

Der besondere Fall: Amyloidose des Herzens als Differenzialdiagnose bei eingeschränkter kardialer Pumpfunktion

L. D'Errico, M. Zellweger, T. Niemann

Fallvorstellung

Ein 28-jähriger Patient wurde vom Hausarzt mit kardialer Belastungsdyspnoe (NYHA III) sowie thorakalem Druckgefühl überwiesen. Zudem bestand eine arterielle Hypertonie. Der Patient berichtete über chronischen Reizhusten mit weißlichem Auswurf. Drei Monate zuvor war er bei gleicher Symptomatik bereits mit der Verdachtsdiagnose einer Myokarditis hospitalisiert worden, wobei diese Diagnose aber nicht bestätigt oder lege artis ausgeschlossen werden konnte.

Klinisch zeigte sich ein normotoner (130/80 mmHg) und normokarder Patient. Die Herz- und Lungenauskultation waren normal; es fiel aber ein positiver hepatojugulärer Reflux auf. Das Ruhe-EKG zeigte einen normokarden Sinusrhythmus mit linksanteriorem Hemiblock und Repolarisationsstörungen in den lateralen Ableitungen. Im Vergleich zur letzten Kontrolle vor 2 Monaten war der BNP-Wert erhöht (1180 ng/l). Die gegen Ende der vormaligen Hospitalisation normalisierte CK war erneut auf 243 U/l angestiegen. Das CRP zeigte Normalwerte und die Leukozyten waren leicht erhöht.

In der Echokardiografie war die systolische linksventrikuläre (LV) Funktion leicht eingeschränkt bei auffallender konzentrischer, septumbetonter Hypertrophie. Zudem präsentierte sich eine linksventrikuläre diastolische Dysfunktion mit restriktivem Füllungsmuster sowie eine leicht eingeschränkte Pumpfunktion auch rechtsventrikulär. Eine anamnestisch bekannte leichte bis mittelschwere Mitralinsuffizienz konnte als befundkonstant bestätigt werden. Der pulmonalarterielle Druck war leicht bis mittelgradig erhöht. In der Folge wurden eine Kardio-MRT zum Ausschluss einer strukturellen Herzerkrankung oder einer Myokarditis und eine Thorax-CT zum Ausschluss einer Lungenembolie durchgeführt.

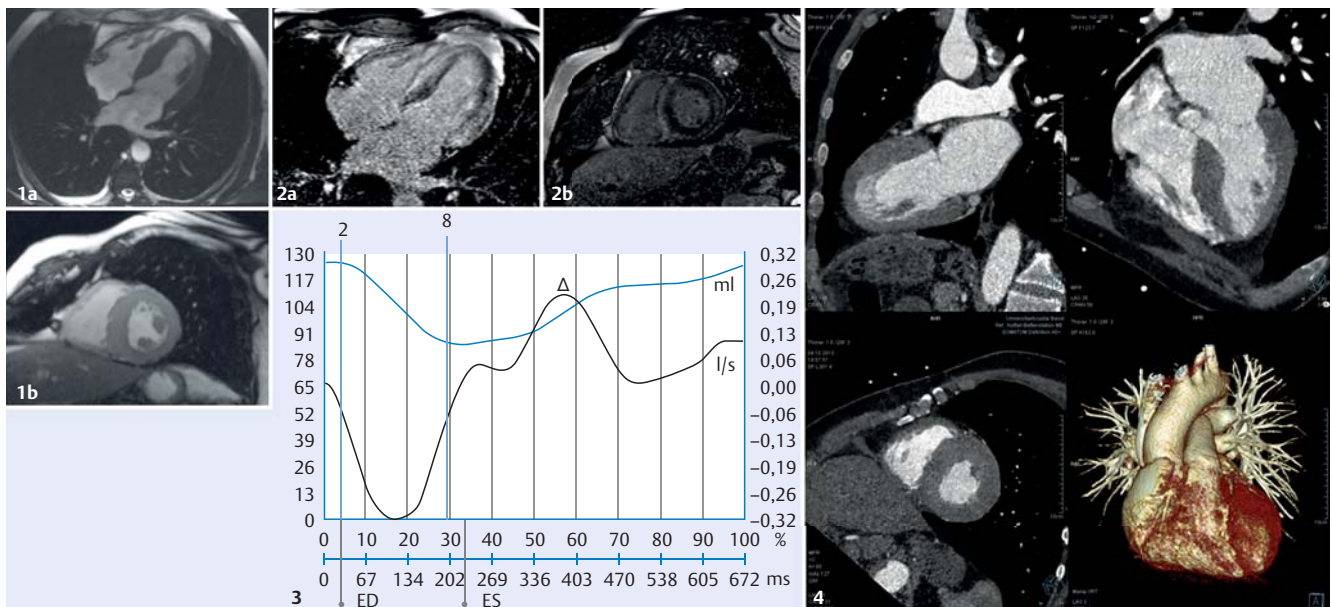


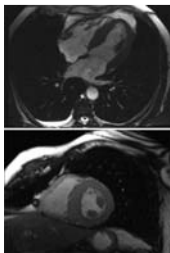
Abb. 1 T2w cineTrufi in enddiastolischer Phase. Im 4-Kammer-Blick (a) und in der Kurzachse (b) zeigt sich eine Hypertrophie des gesamten linken Ventrikels mit septaler Betonung (2,6 cm enddiastolische Septumdicke), weniger auch des rechten Ventrikels. Geringer Pleuraerguss rechts.

Abb. 2 IR-Akquisition nach Kontrastmittelgabe. Sowohl im 4-Kammer-Blick (a) als auch in der Kurzachse (b) zeigt sich ein diffuses Late-Gd-Enhancement über die gesamte Zirkumferenz des linken Ventrikels mit insbesondere myokardialer Ausbreitung vom nichtkoronaren Muster. Zusätzlich fällt auch eine Beteiligung des rechten Ventrikels auf.

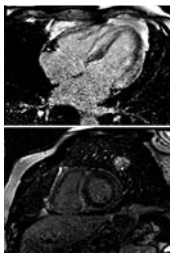
Abb. 3 Zeitlicher Verlauf des LV Volumens (obere Kurve), 1. Integral (LV dV/dt) mit Darstellung der „peakfilling rate“ (Δ).

Abb. 4 Multiplanare Rekonstruktion des Herzens aus dem Thorax-CT zum Ausschluss einer Lungenembolie. Die aus der MRT bekannte Myokardinfiltation ist auch retrospektiv nicht abgrenzbar.

Bildanalyse



In der MRT (1,5 Tesla, Siemens Espree) zeigte sich in den T2w Cine-trufi-Sequenzen (Abb. 1) eine niedrignormale linksventrikuläre Pumpfunktion (LVEF 56%) bei basal betonter Hypokinesie. Mittventrikulär fand sich die Hypokinesie betont septal; das Septum war hypertroph (2,6 cm enddiastolische Septumdicke). Auch das rechtsventrikuläre Myokard zeigte eine leichte Hypertrophie bei ebenfalls quantitativ leicht eingeschränkter Pumpfunktion (RVEF 51%). Die indexierten links- und rechtsventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Volumina bewegten sich im Normbereich. Nach Kontrastmittelgabe (20 ml Multihance i. v.) zeigte sich in den IR-Sequenzen (Abb. 2) ein diffuses Late-Gd-Enhancement mit insbesondere mittmyokardialer Ausbreitung vom nicht koronaren Muster. Dabei fiel auch eine Beteiligung des rechten Ventrikels auf.



Diagnose und Verlauf

Diagnose. In Zusammenschau mit der klinischen Präsentation und der Echokardiografie sind die Befunde der MRT gut vereinbar mit einer kardialen Amyloidose. Die Diagnose der Myokardbiopsie vom gleichen Tag lautete „ausgeprägte kardiale Amyloidose vom Typ AL-Lambda (Leichtkettenamyloidose) mit interstitiell/perimyozytärem Ablagerungsmuster“ und bestätigte damit diesen Verdacht. In der Folge konnte mittels Knochenmarkbiopsie auch die Grunderkrankung, ein λ -klonales multiples Myelom, gefunden werden (40% Infiltration im Knochenmark). In der anschließenden Ganzkörper-MRT wurden mehrere myelomsuspekte Läsionen in der Brust- und Lendenwirbelsäule identifiziert.

Verlauf. Drei Wochen nach der Erstuntersuchung ist der Patient von kardialer Seite weiterhin deutlich symptomatisch mit einer persistierenden Belastungsdyspnoe NYHA III. In der Spiroergometrie ist die maximale Sauerstoffaufnahme mit knapp 11 ml/min/kgKG deutlich reduziert. Wegen der schlechten körperlichen Leistungsfähigkeit mit sehr begrenzter kardialer Reserve ist das kardiale Risiko hinsichtlich einer möglichen autologen Stammzelltransplantation als sehr hoch einzuschätzen. Insgesamt ist die kardiale Prognose ernst und prinzipiell nur durch eine optimale Reduktion der kardiotoxisch wirkenden freien λ -Leichtketten zu beeinflussen. Damit bleibt vorerst nur die symptomatische Therapie mittels Diuretika und Aldosteronantagonisten. ACE-Hemmer sollten wegen vermehrter

Hypotonieneigung bei amyloidbedingter autonomer Neuropathie nur vorsichtig eingesetzt werden.

Krankheitsbild

Amyloid. Bei einer Amyloidose wird ein normalerweise lösliches Protein (unterschiedlicher Herkunft) falsch gefaltet, neigt deshalb zur Aggregation und lagert sich in Geweben ab. Dabei liegt dieses abnorm veränderte Protein (Amyloid) in Form von Fibrillen (β -Fibrillen) vor. Das jeweilige Vorläuferprotein ist dabei namensgebend für die Amyloidose, bei der AL-Amyloidose handelt es sich z. B. um die Immunglobulin-Leichtketten. Amyloid kann prinzipiell in jedem Organ und Gewebetyp gebildet werden, wobei lokale Formen (auf ein Organ beschränkt) von systemischen Formen unterschieden werden [1]. Nachgewiesen wird Amyloid in Gewebeproben, die zuvor mit Kongorot gefärbt wurden und dabei eine typische Doppelbrechung zeigen.

Epidemiologie. Die Inzidenz systemischer Amyloidosen liegt bei etwa 1 : 100 000, die AL-Amyloidose ist dabei mit 85% aller neu diagnostizierten Amyloidosefälle die häufigste Form. Prinzipiell können Amyloidosen in jedem Lebensalter auftreten, am häufigsten sind sie jedoch bei älteren Patienten.

Herzbeteiligung. Amyloidosen, die mit einer Herzbeteiligung einhergehen, zeigen Unterschiede in Prognose und Therapie [2]. Zu ihnen gehören:

- Leichtkettenamyloidose (AL)
- Serumamyloid-A-Amyloidose (AA)
- hereditäre Amyloidose
- senile systemische Amyloidose (SSA)
- atriale Amyloidose (AANP)
- β_2 -Mikroglobulin-Amyloidose ($A\beta_2M$)

AL-Amyloidose. Die AL-Amyloidose ist durch die Ablagerung von Immunglobulin-Leichtkettenproteinen charakterisiert. Etwa 10–12% der Patienten mit multiplem Myelom entwickeln eine Amyloidose. Aufgrund einer meist schweren kardialen Beteiligung ist die Prognose bei der AL-Amyloidose schlecht. Die Entwicklung einer Herzinsuffizienz bei mindestens 25% der Patienten führt zu einem medianen Überleben ohne Behandlung von nur 13 Monaten [3, 4]. Auch unter Therapie liegt die mittlere Überlebenszeit ab Beginn einer klinisch manifesten Herzinsuffizienz bei nur 6 Monaten [5]. Die häufigste extrakardiale Manifestation der AL-Amyloidose ist das nephrotische

Syndrom, das häufig mit einer Niereninsuffizienz einhergeht.

Diskussion

Indikationen der kardialen MRT. Neben der nicht-invasiven Gewebecharakterisierung des Myokards ist mit der MRT prinzipiell die Beurteilung von Morphologie und Funktion des gesamten kardiovaskulären Systems möglich. Die wichtigsten klinischen Indikationen einer kardialen Gewebecharakterisierung mittels MRT sind z.Zt.:

- die myokardiale Viabilitätsdiagnostik bei koronarer Herzerkrankung [6]
- die Differenzierung zwischen ischämischer und nicht-ischämischer Ursache bei Herzinsuffizienz [7]
- die Diagnostik und Verlaufskontrolle nicht-ischämischer Myokarderkrankungen wie z. B. hypertrophe Kardiomyopathie [8], entzündliche Kardiomyopathien (z. B. Myokarditis [9]) oder kardiale Beteiligung bei Systemerkrankungen (z. B. Sarkoidose, Amyloidose [10])

Kontrast-MRT. Zur Gewebecharakterisierung des Myokards verwendet man in erster Linie intravenöses Kontrastmittel. Wesentliches Prinzip der Kontrast-MRT ist dabei, dass sich das Kontrastmittel in Myokardarealen mit vergrößertem Extrazellulärraum (z. B. als Folge von Nekrose, Fibrose oder durch Ansammlung pathologischer Stoffwechselprodukte) verzögert anreichert (Late Enhancement) [11], während es im gesunden Myokard nicht zur Anreicherung kommt [12]. Auf diese Weise können auch sehr kleine Myokardschäden mittels Kontrast-MRT erkannt und dargestellt werden [13]. Unter Berücksichtigung des örtlichen Auflösungsvermögens der MRT können in vivo bereits eine Vielzahl von Myokardschäden diagnostisch wegweisend zugeordnet werden.

Das Late Enhancement erhöht im Vergleich zu anderen bildgebenden Methoden deutlich die Sensitivität hinsichtlich der strukturellen Charakterisierung des Myokards und myokardialer Pathologien [14].

Kardiale Amyloidose. Im Speziellen kann die kardiale Amyloidose zu verschiedenen Mustern der verzögerten Kontrastmittelanreicherung im Myokard führen. Die am häufigsten angetroffenen Muster sind eine Kontrastmittelanreicherung, die sich auf das subendokardiale Gewebe beschränkt, oder eine globale transmurale Kontrastmittelanreicherung [15]. Ein anderes,

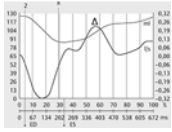
seltener angetroffenes Muster ist ein fleckiges Late Enhancement. Charakteristisch ist bei den meisten Patienten eine schlechte Suppressibilität des Myokards und konsekutiv fehlende homogene myokardiale Absättigung beim Versuch, die optimale Inversionszeit (TI) mithilfe der TI-Suchsequenz zu bestimmen. Dies wird auch als Phänomen des suboptimalen „Nullens“ bezeichnet. Deshalb erscheint das Late Enhancement zumeist nicht so kontrastreich wie beispielsweise beim Myokardinfarkt. Die Durchführung eines Inversion-Time-Scouts ist zur Fehlervermeidung hier sehr hilfreich [16].

Restriktive diastolische Funktionsstörung. Aus der infiltrativen Kardiomyopathie resultiert eine restriktive diastolische Funktionsstörung. Dabei können die Herzkammern zunächst noch normal groß und die systolische Pumpfunktion ebenfalls unverändert sein. Weil aber immer mehr Amyloidproteine in die Herzmuskulatur eingebaut werden, verhärtet sich das Myokard zunehmend und versteift letztlich. Aus diesem Grund wird die kardiale Amyloidose auch als „stiff heart syndrome“ bezeichnet. Mit dieser Versteifung nimmt die Relaxationsfähigkeit ab, es kommt zu einem Rückstau während der Diastole in die Vorhöfe, wodurch diese dilatieren [17]. Typischer Befund ist somit eine diastolisch eingeschränkte Herzfunktion.

Die normale diastolische Funktion wird von verschiedenen Parametern beeinflusst und unterteilt sich in 4 Füllungsphasen [18]:

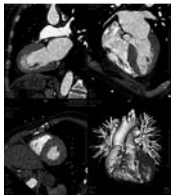
- isovolumische Relaxation
- frühe schnelle Füllung
- Diastase
- Vorhofkontraktion

Die Relaxation ist ein aktiver Prozess, die Elastizität ein passiver, abhängig von Struktureigenschaften des Myokards. Hier ist die diastolische Dysfunktion assoziiert mit Störungen der aktiven Relaxation oder der Elastizität, meist mit beiden. Die kardiale MRT kann über die Analyse der linksventrikulären Füllungsrate Aussagen zur diastolischen LV Funktion treffen. Diese repräsentiert den zeitlichen Verlauf des LV Volumens über den Herzzyklus (LV V/t). Zusammen mit der 1. Ableitung (LV dV/dT) kann die Peakfilling-Rate (maximale Füllungsrate [in ml/s]) und die Time-To-Peak-Filling-Rate (Zeit bis zur maximalen Füllungsrate [in ms]) ermittelt werden [19]. Allerdings ist für diese Analyse die Segmentierung eines gesamten Herzzyklus notwendig, was in der klinischen Routine keineswegs die Regel ist. Bei unserem Patienten zeigte sich eine Peakfilling-Rate von 221 ml/s (Δ) und eine Zeit bis zur



Peakfilling-Rate von 384 ms (Abb. 3). Beide Werte liegen deutlich unterhalb publizierter Normwerte (301 ml/s, 160 ms) und weisen damit auf die schwere diastolische Dysfunktion hin [19].

Insgesamt wird die Diagnose einer kardialen Amyloidose somit aus der Zusammenschau des Musters der beschriebenen Kontrastmittelanreicherungen und der überwiegend diastolischen Funktionsstörungen wahrscheinlich.



Im bereits vor der MRT durchgeführten CT zum Ausschluss einer Lungenembolie konnten die Myokardveränderungen auch retrospektiv nicht abgegrenzt werden (Abb. 4).

Korrespondenzadresse

Dr. Luigia D'Errico
 Universitätsspital Basel
 Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
 Petersgraben 4
 CH 4031 Basel
 E-Mail: luigia.derrico@usb.ch

Literatur

- Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 583–596
- Hoyer C, Angermann CE, Knop S et al. Cardiac amyloidosis. *Med Klin (Munich)* 2008; 103: 153–160
- Kyle RA. Amyloidosis. *Circulation* 1995; 91: 1269–1271
- Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine. *N Engl J Med* 1997; 336: 1202–1207
- Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3751–3757
- Kim RJ, Wu E, Rafael A et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000; 343: 1445–1453
- Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM et al. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2005; 26: 1461–1474
- Moon JC, McKenna WJ, McCrohon JA et al. Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. *J Am CollCardiol* 2003; 41: 1561–1567
- Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis. *Circulation* 2004; 109: 1250–1258
- Vogelsberg H, Mahrholdt H, Deluigi CC et al. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis. *J Am CollCardiol* 2008; 51: 1022–1030
- Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM et al. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2005; 26: 1461–1474
- Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM et al. Assessment of myocardial viability by cardiovascular magnetic resonance imaging. *EurHeartJ* 2002; 23: 602–619
- Ricciardi MJ, Wu E, Davidson CJ et al. Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation. *Circulation* 2001; 103: 2780–2783
- Austin BA, Tang WH, Rodriguez ER et al. Delayed hyper-enhancement magnetic resonance imaging provides incremental diagnostic and prognostic utility in suspected cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 1369–1377
- Maceira AM, Joshi J, Prasad SK et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005; 111: 186–193
- Bauner KU, Wintersperger B. MRI in cardiac sarcoidosis and amyloidosis. *Radiologe* 2013; 53: 54–60
- Chew C, Ziady GM, Raphael MJ et al. The functional defect in amyloid heart disease. The "stiff heart" syndrome. *Am J Cardiol* 1975; 36: 438–444
- Caudron J, Fares J, Bauer F et al. Evaluation of left ventricular diastolic function with cardiac MR imaging. *Radiographics* 2011; 31: 239–259
- Kawaji K, Codella NC, Prince MR et al. Automated segmentation of routine clinical cardiac magnetic resonance imaging for assessment of left ventricular diastolic dysfunction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 476–484