Method: In the present study, results of 10 HES patients (mean age: 60.9 ± 14.7 years) and 19 ALA patients (mean age: 63.4 ± 7.8 years, 13 males) were analysed. The control group contained 13 age- and gender-matched healthy adults (mean age: 59.2 ± 4.3 years, 5 males). All patients underwent a complete two-dimensional Doppler echocardiography followed by 3DSTE.

Results: All basal segmental LV strains were significantly reduced in ALA patients as compared to the control group. Global and mean segmental LV longitudinal strain (LS) values of ALA patients proved to be significantly decreased as compared to those of the healthy control group. During comparison of HES patients and healthy controls, significant difference could be detected in global LV-LS, while segmental basal LV-LS was also significantly reduced in HES patients. Basal LV radial and 3D strains showed significant differences when parameters of HES and ALA patient groups were compared.

Conclusion: 3DSTE is a feasible tool for the detailed assessment of LV deformation in HES and ALA patients. Significant LV deformational abnormalities could be detected in both groups. In the case of ALA, these abnormalities are more prominent.

Keywords: echocardiography, three-dimensional, speckle-tracking, amyloidosis, hypereosinophilia, left ventricle, strain

Kormányos Á, Domsik P, Kalapos A, Marton I, Földeák D, Modok Sz, Gyenes N, Borbényi Z, Nemes A. [Left ventricular deformation in cardiac light-chain amyloidosis and hypereosinophilic syndrome. Results from the MAGYAR-Path Study]. *Orv Hetil.* 2020; 161(5): 169–176.

(Beérkezett: 2019. július 18.; elfogadva: 2019. október 2.)

Rövidítések

2D = kétdimenziós; 2DSTE = kétdimenziós speckle-tracking echokardiográfia; 3D = háromdimenziós; 3DS = 3D strain; 3DSTE = háromdimenziós speckle-tracking echokardiográfia; ALA = (immunoglobulin light-chain amyloidosis) immunoglobulinkönnyűlánc-amyloidosis; AP2CH = (apical 2-chamber view) apicalis kétüregi nézet; AP4CH = (apical 4-chamber view) apicalis négyüregi nézet; AS = area strain; BK = bal kamra; BP = bal pitvar; CS = circumferentialis strain; EDV = (end-diastolic volume) bal kamrai végdiasztolés térfogat; E és A = a korai és a késői diasztolés transmitralis áramlás sebessége; EF = ejekciós frakció; EKG = elektrokardiográfia; ESV = (end-systolic volume) bal kamrai végszisztolés térfogat; HES = (hypereosinophilic syndrome) hypereosinophilia-szindróma; LS = longitudinális strain; MAGYAR-Path Study = Motion Analysis of the heart and Great vessels by three-dimensional speckle-tracking echocardiography in Pathological cases Study; MTR = merevtest-rotáció; NT-proBNP = N-terminális pro-B natriuretikus peptid; NYHA = (New York Heart Association) New York-i szívbetegeggel Foglalkozó Társaság; RS = radiális strain

A hypereosinophilia-szindróma (HES) és a szerzett szisztémás immunoglobulin-könnyűlánc amyloidosis (ALA) két ritka, hematológiai kórkép, melyek cardialis eltérésekkel járnak együtt. A HES rendkívül heterogén betegségcsoport, melynek pontos definíciója évtizedek óta vitatott; első leírása 1968-ból származik, melyet 1975-ben pontosítottak [1–4]. A HES-t perzisztálóan jelen lévő emelkedett, több mint $1,5 \times 10^9/l$ abszolút eosinophil-sejt-szám jellemzi, mely célszervkárosodással jár együtt [4]. A modern molekuláris és immunológiai diagnosztikus módszereknek köszönhetően a HES bizonyos típusainak etiológiaalapú klasszifikációja ma már elvégezhető. Az idiopathiás HES diagnózisának felállítása a hypereosinophilia primer clonalis és szekunder reaktív

okainak kizárását követően lehetséges. A betegség klinikailag számos formában megjelenhet az aszimptomatikus formától a súlyos szövetkárosodásig és végstádiumú szervi elégtelenségig. HES fennállása esetén a cardialis érintettség a morbiditás és mortalitás egyik leggyakoribb oka. A cardialis érintettség korai nekrotikus fázisa eosinophil infiltrációval kezdődik, melyet egy thromboticus intermedier és egy kései fibroticus stádium követ (Löfller-endocarditis) [5–9].

A szisztémás amyloidosis egy ritka betegségcsoport, melyet a nem oldódó fehérjefibrillumok extracelluláris lerakódása jellemez. A leggyakoribb típus az ALA, amely clonalis plazmasejt-szaporulat vagy egyéb, immunoglobulin-szekrécióval járó B-sejt-dyscrasia következménye. Az amyloid fibrillumok lerakódása bármelyik szervet érintheti, mások mellett a szív tekinthető a leggyakrabban érintettnek (kb. 50%) [10–13]. ALA fennállása esetén a klinikai tünetek kifejezettek, amit a könnyűlánc-lerakódás myocardialis sejtekre való toxikus hatása magyarázhat. A jelenleg fennálló szakmai irányelvek alapján a diagnózis felállításában biomarker-, szövettani, EKG- és képalkotó vizsgálatok segíthetnek [12–16].

A háromdimenziós (3D) speckle-tracking echokardiográfia (3DSTE) a jelenleg legmodernebbnek tekinthető validált szívvultrahang-eljárás. A 3DSTE alkalmas speciális ultrahangkészülék és transzducer, valamint dedikált szoftverek használata mellett a bal kamra (BK) szívciklusnak megfelelő 3D térfogati vizsgálatára és funkcionális analízisére ún. strain paraméterek segítségével [17, 18]. A jelen vizsgálat célja HES- és ALA-betegek BK-i strain paramétereinek összehasonlító vizsgálata volt 3DSTE segítségével, valamint eredményeiknek korban és nemben egyeztetett egészséges kontrollok értékeihez történő hasonlítása.

Módszer

Betegpopuláció

A jelen tanulmányba 13 HES-beteget vontunk be, akik közül kettőt a rossz képminőség miatt zártunk ki, míg egy beteg teljesítette a Löffler-endocarditis kritériumrendszerét. A fennmaradó 10 beteg átlagos életkora $60,9 \pm 14,7$ év volt (7 férfi). A HES diagnózisát a jelenleg elérhető szakmai irányelvek alapján definiáltuk [3]. Ebben a betegcsoportban kilencen idiopathiás HES-betegségben szenvedtek, míg egy esetben akut T-lymphoblastos lymphoma-asszociált HES volt igazolható. A HES-betegek anamnézisében cardiovascularis esemény, krónikus obstruktív tüdőbetegség, pitvari septumdefektus, illetve egyéb malignus eltérés nem szerepelt, panaszmentesek voltak. A HES-betegekben az alábbi nem cardiovascularis szervi érintettség volt ismert: egy esetben duodenalis eosinophíliát, egy esetben két éve fennálló eosinophíliához köthető bőrtünetek, egy esetben eosinophil granuloma igazolódott a tüdőben, egy esetben eosinophil cellulitis és egy esetben nekrotizáló granulomatosus vasculitis volt detektálható. A klinikai tünetek és a rutin echokardiográfiai eredmények alapján feltételezhető, hogy valamennyi HES-beteg a korai nekrotikus fázisban volt, mivel a thromboticus tünetek kizárhatóak voltak.

A vizsgálatban 22 ALA-beteg vett részt, közülük hárman kerültek kizárára a rossz képminőség miatt. Ennek megfelelően a fennmaradó ALA-betegpopuláció átlagos életkora $63,4 \pm 7,8$ év volt (13 férfi). A szívérintettséget a jelenleg elérhető szakmai irányelvek alapján diagnosztizáltuk [19]. A biopszia helye négy esetben a gastrointestinalis rendszer (gyomor, duodenum, colon és rectum), öt esetben a vese, hét esetben a csontvelő, három esetben a szív, két esetben a bőr, míg egy esetben nyálmirigy volt. A rutin echokardiográfiai vizsgálat valamennyi esetben az interventricularis septum és a BK-i hátsó fal 12 mm-nél nagyobb vastagságát igazolta. Ebben a betegcsoportban az ALA egy esetben marginális-zóna-lymphomához társult, a többi esetben pedig primer amyloidosis vagy plasmasejtes betegség állt a háttérben.

A kontrollcsoportba 13, korban és nemben egyeztetett egészséges felnőttet választottunk be, akik átlagos életkora $59,2 \pm 4,3$ évnek bizonyult (5 férfi). A jelen tanulmányt intézetünk humán kutatási bizottsága jóváhagyta, és megfelelt a Helsinki Deklarációban foglalt alapelveknek. Minden résztvevő írásbeli beleegyezését adta a vizsgálatához, mely része a klinikánkon megszervezett MAGYAR-Path Tanulmánynak (Motion Analysis of the heart and Great vessels by three-dimensional speckle-tracking echocardiography in Pathological cases). Ennek célja a 3DSTE során számítható paraméterek diagnosztikus és prognosztikus jelentőségének tisztázása különböző kórképekben.

Kétdimenziós Doppler-echokardiográfia

Teljes körű transthoracalis kétdimenziós (2D) echokardiográfiai vizsgálat készült valamennyi esetben. A vizsgálatokhoz Toshiba Artida™ echokardiográfiai készüléket használtunk (Toshiba Medical Systems, Tokió, Japán), melyhez PST-30SBP (1–5 MHz) transzducert csatlakoztattunk. A vizsgálat valamennyi esetben a jelenleg

1. táblázat | Hypereosinophíliá-szindrómás és könnyűlánc-amyloidosisban szenvedő betegek, valamint az egészséges kontrollok klinikai adatai, a kétdimenziós echokardiográfiai paraméterek értékei, valamint a háromdimenziós speckle-tracking echokardiográfia során meghatározott volumetrikus értékek

	Kontrollok (n = 13)	HES-betegek (n = 10)	ALA-betegek (n = 19)
Klinikai adatok			
Kor (év)	$59,2 \pm 4,3$	$60,9 \pm 14,7$	$63,4 \pm 7,8$
Férfinem (%)	5 (38)	7 (70)	13 (68)
Hypertonia (%)	0 (0)	5 (50)*	10 (53)*
Hyperlipidaemia (%)	0 (0)	3 (30)	8 (42)*
Diabetes mellitus (%)	0 (0)	1 (10)	2 (11)
2D echokardiográfia			
BP-i (mm)	$39,3 \pm 3,9$	$43,8 \pm 6,7$	$44,7 \pm 6,6^*$
BK-i végdiasztolés átmérő (mm)	$49,0 \pm 2,2$	$53,8 \pm 13,0$	$46,4 \pm 4,6^*$
BK-i végdiasztolés térfogat (ml)	$109,8 \pm 15,1$	$114,8 \pm 44,2$	$105,5 \pm 29,7$
BK-i végszisztolés átmérő (mm)	$32,4 \pm 2,6$	$37,0 \pm 14,8$	$29,6 \pm 4,7^*$
BK-i végszisztolés térfogat (ml)	$38,5 \pm 6,4$	$45,7 \pm 26,0$	$39,6 \pm 13,9$
Interventricularis septum (mm)	$9,6 \pm 1,3$	$10,7 \pm 1,4$	$13,7 \pm 2,6^*†$
BK-i hátsó fal (mm)	$9,5 \pm 1,1$	$10,1 \pm 1,2$	$12,8 \pm 2,1^*†$
E (cm/s)	$68,0 \pm 14,2$	$73,6 \pm 20,7$	$78,0 \pm 22,5$
A (cm/s)	$75,8 \pm 20,6$	$75,2 \pm 19,7$	$59,2 \pm 26,6^*$
E/A	$0,92 \pm 0,20$	$1,72 \pm 0,38^*$	$1,63 \pm 0,98$
BK-i ejekciós frakció (%)	$64,9 \pm 3,9$	$61,2 \pm 11,5$	$61,1 \pm 10,8$
3DSTE-vel mért BK-i adatok			
BK-i végdiasztolés térfogat (ml)	$77,7 \pm 17,2$	$82,2 \pm 26,6$	$77,8 \pm 24,3$
BK-i végszisztolés térfogat (ml)	$34,1 \pm 9,6$	$39,3 \pm 15,4$	$39,2 \pm 19,7$
BK-i ejekciós frakció (%)	$56,5 \pm 5,9$	$51,4 \pm 13,9$	$50,5 \pm 13,0$

* $p < 0,05$ vs. kontrollok; † $p < 0,05$ vs. HES-betegek

2D = két-dimenziós; 3DSTE = három-dimenziós speckle-tracking echokardiográfia; A = késői diasztolés transmitralis áramlási sebesség; ALA = immunglobulinkönnyűlánc-amyloidosis; BP = bal pitvar; BK = bal kamra; E = korai diasztolés transmitralis áramlási sebesség; HES = hypereosinophíliá-szindróma

elfogadott klinikai standardoknak megfelelően történt, a BK-i átmérőket, térfogatokat és ejekciós frakciót (EF), valamint a bal pitvari (BP-i) átmérőket meghatároztuk, majd Doppler segítségével kizártuk/lemértük a valvularis regurgitációk/stenosis jelenlétét és mértékét, valamint a transmitralis áramlást jellemző E/A értékét [20].

Háromdimenziós speckle-tracking echokardiográfia

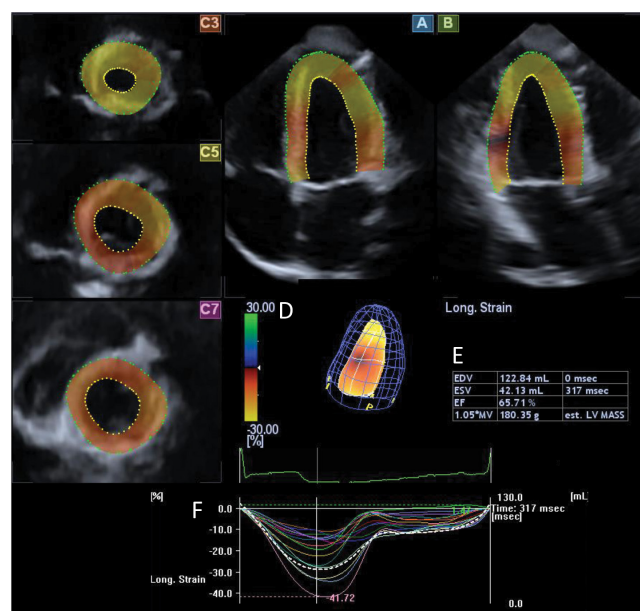
A 3DSTE-vizsgálatokat ugyanazzal a Toshiba Artida™ echokardiográfias készülékkel végeztük (Toshiba Medical Systems), melyhez egy 1–4 MHz-es mátrix phased-array PST-25SX transzducert csatlakoztattunk. A vizsgálat során EKG-kapuzás mellett piramis alakú 3D adatbázisokat (ún. piramis vagy „3D térfogat/volume”) rögzítettünk digitálisan. Az adatgyűjtést apicalis ablakból légzésvisszatartás és konstans RR-távolság mellett végeztük. Megfelelő beállítások mellett hat, egymást követő szív ciklus során a BK-ra fókuszált, ék alakú 3D „részipiramis” („résztérfogat/subvolume”) rögzítését követően a beépített szoftver automatikusan egy teljes 3D adatbázist („teljes térfogat/full volume”) hozott létre. Ebben az echoködben 3D Wall Motion Tracking szoftver (verzió 2.7; Toshiba Medical Systems) segítségével tudunk méréseket végezni. Ilyenkor a szoftver automatikusan apicalis négyüregi (apical 4-chamber view, AP4CH) és kétüregi (apical 2-chamber view, AP2CH)

nézeteket hoz létre, illetve a BK hossz tengelye mentén több keresztmetszeti síkú nézetet (short-axis views) (1. ábra). A BK-i mérések során számos referenciapontot rögzítünk AP4CH- és AP2CH-nézetekben oly módon, hogy először a mitralis billentyű septalis és lateralis szélét, illetve a BK-i apicalis endocardialis felszínét definiáljuk. Ezt követően a készülék képes az egész BK endocardialis felszínének automatikus definiálására és követésére a szív ciklus minden szakaszában. A BK endocardialis felszínének meghatározását követően lehetőség van a manuális korrekcióra, amennyiben azt a vizsgáló szükségesnek tartja. Az epicardialis felszín a szoftver automatikusan detektálja. Az analízis végén a BK-ról virtuális 3D modell jön létre, melynek segítségével volumetrikus és strainmérések végezhetőek egy időben a szív ciklus különböző szakaszaiban. A fent említett 3D modell segítségével a szoftver képes a végdiasztolés (end-diastolic volume, EDV) és végszisztolés (end-systolic volume, ESV) BK-i térfogatok, valamint az EF automatikus le mérésére [21, 22].

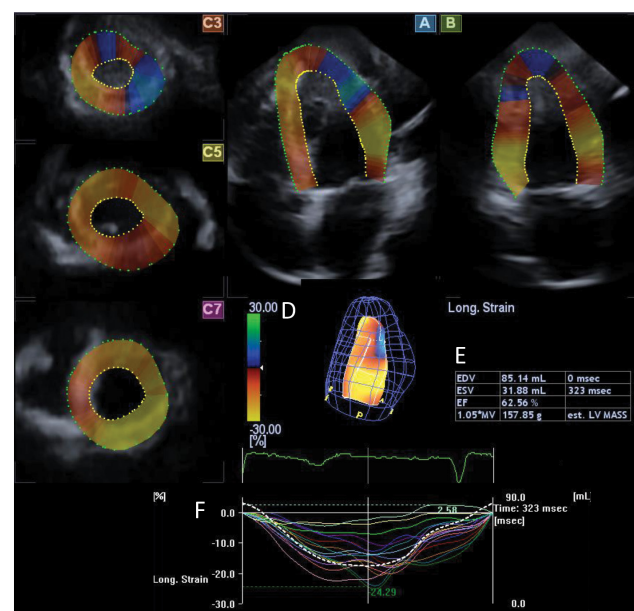
A volumetrikus adatokon túl 3DSTE során számos, a BK-i deformációt jellemző lineáris (radiális [RS], longitudinális [LS] és circumferenciális [CS]), valamint multidimenzió (multidirekcionális) (area [AS], 3D [3DS]) strainparaméter is számítható egy időben [21, 22].

Számíthatók globálisan az egész BK-ra vonatkoztatott értékek és szegmentális paraméterek, melyek a BK-i 16

1. panel



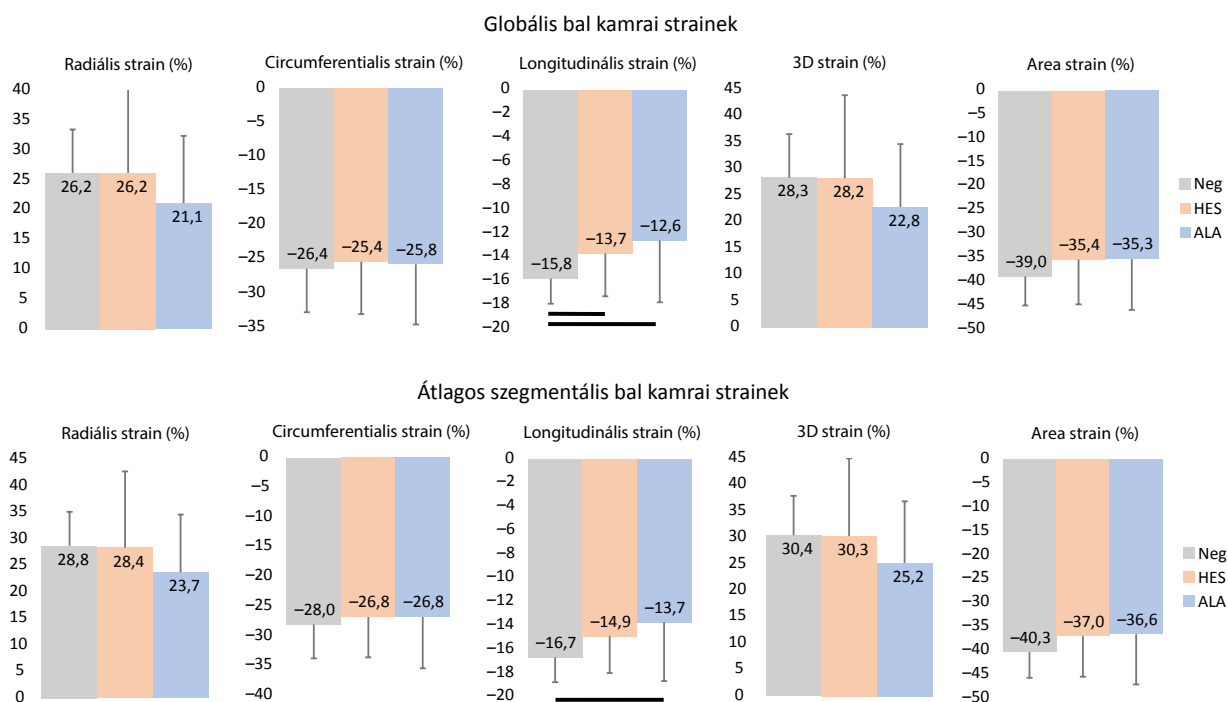
2. panel



1. ábra

Egy egészséges felnőtt (1. panel) és egy hyper eosinophilia-szindrómás beteg (2. panel) bal kamrájáról készített háromdimenziós (3D) speckle-tracking echokardiográfias felvétel. A speciális transzducer segítségével begyűjtött 3D echokardiográfias adatbázisból a szoftver automatikusan csúcsi négyüregi (A) és kétüregi (B) nézetnek megfelelő metszeteket készít, valamint az általunk definiált keresztmetszeti nézetekben csúcsi (C3), midventricularis (C5) és basális (C7) metszeteket. A bal kamra virtuális 3D modelljét (D) a szoftver az endocardium kijelölését követően automatikusan elkészíti, majd ez alapján meghatározza a szív ciklusnak megfelelő bal kamrai volumetrikus adatokat, ejekciós frakciót (E), valamint a globális/szegmentális bal kamrai strain görbékét (F)

EDV = bal kamrai végdiasztolés térfogat; EF = ejekciós frakció; ESV = bal kamrai végszisztolés térfogat



2. ábra

A globális és az átlagolt szegmentális bal kamrai strainparaméterek értékei a kontrollcsoportban és az egyes betegcsoportokban. A vízszintes vonalak jelölik a szignifikáns eltéréseket a különböző paraméterek között

ALA = immunglobulin könnyűlánc-amyloidosis; HES = hyper eosinophilia-szindróma

szegmentummodellt használva egyes szegmentumokra vonatkoznak. Egyes régiókra vonatkoztatva a szegmentális BK-i strainparaméterekből regionális értékek számíthatók.

Statisztikai analízis

Valamennyi adatot átlag \pm standard deviáció vagy szám- és százalékformátumban adtuk meg, a konfidenciaintervallumot 95%-ban határoztuk meg. A normáloszlást Shapiro–Wilk-tesztel, a varianciaegyenlőséget Leveneteszttel vizsgáltuk. Normáloszlást követő adatsorozatok esetében kétmintás t-próbát végeztünk; amennyiben az adatok nem normális eloszlást mutattak, úgy Mann–Whitney–Wilcoxon-tesztet alkalmaztunk. A $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. A statisztikai analízishez R Studio szoftvert használtunk (RStudio Team [2015]. RStudio: Integrated Development for R. RStudio Inc., Boston, MA, Amerikai Egyesült Államok [USA]). Az offline adatfeldolgozáshoz a MATLAB 8.6 verziójú (2015) szoftvert használtuk (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA).

Eredmények

Klinikai és demográfiai adatok

Az ALA-betegcsoportban szignifikánsan több beteg volt hypertoniás és hyperlipidaemiás a kontrollcsoportokhoz képest, míg a HES-betegek között a hypertoniások aránya volt

szignifikánsan emelkedett. Az ALA- és HES-betegcsoportok között nem volt eltérés a klinikai és a demográfiai paraméterek vonatkozásában (1. táblázat). Szignifikáns valvularis stenosis vagy ≥ 3 . stádiumú valvularis regurgitatio egyetlen betegben vagy kontrollcsoportban sem volt igazolható. A HES-betegek laboratóriumi értékei az alábbiak voltak: vörösvértest-szám: $4,01 \pm 0,36$ T/l, hemoglobinn: $128,0 \pm 13,9$ g/l, thrombocytaszám: $259,8 \pm 181,2$ G/l, hematokrit: $38,2\% \pm 4,2\%$, fehérvérsejtszám: $14,2 \pm 5,9$ G/l, az eosinophilok aránya: $46,8 \pm 17,2\%$ és az eosinophilok abszolút száma: $7,9 \pm 5,1$ G/l. Az ALA-betegek NT-proBNP-szintje 9130 ± 10 121 U/l volt. Az ALA-betegcsoportban 3 beteg esetén tapasztaltunk 50%-nál alacsonyabb BK-EF-t, azonban a NYHA II. funkcionális stádiumot a vizsgálat idején a betegek közül egyik sem haladta meg.

Kétdimenziós echokardiográfiás adatok

Szignifikáns eltérés volt igazolható a BP átmérőjében, a BK végdiasztolés és végszisztolés átmérőjében, az interventricularis septum és a BK-i hátsó fal vastagságában, valamint a késői transmitralis áramlási (A) sebesség értékében az ALA-betegcsoportban a kontrollcsoportokhoz képest. Hasonló eltérések a HES-betegek és a kontrollcsoportok között nem volt igazolható. Az ALA- és a HES-betegcsoport 2D echokardiográfiás paramétereinek összehasonlítása során az interventricularis septum és a BK-i hátsó fal vastagsága ALA fennállása esetén nagyobb volt (1. táblázat).

3DSTE-vel mért BK-i volumetrikus adatok

Nem volt lényeges különbség az ALA- és a HES-betegcsoportban a 3DSTE-vel mért BK-i volumetrikus paraméterek tekintetében a kontrollcsoport hasonló értékeihez képest. A két betegcsoport összehasonlítása során sem mutatkozott szignifikáns különbség a BK-i térfogatok között.

3DSTE-vel mért BK-i strainadatok

A kontrollcsoporthoz képest az ALA-betegcsoportban mért valamennyi (RS, CS, LS, AS, 3DS) basalis szegmentális BK-i strain szignifikánsan alacsonyabbnak mutatkozott. Az ALA-betegek globális és átlagolt szegmentális BK-LS-értékei az egészséges kontrollcsoporthoz hasonlítva szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyultak. A HES-betegcsoport és az egészséges kontrollok összehasonlítása során szignifikáns különbséget tapasztaltunk a globális BK-LS tekintetében, míg a szegmentális basalis BK-LS is szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult. A HES- és az ALA-betegcsoport értékeit összehasonlítva a basalis BK-RS és BK-3DS mutatott szignifikáns eltérést (2. ábra, 2. táblázat).

2. táblázat | Háromdimenziós speckle-tracking echokardiográfia során meghatározott bal kamrai regionális strainparaméterek értékei hyper-eosinophilia-szindrómás és könnyűlánc-amyloidosisban szenvedő betegekben, valamint egészséges kontrollokban

	Kontrollok (n = 13)	HES-betegek (n = 10)	ALA-betegek (n = 18)
RS _{basal} (%)	33,3 ± 9,2	35,9 ± 15,9	22,9 ± 11,8*†
RS _{mid} (%)	30,8 ± 8,5	29,2 ± 18,3	26,0 ± 11,6
RS _{apex} (%)	18,9 ± 10,1	15,8 ± 14,8	21,5 ± 16,3
CS _{basal} (%)	-25,8 ± 5,1	-26,3 ± 6,6	-21,2 ± 7,6*
CS _{mid} (%)	-29,0 ± 6,7	-26,0 ± 9,3	-28,0 ± 9,5
CS _{apex} (%)	-29,9 ± 13,9	-28,7 ± 12,7	-33,3 ± 13,1
LS _{basal} (%)	-20,3 ± 5,2	-16,6 ± 5,3*	-14,2 ± 6,1*
LS _{mid} (%)	-13,7 ± 4,0	-12,7 ± 4,4	-11,1 ± 5,5
LS _{apex} (%)	-15,6 ± 7,4	-15,6 ± 6,0	-17,0 ± 8,6
3DS _{basal} (%)	35,5 ± 8,1	39,1 ± 16,0	24,6 ± 12,1*†
3DS _{mid} (%)	31,6 ± 9,2	30,4 ± 18,2	26,6 ± 11,7
3DS _{apex} (%)	21,1 ± 11,7	16,9 ± 15,6	24,1 ± 18,5
AS _{basal} (%)	-40,3 ± 5,1	-37,1 ± 8,4	-31,2 ± 9,9*
AS _{mid} (%)	-39,6 ± 8,1	-35,0 ± 11,3	-36,0 ± 11,7
AS _{apex} (%)	-41,5 ± 17,7	-39,9 ± 15,0	-45,5 ± 16,5

*p<0,05 vs. kontrollok; †p<0,05 vs. HES-betegek

3DS = háromdimenziós strain; ALA = immunglobulinkönnyűlánc-amyloidosis; AS = area strain; CS = circumferentialis strain; HES = hyper-eosinophilia-szindróma; LS = longitudinális strain; RS = radiális strain

3DSTE-vel mért BK-i rotációs paraméterek

Az ALA-betegcsoportban 12 esetben tapasztaltuk a BK-i csavarodás hiányát, az ún. BK-i 'merevtest-rotációt' (BK-MTR) (63%); ugyanez a HES-betegcsoportban csak 1 esetben fordult elő (10%, p<0,05). A BK-MTR mindkét betegcsoport esetén az óramutató járásával ellentétes irányú volt. Az ALA-betegekben az egészségesekhez képest BK-MTR fennállása esetén a basalis (2,31 ± 1,89 fok) és az apicalis (8,44 ± 7,52 fok) BK-i rotáció, valamint a BK-i apicobasalis gradiens (6,13 ± 7,52 fok) csökkentnek bizonyult. Az egyetlen BK-MTR-t mutató HES-betegben a basalis rotáció 1,77 foknak, az apicalis rotáció pedig 14,29 foknak adódott, ennek megfelelően a BK-i apicobasalis gradiens 12,52 foknak bizonyult. A fennmaradó 7 ALA-betegben a basalis BK-i rotáció nem mutatott eltérést a kontrollok értékeihez képest (-3,34 ± 1,58 fok vs. -4,53 ± 2,63 fok, p = 0,30), míg az apicalis rotáció (4,81 ± 2,46 fok vs. 10,11 ± 3,96 fok, p = 0,005), valamint a BK-i csavarodás (8,15 ± 2,68 fok vs. 14,63 ± 4,97 fok, p = 0,005) mértéke szignifikánsan alacsonyabb volt.

A fennmaradó 9 HES-betegben a BK-i basalis rotáció nem tért el szignifikánsan az egészséges csoporthoz képest (-3,83 ± 2,00 fok vs. -4,53 ± 2,63 fok, p = 0,50). A kontrollcsoport értékeihez képest azonban a BK-i apicalis rotáció (4,89 ± 2,04 fok vs. 10,11 ± 3,96 fok, p = 0,002), valamint a BK-i csavarodás (8,72 ± 2,88 fok vs. 14,63 ± 4,97 fok, p = 0,005) mértéke szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult a HES-betegekben. Az ALA- és a HES-betegek értékei között szignifikáns eltérés nem igazolódott.

Megbeszélés

Tanulmányunkban a 3DSTE-vel számított globális, átlagos szegmentális, valamint regionális BK-i strainek és rotációs paraméterek segítségével vizsgáltuk a BK-i deformáció eltéréseit HES-ben és ALA fennállása esetén egészséges kontrollok értékeihez hasonlítva. A 3DSTE-vel vizsgált deformációanalízis a 2D speckle-tracking echokardiográfiával (2DSTE), a cardialis mágneses rezonanciás vizsgálatokkal és a szöveti Doppler-képalkotással szemben validált képalkotó eljárás [17, 18, 22–25]. Közelmúltban megjelent tanulmányok igazolták, hogy a 3DSTE során meghatározott BK-i strainparaméterek valamelyest alacsonyabbak a 2DSTE során meghatározottakhoz képest, és az egyes gyártók által kínált készülékek között is van bizonyos fokú eltérés [17, 26]. Az alkalmazott módszertan jelentős előnyének tekinthető egyéb modalitásokkal összevetve annak noninvasivitása; a vizsgálat nem szögfüggő, valamint az egyes vizsgálatok fajlagos költsége alacsony [22].

A magunk legjobb tudomása szerint HES-betegekben még nem vizsgálták 3DSTE során a BK-i deformáció jellegzetességeit. ALA-betegek vonatkozásában azonban már számos tanulmány létezik, melyeket 2DSTE és 3DSTE során végeztek kis esetszámon. Egy közelmúlt-

ban megjelent 3DSTE-tanulmányban különböző Mayo-stádiumban levő ALA-betegeket vizsgáltak. A szerzők eredményei alapján korai stádiumban csak a globális BK-LS és BK-RS tért el az egészségesekhez képest, azonban a betegség előrehaladottabb stádiumában már a globális BK-CS és BK-3DS is lényeges eltéréseket mutatott [27]. Saját eredményeink megerősítették a fent leírtakat, azonban szignifikáns eltérést ALA fennállása esetén saját betegeinkben csak a globális BK-LS tekintetében tudunk kimutatni. Ennek ellenére jól látható, hogy minden strain értéke tendenciózusan alacsonyabb ALA fennállása esetén mind a kontrollokhoz, mind pedig a HES-betegek értékeihez képest. Jól látható továbbá az is, hogy a HES-betegek strainadatai is alacsonyabbak az egészséges populációhoz képest, bár itt csak a globális BK-LS-ben volt szignifikáns eltérés kimutatható, mely valószínűleg a relatíve alacsony esetszámból eredeztethető. Eredményeink alapján az is elmondható, hogy az ALA-betegekben jelentősen sérül a BK-i rotációs mechanika is, és gyakori a BK-MTR előfordulása, mely BK-i rotációs mintázat HES-betegekben nem tűnik ennyire gyakorinak [28].

A fent részletezett eltérések ALA esetében egyértelműen a könnyűlánc-fibrillumok BK-i depozíciójával és a következményes falmozgászavarokkal és szívelégtelenséggel magyarázhatók. HES fennállása esetén elméletileg az eosinophil sejtek degranulációja és a következményes lokális gyulladás és fibrosis állhat a tapasztalt eredmények hátterében. Mindkét kórkép esetében a betegek egy részében a klasszikus rizikófaktorok is jelen voltak, melyeknek a BK-i deformációra kifejtett hatásait szintén nem lehet kizárni.

Annak pontos definiálása, hogy ezekben a betegcsoportokban a 3DSTE-t pontosan mikor és miért érdemes elvégezni, a mai tudásunk szerint nem egyértelmű. A módszer előnye azonban, hogy egy időben lehet szív ciklusnak megfelelő térfogatméréseket végezni és deformációs paramétereket számítani. Az utóbbiak alkalmasak még jó pumpafunkció (például normális BK-EF) esetén is a fali kontraktilitás korai eltéréseinek detektálására. Jelen tudásunk alapján tehát egyelőre nem egyértelmű, hogy a vizsgálat által megismert adatok mennyiben segítik a betegek kezelését, illetve az adatoknak milyen prognosztikus jelentőségük van. Eredményeink azonban igazoltak lényeges eltéréseket mindkét betegcsoportban, mellyel kapcsolatban további széles körű, nagyobb betegszámon végzett vizsgálatok szükségesek oly módon, hogy az alkalmazott kezelési eljárásokat is figyelembe vesszük azok elemzésekor.

A vizsgálatok limitáló tényezői

Vizsgálataink eredményeit számos limitáló tényező befolyásolhatta:

- Mind a HES, mind az ALA viszonylag ritka betegség, így a vizsgálatainkba bevont esetek száma korlátozott volt.

- Eredményeinket befolyásolhatta az a tény, hogy az egyes betegek esetén nem vizsgáltuk, mióta állt fenn a betegség, és milyen gyógyszereket és egyéb kezelést alkalmaztak a vizsgálat időpontjában.
- ALA fennállása esetén a szívelégtelenség és a BK-i deformáció eltéréseinek összefüggéseit nem vizsgáltuk.
- A 3DSTE-vel kapcsolatban a legfontosabb limitáló tényező a 2D echokardiográfiához képest relatíve alacsony térbeli és időbeli felbontóképesség.
- Mivel a digitális adatgyűjtés során hat egyenlő szív ciklusból tevődik össze egyetlen 3D adatállomány, kialakulhat ún. „stitching noise”, azaz az egyes szektorok széleinél megjelenő artefaktum, amely a későbbi analízist zavarhatta [29].
- A jelen tanulmány céljának a BK deformációjának vizsgálatát tekintettük, így más szívüregék 3DSTE-vizsgálata nem képezte a jelen tudományos munka tárgyát [30, 31].

Következtetés

A 3DSTE alkalmas módszer a HES- és az ALA-betegcsoportokban a BK-i deformációs mechanika részletes vizsgálatára. Mindkét betegcsoportban jelentős deformációs eltérések tapasztalhatók, ALA fennállása esetén az eltérések kifejezettebbek.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: K. Á.: A hipotézisek kidolgozása, a vizsgálat lefolytatása, statisztikai elemzések. D. P., K. A., Gy. N.: A vizsgálat lefolytatása. M. I., F. D.: A vizsgálat lefolytatása, a kézirat megszövegezése. M. Sz., B. Z.: A kézirat megszövegezése. N. A.: A hipotézisek kidolgozása, a kézirat megszövegezése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Hardy WR, Anderson RE. The hypereosinophilic syndromes. *Ann Intern Med.* 1968; 68: 1220–1229.
- [2] Chusid MJ, Dale DC, West BC, et al. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975; 54: 1–27.
- [3] Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2017; 92: 1243–1259.
- [4] Klion A. Hypereosinophilic syndrome: approach to treatment in the era of precision medicine. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018; 2018: 326–331.
- [5] Kim NK, Kim CY, Kim JH, et al. A hypereosinophilic syndrome with cardiac involvement from thrombotic stage to fibrotic stage. *J Cardiovasc Ultrasound* 2015; 23: 100–102.

- [6] Mankad R, Bonnicksen C, Mankad S. Hypereosinophilic syndrome: cardiac diagnosis and management. *Heart* 2016; 102: 100–106.
- [7] Kleinfeldt T, Nienaber CA, Kische S, et al. Cardiac manifestation of the hypereosinophilic syndrome: new insights. *Clin Res Cardiol.* 2010; 99: 419–427.
- [8] Nemes A, Marton I, Domsik P, et al. The right atrium in idiopathic hypereosinophilic syndrome: insights from the 3D speckle tracking echocardiographic MAGYAR-Path Study. *Herz* 2019; 44: 405–411.
- [9] Nemes A, Marton I, Domsik P, et al. Characterization of left atrial dysfunction in hypereosinophilic syndrome – insights from the Motion analysis of the heart and great vessels by three-dimensional speckle tracking echocardiography in pathological cases (MAGYAR-Path) Study. *Rev Port Cardiol.* 2016; 35: 277–283.
- [10] Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid* 2016; 23: 209–213.
- [11] Esplin BL, Gertz MA. Current trends in diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Curr Probl Cardiol.* 2013; 38: 53–96.
- [12] Tan SY, Pepys MB. Amyloidosis. *Histopathology* 1994; 25: 403–414.
- [13] Merlini G. CyBORd: stellar response rates in AL amyloidosis. *Blood* 2012; 119: 4343–4345.
- [14] Merlini G, Lousada I, Ando Y, et al. Rationale, application and clinical qualification for NT-proBNP as a surrogate end point in pivotal clinical trials in patients with AL amyloidosis. *Leukemia* 2016; 30: 1979–1986.
- [15] Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 989–995.
- [16] Cheng ZW, Tian Z, Kang L, et al. Electrocardiographic and echocardiographic features of patients with primary cardiac amyloidosis. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2010; 38: 606–609.
- [17] Saito K, Okura H, Watanabe N, et al. Comprehensive evaluation of left ventricular strain using speckle tracking echocardiography in normal adults: comparison of three-dimensional and two-dimensional approaches. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22: 1025–1030.
- [18] Ammar KA, Paterick TE, Khandheria BK, et al. Myocardial mechanics: understanding and applying three-dimensional speckle tracking echocardiography in clinical practice. *Echocardiography* 2012; 29: 861–872.
- [19] Falk RH, Alexander KM, Liao R, et al. AL (light-chain) cardiac amyloidosis: a review of diagnosis and therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68: 1323–1341.
- [20] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 233–270.
- [21] Nemes A, Forster T. Recent echocardiographic examination of the left ventricle – from M-mode to 3D speckle-tracking imaging. [A bal kamra korszerű echokardiográfias vizsgálata – az M-módtól a 3D speckle-tracking képalkotásig.] *Orv Hetil.* 2015; 156: 1723–1740. [Hungarian]
- [22] Nemes A, Kalapos A, Domsik P, et al. Three-dimensional speckle-tracking echocardiography – a further step in non-invasive three-dimensional cardiac imaging. [Háromdimenziós speckle-tracking echokardiográfia – egy újabb lépés a noninvazív háromdimenziós kardiális képalkotásban.] *Orv Hetil.* 2012; 153: 1570–1577. [Hungarian]
- [23] Nesser HJ, Mor-Avi V, Gorissen W, et al. Quantification of left ventricular volumes using three-dimensional echocardiographic speckle tracking: comparison with MRI. *Eur Heart J.* 2009; 30: 1565–1573.
- [24] Kleijn SA, Brouwer WP, Aly MF, et al. Comparison between three-dimensional speckle-tracking echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging for quantification of left ventricular volumes and function. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; 13: 834–839.
- [25] Kleijn SA, Aly MF, Terwee CB, et al. Reliability of left ventricular volumes and function measurements using three-dimensional speckle tracking echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; 13: 159–168.
- [26] Gayat E, Ahmad H, Weinert L, et al. Reproducibility and inter-vendor variability of left ventricular deformation measurements by three-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011; 24: 878–885.
- [27] Pradel S, Magne J, Jaccard A, et al. Left ventricular assessment in patients with systemic light chain amyloidosis: a 3-dimensional speckle tracking transthoracic echocardiographic study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2019; 35: 845–854.
- [28] Nemes A, Földeák D, Domsik P, et al. 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.
- [29] Seo Y, Ishizu T, Aonuma K. Current status of 3-dimensional speckle tracking echocardiography: a review from our experiences. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2014; 22: 49–57.
- [30] Nemes A, Havasi K, Ambrus N, et al. Echocardiographic assessment of the left atrial appendage – transoesophageal, transthoracic and intracardiac approaches. [A bal pitvari fülcse echokardiográfias vizsgálata – transoesophagealis, transthoracalis és intracardialis lehetőségek.] *Orv Hetil.* 2018; 159: 335–345. [Hungarian]
- [31] Kovács Z, Kormányos Á, Domsik P, et al. Borderline left ventricular ejection fraction is associated with alterations in mitral annular size and function. Results from the three-dimensional speckle-tracking echocardiographic MAGYAR-Healthy Study. [A határérték bal kamrai ejekciós frakció egyútt jár a mitralis anulus méretének és funkciójának eltéréseivel. Eredmények a háromdimenziós speckle-tracking echokardiográfias MAGYAR-Healthy Tanulmányból.] *Orv Hetil.* 2018; 159: 2129–2135. [Hungarian]

(Nemes Attila dr.,
Szeged, Semmelweis u. 8., 6725
e-mail: nemes@in2nd.szote.u-szeged.hu)