

## ESETISMERTETÉS

Antracyclinkezelésre visszavezethető  
restriktív cardiomyopathia

Heltai Krisztina, Szabóki Ferenc

**BEVEZETÉS** – A szerzők húsz évvel korábban alkalmazott adriablastinkezelést követően kialakult restriktív cardiomyopathia és következményes ritmuszavarok esetét mutatják be.

**ESETISMERTETÉS** – A 30 éves nőbeteget három éve kezelték ambulánsan paroxysmalis supraventricularis tachycardia (PSVT), majd fulladás miatt. A terápiás próbálkozások ineffektívek voltak, mivel a beteg – fokozódó rosszullétre hivatkozva – a gyógyszereket nem vette be. Ezt vegetatív neurózissal és a kooperáció hiányával magyarázták, újabb gyógyszerekre váltottak. Később dilatatív cardiomyopathia és coronariabetegség irányában kezdték vizsgálni. A szerzők intézményének kardiológiai őrzőjébe a beteg nyugalmi dyspnoe, ritmuszavar (PSVT) miatt adott intravénás propafenonkezelést követően kialakult kardiogén sokk miatt került. Az EKG-n ekkor sinusritmust regisztráltak, de monitorozása során PSVT és non sustained ventricularis tachycardia (VT) ismételt fellépését észlelték. Echokardiográfiás vizsgálata során diffúz hipokinézist, normális méretű bal kamrát, emelkedett jobb kamrai nyomást találtak. Tekintettel az alacsony ejekciós frakcióra, az újra és újra kialakuló magas kamrafrekvenciájú ritmuszavart a szerzők amiodaronnal kezelték. A beteg anamnézisében 1977-ben neuroblastoma miatti opus, 1978-79-ben két évig tartó kombinált citosztatikus kezelés (antracyclinnel is) szerepel.

**KÖVETKEZTETÉS** – A szerzők véleménye szerint a betegnél cardialis alapbetegségként az antracyclintoxicitás következtében kialakult restriktív cardiomyopathia tételezhető fel, ennek következménye volt a ritmuszavar. A cardiomyopathia restriktív típusának bizonyítására echokardiográfiás és katéteres nyomásméréseket, koronarográfiát, a restriktív cardiomyopathia egyéb okainak kizárására, illetve az antracyclintoxicitás lehetőség szerinti kimutatására pedig szívizom-biopsziát végeztek.

**antracyclin, restriktív cardiomyopathia, paroxysmalis supraventricularis tachycardia**

**A CASE OF RESTRICTIVE CARDIOMYOPATHY DUE TO ANTHRACYCLINE TREATMENT**

**INTRODUCTION** – A case of restrictive cardiomyopathy with consecutive arrhythmia is presented which developed 20 years after adriablastin treatment

**CASE REPORT** – A 30 years old women has already been treated for 3 years at an outpatient clinic for paroxysmal supraventricular tachycardia (PSVT) and shortness of breath. All therapeutic interventions were ineffectual, since the patient refused to take the prescribed medicines because of feeling worse after taking them. This lack of compliance was first explained by vegetative neurosis, but later she was examined with the suspicion of dilatative cardiomyopathy and coronary heart disease. The patient was admitted to the Cardiology Intensive Care Unit with cardiogenic shock which developed after injection of propafenon that had been given due to PSVT. On admission sinus rhythm was seen, but later PSVT and non-sustained VT were recorded. Echocardiography showed diffuse hypokinesis, normal diameter of left ventricle and increased right ventricle pressure. Considering the low EF and the recurring high frequency arrhythmia, amiodarone treatment was introduced successfully. From the medical history of the patient it emerged, that in 1977, she underwent surgery due to neuroblastoma with consecutive combined chemotherapy containing adriablastin.

**CONCLUSION** – It is presumed that the recurring arrhythmia was a consequence of restrictive cardiomyopathy resulting from anthracycline treatment. To prove the diagnosis of restrictive cardiomyopathy echocardiography, Swan-Ganz catheter insertion, coronarography and myocardium biopsy were performed to exclude other possible causes of restrictive cardiomyopathy and to verify the toxic effect of anthracycline.

**anthracycline, restrictive cardiomyopathy, paroxysmal supraventricular tachycardia**

dr. Heltai Krisztina (levelező szerző/correspondent), dr. Szabóki Ferenc: MÁV Kórház, Kardiológia/  
Railway Hospital, Department of Cardiology, H-1062 Budapest, Podmaniczky u. 111.

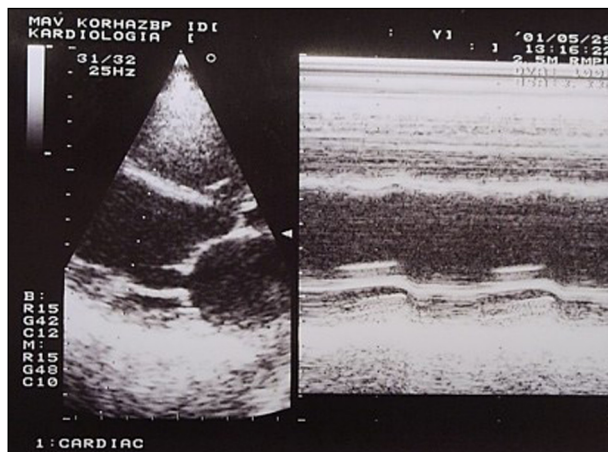
Érkezett: 2001. október 24. Elfogadva: 2002. március 20.

Tankönyvi adatokból általánosan ismert tény a kemoterapeutikumok, elsősorban az antracyclinek kardiotoxikus hatása (1, 2). Ezek a szerek gyakrabban okoznak akut szívelégtelenséget, ezért a mai gyakorlat szerint ilyen kezelés alatt rendszeres kardiológiai ellenőrzés szükséges, és a következő adag gyógyszer beadása szigorúan meghatározott echokardiográfias paraméterekhez kötött. Kevésbé ismert és ritkábban látott szövödmény az antracyclinek késői kardiotoxikus hatása. Esetünkben 20 évvel korábban adott adriablastinkezelés következtében kialakult restriktív cardiomyopathia és következményes ritmuszavar lehetőségének alátámasztását szeretnénk bemutatni. Az esetet azért is tartjuk ismertetésre érdemesnek, mivel tudásunk szerint ilyen okból kialakult restriktív cardiomyopathiát Magyarországon még nem írtak le.

## Esetismertetés

Az 1971-ben született nő 1976-ban neuroblastoma miatt mellkasi műtéten esett át, majd 1977-78-ban kombinált citosztatikus (adriablastin, vincristin, cyclophosphamid) kezelést kapott összesen tíz alkalommal. Ezt követően malignus betegségéből gyógyultnak nyilvánították.

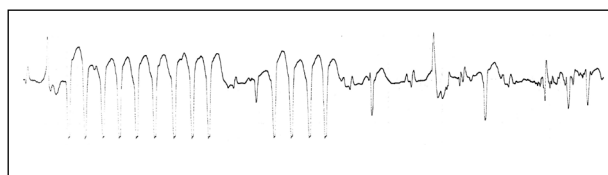
Panaszai 1997-ben kezdődtek, amikor palpitáció miatt fordult orvoshoz (ekkor külföldön tartózkodott), ekkor terápiás javaslat nélkül hazai kivizsgálását indítványozták. 1998-ban Magyarországon Holter-vizsgálatot végeztek; a felvételeken néhány percig tartó paroxysmalis supraventricularis tachycardiás szakaszokat láttak, ezért verapamilkezelést kezdtek. A beteg a gyógyszert állapotromlásra hivatkozva nem szedte, ezért propafenon-terápiával próbálkoztak; néhány tableta bevétele után a beteg ezt a gyógyszert szintén elhagyta rosszullétek fellépte miatt. Orvosai ezt a beteg rossz kooperációjának, valamint vegetatív neurózisnak tulajdonították, a továbbiakban azonos gyógyszereszedést javasolva. 1999-ben kezdődtek a fulladásos panaszok, amelyet ekkor még nem kezeltek. 2000 nyarán tonsillectomia vált szükségessé; mivel a beteg a műtét végzését narkózisban kérte, az opus előtt (szeptemberben) echokardiográfias vizsgálatra került sor. Ezen normális méretű kamrát (53/43 mm) és diffúz hipokinézist találtak, és dilatatív cardiomyopathiát (DCM) diagnosztizáltak. Ekkor a terápiás javaslat propafenon mellett enalapril adásával bővült, amelyet hypotonia és rosszullét miatt a beteg ismét nem szedett. Izotópos terheléses vizsgálatot (szívizom-perfúziós SPECT) végeztek, amely a myocardium több területén reverzibilis keringészavart mutatott. Koronarográfiára tettek javaslatot. 2001. februárban újabb intézetben a dilatatív cardiomyopathia és a paroxysmusos supraventricularis tachycardia lehetősége miatt metoprolol szedését javasolták, és kivizsgálásra jegyezték elő a beteget. A beteg a  $\beta$ -receptor-blokkoló szedését sem tolerálta. Ekkor már kis terhelésre is fokozódó dyspnoe lépett föl nála, emiatt amiloridot és hidroklorotiazidot kapott; a későbbiekben már nyugalmi helyzetben is fulladást panaszolt.



1. ábra. A bal kamra az echokardiográfias vizsgálatkor parasternalis hosszszelvényben és M módban

Bal kamra: 48/43 mm, EF: 19%

A beteget 2001. május végén vettük fel kardiológiai őrzőnkbe az ismét fellépő paroxysmusos supraventricularis tachycardia (170/min frekvenciájú) kezelésére kapott 1 ampulla propafenon után kialakult kardiogén sokk miatt. Felvételkor az EKG-n sinusritmust láttunk, 70/0 Hgmm-es vérnyomást mértünk. Presz-szorkezelés mellett keringése két nap alatt stabilizálódott. Echokardiográfias vizsgálatok 48/43 mm nagyságú bal kamrát, jelentős diffúz hipokinézist, 21%-os ejekciós frakciót, 2,5-es E/A-t, 56 ms-os decelerációs időt, 45 Hgmm-es jobb kamrai nyomást észleltünk (1. ábra). Ez az ultrahangos kép nem dilatatív, hanem restriktív cardiomyopathiának felelt meg. Swan-Ganz-katéterezéssel 17 Hgmm-es éknyomást, 2,0 l/perc perctérfogatot, 1,1 l/perc/m<sup>2</sup> szívindexértékeket mértünk. Monitorozása során óráig tartó supraventricularis tachycardiát (140-170/min kamrafrekvenciával) és non sustained ventricularis tachycardiákat (maximum 15 tagút) láttunk (2., 3. ábra). Alacsony ejekciós frakciója miatt amiodaront kapott, amely ritmuszavarát megszüntette. Az emelkedett jobb kamrai nyomás és nagyvérköri dekompenzáció miatt nagy adag furosemidet adtunk; oedemái, dyspnoéja megszűnt. A restriktív cardiomyopathia hátterében felvetődött a korábbi nagy adagú adriablastinkezelés, ezt megerősítendő került sor további, invazív vizsgálatokra. A koronarográfia során negatív coronariastatust találtunk, ennek kapcsán szívizom-biopszia is történt; a szövettani vizsgálat eredménye: a szívizomrészletek morfológiai értékelése alapján a szívizomban idegen anyag lerakódása



2. ábra. A monitorozás során látott, non sustained ventricularis tachycardia

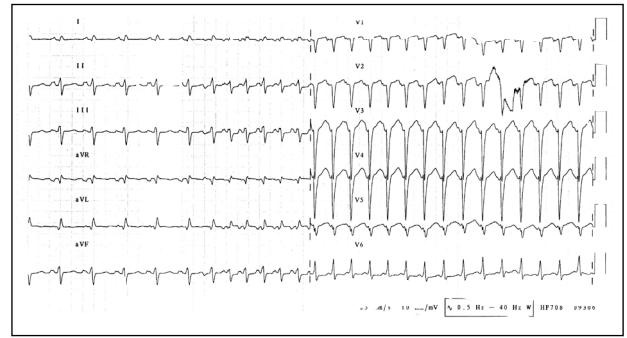
(amiloid, haemochromatosis) nem igazolható. Az izomsejteken dominálónan leírt elváltozások nem specifikusak, több kórképben előfordulhatnak. Az endocardium felszínén leírt fibrindús, idült lobsejtekkel enyhén beszűrt elváltozás katéterezéshez kapcsolódó szöveti reakció is lehet, de felveti esetleges szívbelhártya-megbetegedés lehetőségét is. A szívizomban talált összes eltérés megfelelhet egy esetlegesen lényegesen korábban történt citosztatikus kezelés következményének is.

## Megbeszélés

Az antracyclineket az 1970-es évek közepétől használják rendszeresen malignus betegségek kezelésére az onkológusok. Lehetséges kardiotoxicitásukról a nemzetközi irodalomban 1978-tól jelennek meg közlemények, először állatkísérletek eredményeiről, majd humán kezelésekről. Ezek az irodalmi adatok általában kardiotoxicitásról és szívelégtelenségről szólnak; főleg az akut kardiotoxicitást és kevésbé a krónikus tárgyalják (3–5). Az antracyclinek akut myocardiumot károsító hatása közismert az onkológusok körében; elsősorban balkamra-dilatáció és szívelégtelenség képében jelenik meg (6). A protokollok szerint minden újabb kemoterápiás kezelést kardiológiai vizsgálatnak kell megelőznie: echokardiográfias vizsgálattal ejekciós frakciót kell mérni. Ha ez az érték az előző méréshez képest 10%-ot csökken, illetve az ejekciós frakció 50% alá esik, akkor módosítani kell az onkológiai kezelést. Köztudott, hogy a kardiotoxicitás a beadott összdózistól függ, 300 mg/m<sup>2</sup> összdózis alatt ritkán, 550 mg/m<sup>2</sup> vagy nagyobb összdózis esetén a betegek 50%-ánál alakul ki (7). Szívelégtelenség esetén ismeretek és szabályozottak a terápiás lépések is.

*A krónikus toxicitás inkább restriktív típusú és irreverzibilis balkamra-elégtelenséget okoz.*

A krónikus toxicitás viszont évekkel a kezelés után alakul ki; a beteg ekkor már nem áll szoros orvosi ellenőrzés alatt, ezért a kardiális elváltozások indulásának ideje általában nem ismert, a beteget csak a komoly tünetek viszik orvoshoz. Ez a kórforma kevésbé szerepel az orvosi köztudatban és az irodalomban is (8). Szemben az akut toxicitás balkamra-dilatációjával, a krónikus toxicitás inkább restriktív típusú és irreverzibilis balkamra-elégtelenséget okoz. Ennek megfelelően kezelése is jóval nagyobb problémát jelent. 1986-ban jelent meg *Mortensen* közleménye 38 vizsgált betegről, akiknél antracyclin okozta krónikus kardiotoxicitás lehetsége merült fel. E betegek közül 11-nél találtak klinikai tüneteket okozó szívelégtelenséget; tíz betegnél a hemodinamikai, az echokardiográfias és a szívizombiopsziás adatok azt mutatták, hogy az antracyclin



3. ábra. EKG-készítés közben induló, 160/min frekvenciájú supraventricularis tachycardia

okozta krónikus kardiotoxicitás restriktív típusú cardiomyopathia kialakulásához vezethet (9).

A restriktív cardiomyopathia myocardialis és endomyocardialis formáját különböztetjük meg. A myocardialis forma háttérben scleroderma, amyloidosis, sarcoidosis, Gaucher-kór, Hurler-kór, haemochromatosis, Fabry-kór állhat. Az endomyocardialis forma oka endomyocardialis fibrosis, hypereosinophil syndrome, carcinoid, metasztázis, sugárkezelés, antracyclintoxicitás lehet. Gyermekek leggyakrabban akut leukémia miatt kapnak doxorubicinkezelést; e gyermekek körében végzett vizsgálatok eredményeként a kezelést követően 3–10 évvel később manifesztálódott szívelégtelenséget is közöltek (1, 2, 10).

Az 1970-es évek második felében kezdték hazánkban is használni az adriablastint malignus betegségek kezelésére, gyermekek és felnőttek körében egyaránt. A kardiotoxicitás még nem volt köztudott, a betegeket kardiológiai szempontból nem követték. Az ekkor kezelt és onkológiai betegségéből gyógyult gyermekek napjainkra érnek felnőttkorba. Számítanunk kell rá, hogy néhányuknál a korábbi kezelés szövődményeként szívelégtelenség alakul ki. Ugyanígy, a korábban kezelt és gyógyult felnőtteknél is, évekkel később kialakulhatnak a szívbetegség klinikai tünetei.

Esetünkben a szövettani vizsgálat nem volt egyértelműen patognosztikus, de a restriktív cardiomyopathia többi lehetséges oka kizárható volt, és a pozitív anamnézis miatt igen valószínű az antracyclin késői toxicitása. A fel nem ismert kardiális alapbetegség tehát nem dilatatív, hanem restriktív típusú szívelégtelenség. Az ennek következtében kialakult rendkívül alacsony ejekciós frakció, a bal kamra kompenzációs képességének elvesztése állhatott a korábbi sikertelen gyógyszeres kezelés háttérében; ennek következtében nem tolerálta a beteg a negatív inotrop, illetve a pre- vagy afterloadot csökkentő hatású szereket. Ezt támasztja alá a propafenon következtében kialakult kardiogén sokk is, amely miatt kezeltük.

Esetünket azért tartjuk közlésre érdemesnek, mert véleményünk szerint számítani kell arra, hogy egyre többször találkozunk a terápia korábbi fejlődése következtében a mai napra felnőttkort megélt, illetve gyógyult betegek körében az antracyclin okozta krónikus kardiotoxicitással.

## IRODALOM

1. Wynne J, Braunwald E. The restrictive and infiltrative cardiomyopathies. In: Braunwald. Heart disease A textbook of Cardiovascular Medicine. 6<sup>th</sup> edition. 2001. p. 1774-83.
2. Rosenthal DS, Braunwald E. Hematological-Oncological Disorders and Heart Disease. In: Braunwald. Heart disease A textbook of Cardiovascular Medicine. 6<sup>th</sup> edition. 2001. p. 1626-27.
3. Udvardy M. Az akut leukaemia és kezelésének néhány kardiológiai vonatkozása. *Magyar Belorvosi Archívum* 1991;4:252-4.
4. Pye MP, Cobbe SM. Arrhythmogenesis in experimental models of heart failure: the role of increased load. *Cardiovasc Res* 1996;32(2):248-57.
5. Zhou S, Starkov A, Froberg MK, Leino RL, Wallace KB. Cumulative and irreversible cardiac mitochondrial dysfunction induced by doxorubicin. *Cancer Res* 2001;15:61(2):771-7.
6. Ferrans VJ. Overview of cardiac pathology in relation to anthracycline cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep* 1978;62(6):955-61.
7. Diwakar J. Cardiotoxicity of doxorubicin and other anthracycline derivatives. *J Nucl Cardiol* 2000;7:53-62.
8. De Beer EL, Bottone AE, Voest EE. Doxorubicin and mechanical performance of cardiac trabeculae after acute and chronic treatment: a review. *Eur J Pharmacol* 2001;9:415(1):1-11.
9. Mortensen SA, Olsen HS, Baandrup U. Chronic anthracycline cardiotoxicity: haemodynamic and histopathological manifestations suggesting a restrictive endomyocardial disease. *Br Heart J* 1986;55(3):274-82.
10. Berrak SG, Ewer MS, Jaffe N, Pearson P, Ried H, Zietz HA, et al. Doxorubicin cardiotoxicity in children: reduced incidence of cardiac dysfunction associated with continuous-infusion schedules. *Oncol Rep* 2001;8(3):611-4.

## FELHÍVÁS

## Jelentkezés pszichoterapeuta-képzésre, 2002–2005

A Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikája és a Magyar Viselkedéstanulmányi és Kognitív Terápiás Egyesület (Vikote) közös szervezésében és bonyolításában 2002 szeptemberében hároméves pszichoterapeuta-képzés indul. A képzésre azoknak a pszichológusoknak és orvosoknak a jelentkezését várjuk, akik terápiás gyakorlatukban már alkalmazznak pszichoterápiás megközelítéseket, vagy ezután kívánják beépíteni a pszichoterápia módszereit gyógyítórepertoárjukba, és céljuk a pszichoterapeuta szakképesítés megszerzése.

A képzést minden hónap első és harmadik szerdáján tartjuk. A foglalkozásokon való részvétel egész napos elfoglaltságot jelent (10–19 óráig). A hároméves képzés magában foglalja mindazokat a szakaszokat (propedeutikai, klinikai, módszerspecifikus fázis), amelyeknek sikeres teljesítése esetén (minden félévet vizsgával zárunk) és a tanfolyamzáró vizsga után kiadott tanúsítvány birtokában bejelentkezhetnek a pszichoterapeuta szakvizsgára.

A tanfolyam előadásokból, készségfejlesztő, szupervíziós osztályfoglalkozásokból, valamint egyéni vagy csoportos önismereti foglalkozásokból áll. Az első évben a pszichoterápia alapjait oktatjuk. Ebben az évben lehetőséget biztosítunk a pszichiátria szakvizsgával nem rendelkezők számára, hogy levizsgálhassanak pszichopatológiából. A második és harmadik évben a viselkedés- és kognitív terápia elméletével és gyakorlatával ismertetjük meg a résztvevőket. Emellett a személyközpontú pszichoterápia és az autogén tréning módszereiből nyújtunk alapszintű képzést, valamint lehetőséget biztosítunk egyéb módszerek, illetve alkalmazási területek (családtérápia, hipnózis és analitikusan orientált terápia) megismerésére is. A tanfolyam utolsó félévében a hallgatók pszichoterápiás gyakorlatának folyamatos szupervízióját biztosítjuk.

A sikeres pszichoterapeuta szakvizsga letétele után az SE-Vikote képzésében résztvevőknek lehetőségük nyílik egy kognitív vagy viselkedésterápiás esetet beadni a Magyar Viselkedéstanulmányi és Kognitív Terápiás Egyesülethez, annak sikeres megvédését követően megkaphatják az egyesülettől a magatartásterapeuta (szakpszichoterapeuta) címet. Aki a hároméves képzést nem az SE-Vikote közös képzése keretében végezte, előbb el kell végeznie az SE-Vikote képzésén belül a kognitív és viselkedésterápiás féléveket.

A képzés szakmai vezetője: dr. Tringer László egyetemi tanár.

A képzés vezetője: dr. Simon Lajos egyetemi docens.

A képzésben részt vevő oktatók: dr. Bódog Gyula, dr. Czenner Zsuzsa, dr. Cserne István, dr. Csorba János, dr. Géczy Anna, dr. Koronkai Bertalan, dr. Lehóczky Pál, dr. Molnár Péter, dr. Nemessúri Judit, dr. Pataky Ilona, dr. Perczel Dóra, dr. Ratkóczi Éva, dr. Simon Lajos, dr. Szombathelyi Éva, dr. Tölgyes Tamás, dr. Tringer László, dr. Unoka Zsolt, dr. Várfalvi Vilma.

Jelentkezés: Czupor Máriaánál, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, 1083 Budapest, Balassa u. 6.

Tel./fax: 210-0330/1223.

E-mail: czuporm@psych.sote.hu

Jelentkezési határidő: 2002. augusztus 1.