

# Chloroquin indukálta cardiomyopathia avagy a „pseudo-Fabry-kór” fatális lefolyású esete

Ezer Péter<sup>1</sup>, Kálmán Endre<sup>2</sup>, Nógrádi Ágnes<sup>1</sup>, Vértes Vivien<sup>1</sup>, Cziráki Attila<sup>1</sup>, Faludi Réka<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Szívgyógyászati Klinika, Pécs

<sup>2</sup>Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, Pécs

Levelezési cím:

Dr. Ezer Péter, 7624 Pécs, Ifjúság útja 13. E-mail: ezer.peter@pte.hu

A chloroquin napjainkban szisztémás autoimmun kórképek kezelésére használják, autoimmun szöveti károsodást gátló és immunomoduláns hatása miatt. Ritka, ám súlyos mellékhatása a szernek, hogy restriktív cardiomyopathia-szerű képet okozhat, ami fenotípus és hisztológiai kép tekintetében egyaránt a Fabry-kór kardiális manifesztációjára emlékeztet. Munkánkban egy 73 éves nőbeteg esetét mutatjuk be, akinek fulmináns lefolyású szívelégtelensége háttérben chloroquin-cardiomyopathia állt.

A beteg anamnézisében tartós chloroquinszedés szerepelt, rheumatoid arthritise miatt. 71 éves, korábban harmadfokú atrioventricularis blokk miatt igényelt végleges pacemaker-implantációt. 2 évvel később kardiális dekompenzáció miatt került intézeti felvételre. Ekkor transthoracalis echokardiográfia során masszív koncentrikus bal kamrai hipertrofia, közepes fokban csökkent szisztolés balkamra-funkció és restriktív típusú mitrális beáramlási görbe volt észlelhető. A beteg a kététes hospitalizáció során kompenzálható volt, azonban 1 hónapon belül súlyos állapotban rehospitalizációra került sor, ami fatális kimenetelű volt. A klinikai kép és az autopsziás lelet alapján felmerült Fabry-betegség gyanúja. Tekintettel azonban a beteg tartós chloroquin szedésére, chloroquin indukálta cardiomyopathiát valószínűsítettünk. A chloroquin kardiális jellegű mellékhatásai – bár az alkalmazási előírásban említésre kerülnek – kevésbé ismertek. Ajánlásokra lenne szükség azzal kapcsolatban, hogy milyen gyakran, milyen módszerrel javasolt a tartósan chloroquint szedő betegek kardiológiai szűrése.

**Kulcsszavak:** chloroquin, restriktív cardiomyopathia, szívelégtelenség, pseudo-Fabry-kór

## Chloroquine induced cardiomyopathy: a fatal course of „pseudo-Fabry's-disease”

Nowadays chloroquine is used for the treatment of connective tissue diseases due to its autoimmune tissue-damage inhibitory and immunomodulatory effects. Rare, but serious side effect of the drug, that it may cause a restrictive cardiomyopathy-type condition resembling the cardiac manifestations of Fabry's-disease, both in phenotypic and histological features. In our work the case of a 73-year-old woman is presented: chloroquine induced cardiomyopathy was revealed in the background of her fulminant heart failure.

She was on long-term chloroquine therapy due to her rheumatic arthritis. At age 71, she has been implanted with a dual chamber pacemaker because of third degree atrioventricular block. Two years later she was hospitalized due to the worsening of heart failure symptoms. Transthoracic echocardiography revealed massive concentric left ventricular hypertrophy, moderately reduced left ventricular systolic function and restrictive type mitral inflow pattern. During two weeks of hospitalization the patient was successfully compensated. In one month, however, she was rehospitalized in serious condition. This readmission ended with fatal outcome. Based on the clinical picture and the autopsy findings, suspicion for Fabry's disease emerged. Nevertheless, considering her long-term chloroquine therapy, chloroquine induced cardiomyopathy was presumed.

The cardiac side effects of chloroquine – although they are mentioned in the pharmacological prescription – are less known. Guidelines would be useful to clarify the methodology and frequency of cardiology screening in patients requiring long term chloroquine therapy.

**Keywords:** chloroquine, restrictive cardiomyopathy, heart failure, pseudo-Fabry's disease

## Bevezetés

A chloroquin egyfajta szintetikus kininszármazéknak tekinthető, amit 1934 óta alkalmaznak malária prevenciójára és kezelésére. Napjainkban emellett szisztémás autoimmun kórképek (elsősorban szisztémás lupus erythematosus, rheumatoid arthritis) kezelésében is használatos. Ebben az indikációban – a hydroxichloroquinval egyetemben – autoimmun szöveti károsodást gátló és immunomoduláns (DMARD: disease modifying antirheumatic drug) hatásából kifolyólag reneszánszát éli (1).

A szer közismerten retinopathiát okozhat, így ebben az irányban rendszeresen szűrik is a chloroquin szedő betegeket. Lényegesen ritkább, ám súlyos mellékhatása a chloroquinnek, hogy restriktív cardiomyopathia-szerű képet okozhat, ami fenotípus és hisztológiai kép tekintetében egyaránt a Fabry-kór kardiális manifestációjára emlékeztet.

Munkánkban egy idős nőbeteg esetét mutatjuk be, akinél a fulminális lefolyású restriktív cardiomyopathiája hátterében chloroquin-cardiomyopathiát diagnosztizáltunk.

## Esetbemutató

A 73 éves nőbeteg családi anamnézisében szívelégtelenség vagy hirtelen szívhalál nem szerepelt. Kórelőzményéből kiemelendő 50 éves kora óta ismert hipertóniája.

Kétoldali kéz-kiszületi panaszok miatt régóta, tartósan, jelentős dózisban szedett nem szteroid típusú gyulladáscsökkentő szereket (diclofenac, meloxicam). 59 éves korában ismerték fel veseelégtelenségét, amit analgetikum okozta tubulo-intersticiális nephritisnek tartották (ekkori eGFR: 34 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Porteinúriája, hematuriaja nem volt (vizelet-összfehérje: 0,07 g/l, vizelet-összfehérje/kreatinin 27,5 mg/mmol, mikroalbumin: 11 mg/l). Vesebetegsége miatt 100 mg losartanterápia indult. Enyhe fokú, ujjbenyomatot tartó anasarca miatt ekkortájt napi 40 mg furosemid is bevezetésre került. Alszáródómája ezt követően szanálódott, viszont masszív nycturiája perzisztált. Tenziója és vesefunkciós értékei ezt követően évekre stabilizálódtak. Vesebiopsziára nem került sor.

Első echokardiográfiás vizsgálata 2012-ben történt, amikor jó szisztolés balkamra-funkciót (EF: 67%), normális felső határán levő bal kamrai falvastagságot (sept/post: 11/11 mm), funkcionális eltérés nélküli, hárttyás billentyűket véleményeztek.

61 éves korában bal oldali csípő totál endoprotézis-beültetés történt coxarthrosis miatt. 65 éves korában szimmetrikus kéz-kiszületi és nagyízületi gyulladás miatt reumatológiai gondozásba vették. Röntgenvizsgálata polyarthrosist és rheumatoid arthritis kezdeti jeleit írta le a kézen. IgA-típusú reumafaktor pozitívására derült fény, így szeropozitív rheumatoid arthritist véleményez-

tek. Immunszerológiai vizsgálata egyéb tekintetben negatív lett. Az ekkor rutinszerűen elvégzett szérumbiológiai vizsgálatok során elektroforézis extrafrakciót nem mutatott. Immunglobulin és komplementszintekben eltérés nem mutatkozott. Szteroid (20 mg metilprednizolon) és metotrexat (heti 7,5 mg) kezelés indult. Azonban egy évvel később a jobb oldali II-es ujj metacarpo-phalangeális ízületében intraartikuláris folyadék és ízületfelszíni erózió került leírásra, így progressziót véleményeztek. Ekkor chloroquinterápia került bevezetésre napi 1×125 mg dózisban, amelyet azóta folyamatosan szedett, összesen mintegy 7 évig.

71 éves korában pertrochanter törés és refixáció történt. Az ezt követő tartós immobilizáció során bal oldali, popliteaszintű mélyvénás trombózist állapítottak meg. Apixabanterápia került bevezetésre, amelyet 1 évig szedett a beteg. Ekkor kardiológiai kivizsgálás is történt. Echokardiográfia során jó bal kamrai ejekciós frakció (EF: 67%), koncentrikusan hipertrofizált (13 mm-es bal kamrai falvastagság) falú bal kamrát írtak le, enyhe fokú ventriculo-atrialis regurgitációkkal, normális számított jobb kamrai szisztolés nyomással.

Nem sokkal később, 2019 szeptemberében, III. fokú atrioventricularis blokk, kamrai pótritmus miatt presynkopés rosszullet alakult ki. A vezetési zavar hátterében reverzibilis okot nem találtak. Koronarográfia során intervenciót indokló szűkület nem mutatkozott. Atropin adását követően átmenetileg I. fokú atrioventricularis blokk és komplett bal Tawara-szár-blokk tért vissza, ám intermittálóan II. és III. fokú atrioventricularis blokk jelentkezett. DDD-pacemaker (Biotronik™ Enitra 8 DR-T) beültetés történt. Ezt követően intézetünkben kardiológiai gondozásba vették. Echokardiográfiával jó szisztolés bal kamrai ejekciós frakció (EF: 65%), definitív balkamra-hipertrofia (szeptum/hátsó fal: 14/12 mm) mellett tág bal pitvar és restriktív típusú mitrális beáramlási görbe (E/A: 0,8/0,3 m/s) volt igazolható. A becsült jobb kamrai szisztolés nyomás nem volt emelkedett (30 Hgmm). Lábdagadás miatt a furosemid dózisa emelésre került (napi 80 mg), de a beteg csak átmenetileg szedte az emelt dózist.

Legközelebb 2021 májusában jelentkezett kontrollra, ekkor a furosemid dózisát ismét napi 80 mg-ra emelték. Ennek ellenére 2021 augusztusában – 73 évesen – progrediáló szívelégtelensége miatt hospitalizáltuk intézetünkben. Beszűkült terhelhetőségről, kifejezett lábdagadásról, ortopnoéről, nycturiáról számolt be. Mellkasi fájdalom nem volt. A vizsgálatok során hepato-splenomegalia, kevés ascites, kis mennyiségű kétoldali hydrotorax igazolódott. Felvételi laborjában jelentősen beszűkült vesefunkció (eGFR: 24 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) mellett diszkrét emelkedett májfunkciós értékek (GOT: 102 U/l, GPT: 97 U/l) voltak észlelhetők. NT-proBNP szintje 13 450 pg/ml volt. TSH normális tartományban volt. Szérumbvas, ferritin és transzferrinszaturáció alapján vasháztartása egyensúlyban volt.

Tenziói felvételekor alacsony tartományban mozogtak (~ 90/75 Hgmm), losartant már korábban elhagyta. Kifejezett szédülékenység és orthostasis-hajlam miatt carotis duplex ultrahangvizsgálat történt, ami mérsékelt ateroszklerózist igazolt, hemodinamikailag releváns szűkület nélkül.

A DDD-pacemaker lekérdezésekor jó pacemakerfunkciót találtunk – jelentős – 72%-os jobbkamrai ingerlési aránnyal, III. fokú atrioventricularis blokk miatti időszakos kamrai pacemaker-dependenciával.

Echokardiográfiás vizsgálattal szűk lumenű, masszívan koncentrikusan hipertrofizált falú bal kamra (szeptum: 16 mm, hátsó fal: 17 mm) jelentősen emelkedett bal kamrai tömegindex (165 g/m<sup>2</sup>) volt észlelhető. Közepes fokban csökkent bal kamrai ejekciós frakció (EF: 40%) volt látható, közepes fokú mitrális és jelentős tricuspidalis regurgitáció mellett. Restriktív típusú mitrális beáramlási mintázatot észleltünk (E/A: 0,85/0,2 m/s) jelentősen csökkent szöveti Doppler-értékekkel (mitrális laterális e': 6 cm/s, szeptális e': 3 cm/s) (1. ábra). Jelentős bal pitvarágulat mellett kis mértékben a jobb szívfél is tágabb volt. A károsodott jobbkamra-funkció (TAPSE: 12 mm) miatt a becsült jobbszívfél-nyomás feltehetően nem tükrözte a valós nyomásviszonyokat (TI V<sub>max</sub>: 1,7 m/s). Körkörösén kevés perikardiális fluidum volt észlelhető, mindkét mellüregben kevés (1-1,5 cm) hydrothoraxszal és kis mennyiségű ascitissel.

A restriktív cardiomyopathia-szerű echokardiográfiás kép alapján felmerült kardiális amiloidózis lehetősége, a gyűjtött vizeletminta azonban nem igazolt proteinuriát és a szérum elektroforézis-vizsgálat sem igazolt extrafrakciót. Szabad kappa/lambda arány 0,78 volt, amely normális értéknek felel meg. Szív-MR-vizsgálat szükségessége felmerült, de végül eltekintettünk tőle, mivel korábban beültetett pacemaker rendszere nem volt MR-kondicionális.

Osztályunkon nagy dózisú parenterális vízajtást alkalmaztunk kacsdiuretikummal (furosemid perfúzor). Ennek hatására ödémái kiürültek, testsúlya 7 kg-mal csökkent. Hydrothorax és ascites szanálódott. Panaszai is mérséklődtek. NT-proBNP szintje 2800 pg/ml-re csökkent. 14 napos hospitalizációt követően relatíve jó általános állapotban otthonába tudtuk emittálni.

Ám egy hónappal később a sürgősségi betegellátó osztályra került, fulladás, gyengeség, hidegrázás és vérköpés miatt. COVID-infekció kizárható volt. A klinikumot kardiális dekompenzáció képe uralta. Hipotónia és perifériás hipoperfúzió mellett orrszondán oxigént igényelt. Mellkas CT-angiográfia bal oldali szubszegmentális tüdőartériákat érintő pulmonális embolizációt írt le jobbszívfél-terhelés jelei nélkül és felvetette bal oldali alsólebenyi és jobb oldali középső- és alsólebenyi kezdődő pneumónia lehetőségét. Ezt követően betegünk infektológiai osztályra került, ahol jelentősen emelkedett szepszismarker-szintet észleltek nála (procalcitonin: 9,1 ng/ml). Tüdőembólia miatt terápia-

ás dózisú parenterális antikoaguláns terápia indult. A megkezdett antibiotikus terápia hatására procalcitonin értéke lefeleződött, de a beteg kétnapos hospitalizációt követően exitált. Kezelőorvosa boncolást kezdeményezett.

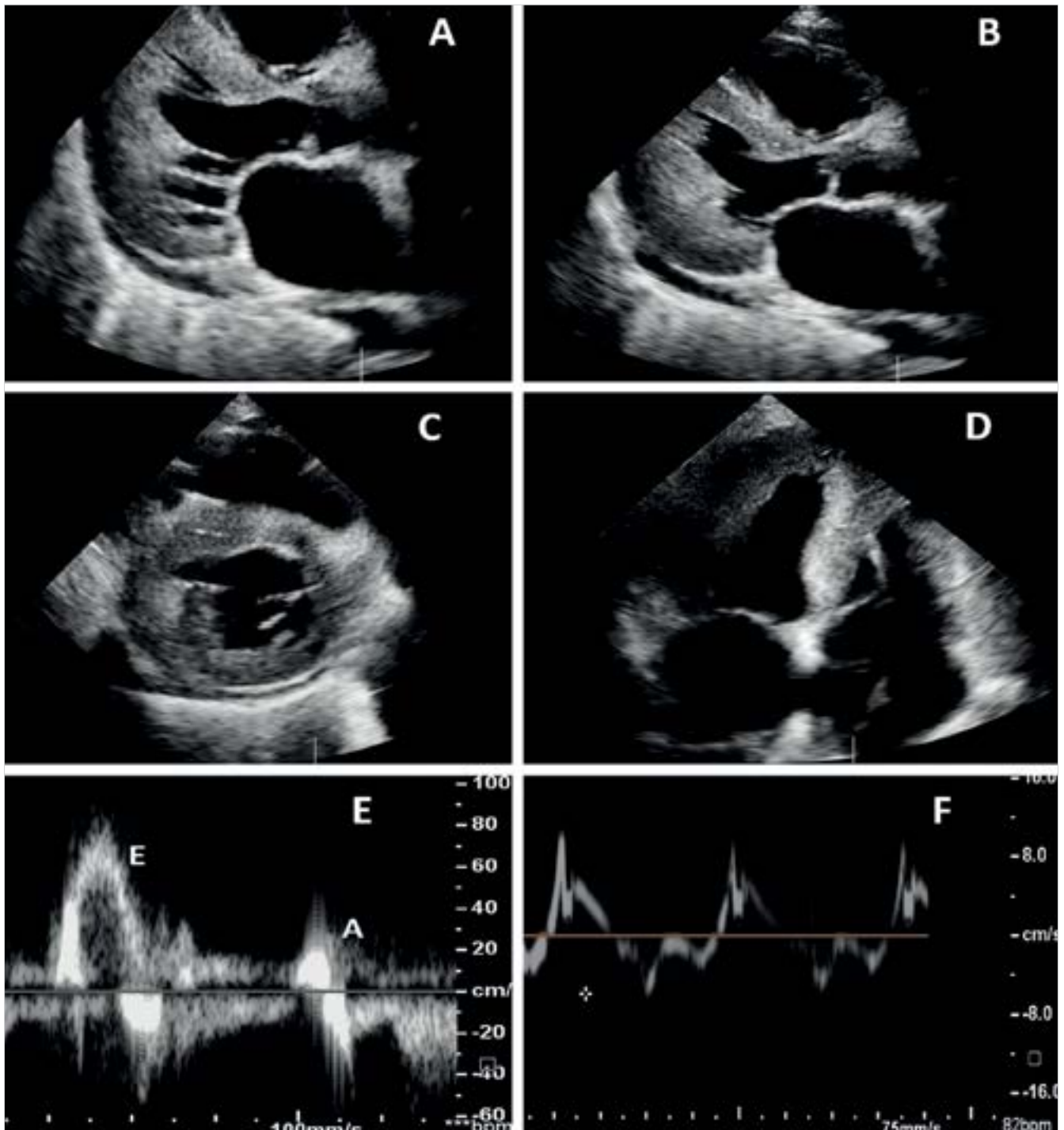
A beültetett pacemaker-rendszer posztmortem lekérdése során malignus kamrai ritmuszavar nem volt igazolható a halál időpontjában. A pacemakerbe beépített távoli monitorozó egység a hospitalizáció előtti 4 napban a beteg frekvencia-variabilitásának beszűkülését, a betegaktivitás jelentős csökkenését mutatta. Az ellenállás (toracikus impedancia) csökkenése is észlelhető volt ebben az időszakban, amit a mellüregi folyadék- és víztartalom felszaporodása okozott. Ennek hátterében részben a kardiális dekompenzáció, részben a pneumónia állhatott.

A kórboncolás során szembeűnő volt a szív megnagyobbodása (550 g) és a bal- és a jobb kamra falainak jelentős hipertrófiája (20, illetve 10 mm). Makroszkópos metszeti képe sajátos halvány foltos elefántcsont színt mutatott. Ez alapján elsősorban amiloidózis lehetőségére merült fel, ám a fagyasztott metszet szövettani értékelése során intercelluláris hyalinos anyag lerakódás nem volt látható, és az amiloidózis kimutatására alkalmas kongóvörös-festés is negatív eredményt hozott. Ezzel szemben a fagyasztott metszetben a cardiomyocyták feltűnően vakuolizáltak voltak. A duzzadt sejttestekben sajátos halvány szürkés-kék anyag felszaporodása volt látható. A formalinfixált beágyazott mintában extrém vakuolizáció szemcsés citoplazma-degeneráció volt látható, olykor kis pedig PAS D+ szemcsék, illetve lipofuszin szemcsék látszóttak. Az interstíciumban mérsékelt fibrózis volt megfigyelhető. Ez a szövettani jelenség anyagakkumulációs degenerációnak felel meg (2. ábra).

Elektronmikroszkópos felvételeken a minta posztmortális jellege miatt ultrastrukturálisan erősen károsodottnak imponált, de a fénymikroszkóposan vakuolizált területekben lamelláris myelintesteket tartalmazó lizoszómákat találtunk. A Fabry-kórban klasszikus zebra-testek nem, de zebra-testszerű lamelláris myelintestek azonban fellelhetőek voltak az elektronmikroszkópos felvételeken (3. ábra).

A fenti szövettani megfigyelések felvethetik a Fabry-kór lehetőségét, de az egyéb belszervi és kültakarón látható eltérések hiánya ezt valószínűtlenné teszi. Ugyanakkor a beteg jelentős kumulatív dózisban (229 g) szedte a chloroquin az elmúlt évek során. Ezért „pszeudo-Fabry-kór”, vagyis chloroquin indukálta cardiomyopathia diagnózisa volt valószínűsíthető a betegnél. Az ennek talaján kialakult progresszív szívelégtelenség vezetett végül a beteg halálához.

Az autopsziás eredmény ismeretében a beteg két gyermekénél Fabry-kór irányú szűrést kezdeményeztünk. Az enzimaktivitás-alapú szűrővizsgálat negatív eredményű lett, illetve echokardiográfiával sem volt strukturális szívbetegség azonosítható egyiküknél sem.

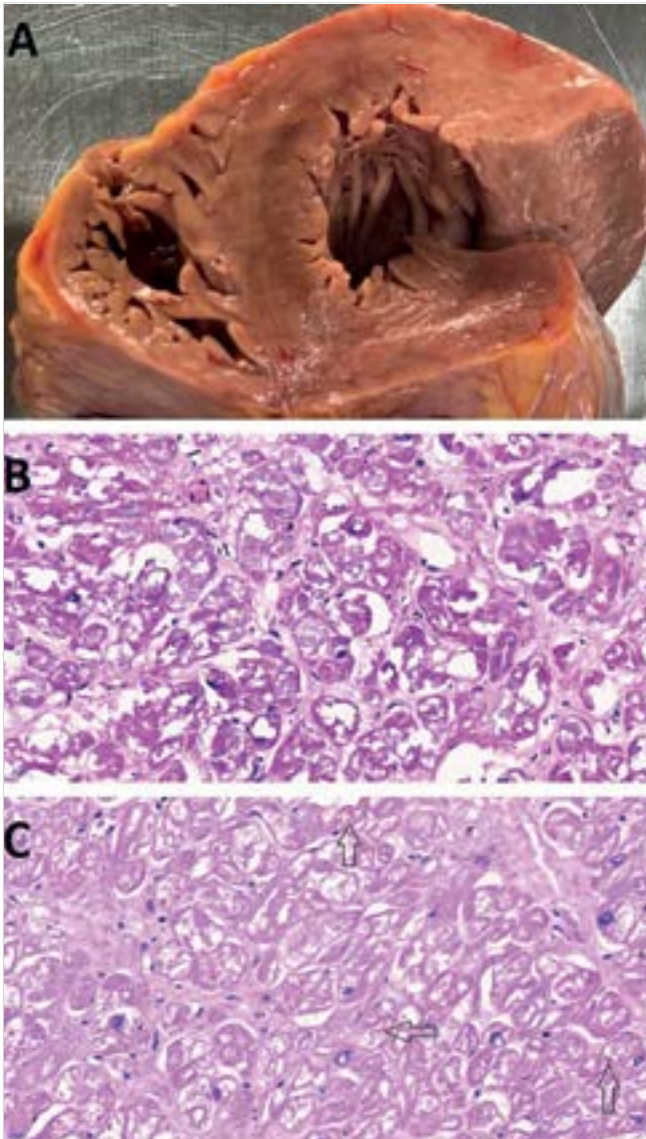


**1. ÁBRA.** Transthoracalis echokardiográfiai vizsgálattal szűk lumenű bal kamra mellett masszív koncentrikus balkamra-hipertrofia látható, jelentősen megnövekedett bal kamrai tömegindex-értékkel. Paraszternális hosszszelvényi végdiasztolés (A), végszisztolés (B), paraszternális rövidtengelyi (C) és csúcsi négyüregi nézetből (D) készült felvételek. Súlyosan emelkedett bal kamrai töltőnyomásra utaló, restriktív típusú mitrális beáramlási görbe (E). Szöveti Doppler-vizsgálat jelentősen csökkent mitrális anuláris értékeket mutat (laterális e': 6 cm/s) (F)

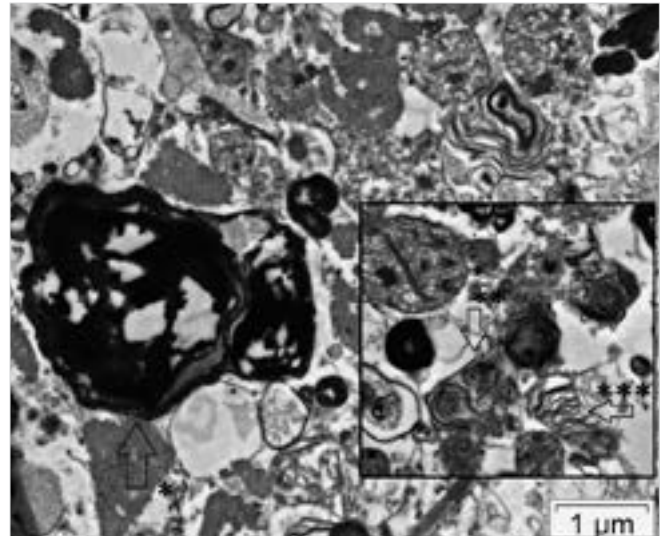
## Megbeszélés

A chloroquin antimaláriás szerként vált ismertté évtizedekkel ezelőtt. Plasmodium vivax, falciparum és malariae okozta maláriában mind megelőző, mind terápiás hatással bír, bár egyre gyakoribbak a chloro-

quinra rezisztens Plasmodium-törzsek is. Antimaláriás hatását abban a fázisban fejt ki, amikor a kórokozók a vörösvérsejtekben élőködnek. Hatásmechanizmusa komplex, és nem teljesen ismert (1). Feltételezik, hogy többek között befolyásolja a DNS-replikációt és az RNS-transzkripciót a parazitákban. *In vitro* közeg-



**2. ÁBRA.** A szív friss keresztmetszete (A). A mindkét kamrát érintő izomtúltengés mellett feltűnő az állomány szokatlanul foltos, halvány megjelenése. Hegesedés, kötőszövet-szaporulat nem látható. Formalin fixált metszet; Hematoxilin&Eozin, 40x-es nagyítás (B). A fagyasztott metszetben is megfigyelt jelenségek látszanak a szívizomsejtekben. Az elfajult centrális szarkoplazma kissé szemcsésebb, üregeesebb. Ez a fixálás és paraffinos beágyazás következménye. Az óriás liszozómák ezért még jobban előtűnnek. A szívizom-rostkötegek között a kismértékű kötőszövet-szaporulat jobban látható. Fagyasztott metszet; Hematoxilin&Eozin, 40 x-es nagyítás (C). A jobb kamra falából származó kimetszésben túltengő szívizomsejtek egységes és súlyos károsodása, vakuolás elfajulása látható. Az eozinofil festődésű szarkoplazma csak a sejtek periferiáján látható. A sejttestek nagy részét felhőszerű anyag tölti ki, amely enyhén hematoxilofil, kékes festődésű. Az anyag PAS-reakcióval és zsírfestéssel sem jelölődik. A sejttestekben gyakran egy, olykor kettő, nagy halványsárgás barna zárványszerű képlet látható (nyilak), ezek lipofuszcín-tartalmú óriás liszozómák, reziduális testek. (Dr. Kálmán Endre képanyagából)



**3. ÁBRA.** Elektronmikroszkópos felvétel, 20 000-szeres nagyítás. Az összetett felvétel a szarkoplazma elfajult üreges részét mutatja. Csak részlegesen megőrzött a finomszerkezet a bonctermi mintában. Az alapképen bal oldalt egy nagy reziduális test látható (\*), amely megfelelhet a fénymikroszkópiával látott zárványszerű képleteknek, a környezetben a szarkoplazmában peroxiszómák és lamelláris myelinfigurák látszanak. Az azonos nagyítású, keretbe foglalt képbevégezésben peroxiszómák, myelintestek(\*\*) és egy „zebra body”-szerű test (\*\*\*) látható. (Dr. Kálmán Endre képanyagából)

ben hasonló hatását igazolták több RNS- és DNS-vírus esetében is. Ezért a COVID-19-pandémia első hullámaiban felmerült, hogy a chloroquin esetleg javíthatja a betegek prognózisát akut COVID-infekció során, azonban a humán eredmények ezt nem támasztották alá (2). A chloroquin gyenge bázikus kémhatású immunomoduláns szer. Kémhatása miatt elsősorban savas intra-liszozómális közegben mutat akkumulációt. Molekuláris szinten akadályozza a liszozómák működését és ezzel az antigén-prezentációhoz szükséges autofágiát, celluláris szinten pedig gátolja az ún. Toll-like-receptorok mediálta jelátvitelt és az ehhez kapcsolódó immunfolyamatokat. Egyes gyulladási citokinek (tumornekrózis-faktor, interferon- $\alpha$ , IL-1) felszabadulása is csökken a chloroquinszedés során és többek között a CD154 pozitív T-sejtek funkciói is gátlás alá kerülnek. Emellett hatékonyan csökkenti az autoimmun gyulladás mediálta szövetkárosodást szisztémás autoimmun kórképekben, elsősorban rheumatoid arthritisben és szisztémás lupus erythematosusban. Így hazánkban jelenleg elsősorban szisztémás autoimmun betegségekben alkalmazzzák (3).

Hosszú távú alkalmazása során tisztában kell lennünk a szer mellékhatásaival. Ismeretes többek között a szer proaritmiás hatása: A chloroquin a cardiomyocyták akcióspotenciálját követő repolarizációs fázisban fontos szerepet játszó, gyorsan aktiválódó késői rectifier káliumcsatornák gátlása révén QT-időt nyújtó hatással rendelkezik. Más QT-időt nyújtó gyógyszerrel (például

makrolid antibiotikumok, egyes anxiolitikumok) kombinációban alkalmazva ritmuszavart generálhat a szer és ösztormortalitást emelő hatását is leírták. A jelenség dóziszfüggő és az ioncsatornát kódoló gén polimorfizmusának szerepe is feltételezhető a háttérben (2).

A '80-as évek óta a chloroquin-okozta kardiotoxicitás egyéb formái is leírásra kerültek, heterogén klinikai képet mutatva. Egy 40 beteg esetét feldolgozó irodalmi áttekintés 31–80 éves korú, főleg nőnemű betegeket mutat be. Minden beteg éveket (2–35 év) szedte a chloroquin eltérő dózisban, így a kumulatív dózisok is nagyban különböztek (15–5040 g). A klinikai lefolyást tekintve 29 esetben krónikus pangásos szívelégtelenség, 7 esetben II. vagy III. fokú atrioventricularis blokk okozta syncope és 4 esetben akut szívelégtelenség uralta a képet (4).

Szív MR-eredmények alapján felmerült, hogy az atrioventricularis vezetési zavart az ingerületvezető rendszer direkt károsodása okozza. Egyes ilyen esetekben az elvégzett elektrofiziológiai vizsgálatok infra-His lokalizációjú vezetési zavart igazoltak, ami a fenti hipotézist támasztja alá (5).

Az első chloroquin-cardiomyopathiával kapcsolatos esetet 1987-ben ismertette *McAllister és munkacsoportja* (6). Az esettanulmányokban echokardiográfias vizsgálattal túlnyomórészt mindkét kamrát érintő hipertrófia és súlyos fokú, gyakran restriktív mitrális beáramlási görbével járó diasztolés funkciózavar volt megfigyelhető (7). Szív-MR-vizsgálat során a bal kamra kifejezett koncentrikus hipertrófiája mellett gyakori eltérés volt a koronáriaellátási-területet nem követő lokalizációjú késői típusú gadolinium kontrasztanyag-halmozás, ami főleg a bal kamra inferolaterális-bazális szegmentumait érintette, elsősorban mid-miokardiális lokalizációban. Ezen eltérések szinte teljes mértékben egyeznek a Fabry-betegségben is tapasztalt szív MR-eltérésekkel (8).

Az Anderson–Fabry-kór egy ritka, X-kromoszómához kötött öröklésmentet mutató lizoszómális tárolási betegség, amely alacsony  $\alpha$ -galaktozidáz-A aktivitással jár. A betegség incidenciája  $\sim 1/50\,000$  és férfiakban súlyosabb formában manifesztálódik, azonban heterozigóta nőkben is penetranciát mutathat a betegség. A deficiens enzimaktivitás miatt intracellulárisan a lizoszómákban globotriazoil-ceramid (GL-3) felhalmozódás figyelhető meg elsősorban az endothel, simaizom, harántcsíkt- és szívizomzat szöveteiben. A glikoszfinogolipid-felhalmozódás miatt következményes celluláris, majd szervi diszfunkció alakul ki. Főbb klinikai megjelenési formái közé a hipertrófiás cardiomyopathia, korai cerebrovaszkuláris esemény, cornea verticillata, krónikus veseelégtelenség és acralis paresthesia tartozik. A jellemző EKG-eltérés lehet a cardiomyocytá-hipertrófia miatt megjelenő high-voltage, valamint atrioventricularis, illetve intraventricularis vezetési zavarok. Szintén gyakori a kamrai extraszisztólia, nem tartós és tartós kamrai ritmuszavarok megjelenése (9).

A chloroquin-cardiomyopathia és a Fabry-betegség

azonban nem csak a klinikum, illetve a képzővizsgálatok eredményeinek szintjén mutat hasonlóságot. Chloroquin indukálta cardiomyopathiában szövettanilag jellemző az endothel, epithel és izomsejtekre jellemző intracelluláris lipidózis és vakuolizált, habos sejtek (foam cell) megjelenése. Elektronmikroszkópia segítségével pedig az intracelluláris denz lipidanyag akkumulációjából létrejövő struktúrák, az ún. zebratescskék és lamelláris vagy kurvilineáris inklúziós testek észlelhetők. A chloroquin intraliszosómális akkumulációján túlmenően a lipidfelhalmozódás pontos patomechanizmusa egyelőre nem ismert, azonban feltételezhető, hogy a foszfolipidek enzimatis bontásának közvetlen gátlása áll a jelenség háttérben. Fabry-kórban igen hasonló fény- és elektronmikroszkópos eltérések tapasztalhatók, bár a Fabry-kórra kevésbé, míg toxikus cardiomyopathiákra annál inkább jellemző a kurvilineáris inklúziós testek jelenléte (10).

Természetesen a részletes anamnéziszfelvétel is segíthet a differenciáldiagnózisban: Chloroquin indukálta cardiomyopathia klinikai gyanújakor döntő fontosságú a gyógyszeresedés ténye. A Fabry-betegség gyanúját pedig a családi halmozódás, neurológiai- vagy jelentős veseérintettség klinikuma erősíti inkább. Gyanú esetén a Fabry-kór diagnózisa enzimaktivitás-méréssel (férfiakban), illetve genetikai vizsgálattal igazolható. A helyes diagnózis felállításának terápiás konzekvenciája is van: Fabry-kórban manapság lehetőségünk van az  $\alpha$ -galaktozidáz-A pótlására, rekombináns technikával készült enzimmel. Az időben megkezdett terápia hatására a kezelt betegek prognózisa jelentősen javul (9).

Chloroquin indukálta cardiomyopathia esetén pedig a chloroquin elhagyása jelenthet megoldást. *Nadeem és munkatársai* összefoglalója alapján a chloroquin szívre gyakorolt káros hatásai általában 7-9 évnyi tartós szedés után jelentkeznek, de a károsodás megjelenése és súlyossága alapvetően dóziszfüggő. 14 évnyi kezelési időtartamot követően háromszorosára emelkedik a krónikus pangásos szívelégtelenség valószínűsége a kontrollpopulációhoz viszonyítva. A terápia felfüggesztését követően a jelentős balkamra-hipertrófia és a súlyos diasztolés funkciózavar potenciálisan reverzibilitást mutat. A legtöbb esetben a chloroquin elhagyását követő 15 napon belül a gyógyszer szöveti koncentrációja 90%-kal csökken, majd szinte teljes mértékben eliminálódik és amennyiben nem alakult ki jelentős irreverzibilis károsodás (cardiomyocytá-nekrózis), a kórlyamat és a klinikai állapot a legtöbb esetben csaknem teljes mértékben visszafordítható mintegy 6 hónap alatt (11). Azonban az irodalomban visszafordíthatatlan szív-károsodásról, illetve szívtranszplantációról is beszámoltak: *Tönnemann és munkatársai* által került leírásra két beteg, akik 6, illetve 12 éve szedtek chloroquin és a csupán mérsékelten magas kumulatív dózis ellenére a szívtranszplantáció, mint utolsó terápiás lehetőség, elkerülhetetlen volt az esetükben (7).

A chloroquin szedő betegek esetében a reumatológiai szakirodalom elsősorban a szemészeti szövődmények szűrésének fontosságára hívja fel a figyelmet. Ajánlásokra lenne szükség azzal kapcsolatban, hogy milyen kumulatív chloroquindózis beszedése után, milyen gyakran, milyen módszerrel javasolt a tartósan chloroquin szedő betegek kardiológiai szűrése. Az echokardiográfiás követés során feltűnhet a balkamra-hipertrofia megmagyarázhatatlan progressziója. Ugyanakkor az idősebb, multimorbid betegekben nem mindig szűr szemet ez a jelenség, ahogy ez sajnos esetünkben is történt. A balkamra-hipertrofiával járó kórképek differenciáldiagnosztikájában jól használható a T<sub>1</sub>-mapping, egy relatíve új szív-MR-technika. Fabry-kór tekintetében nagyon specifikus és korai jelnek tartják a csökkent natív (non-contrast) T<sub>1</sub>-értékeket, amik valószínűleg a glikoszfinolipid-lerakódást tükrözik. Nem érhető el adatok arra nézve, hogy chloroquin mediálta cardiomyopathiában milyenek a T<sub>1</sub>-értékek. A két kórkép hasonlósága alapján azonban feltételezik, hogy ez a technika esetleg alkalmas lehet a chloroquin szedő betegek követésére is (12).

## Következtetések

*Hic mortui vivos docent* – esetünkben a súlyos szív-elégtelenség fulmináns lefolyást eredményezett, és a chloroquin-mediálta cardiomyopathia diagnózisa sajnos csak a kórboncolást követően született meg. Napjainkban is számos beteg részesül chloroquinterápiában, hazánkban elsősorban autoimmun betegségük miatt. A gyógyszer kardiális jellegű mellékhatásai – bár az alkalmazási előírásban említésre kerülnek – kevésbé ismertek. A chloroquin-mediálta cardiomyopathia fenotípus és kórszövettani kép szempontjából egyaránt nagy hasonlóságot mutat a Fabry-kórban tapasztaltakkal. A két kórkép megkülönböztetése komoly differen-

ciáldiagnosztikai kihívást jelenthet. A diagnózis helyes és korai felállítása fontos, mert a chloroquin elhagyása akár teljes regressziót is eredményezhet.

## Nyilatkozat

*Az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-21-3-I-PTE-1325 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült.*

## Irodalom

1. White NJ. The treatment of malaria. *N Engl J Med* 1996; 12: 335: 800–6. <https://doi.org/10.1056/NEJM199609123351107>
2. Axfors C, Schmitt AM, Janiaud P, et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. *Nat Commun* 2021; 12: 2349. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22446-z>
3. Schrezenmeier E, Dörner T, et al. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 2020; 16: 155–166. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0372-x>
4. Godeau P, Guillemin L, Fechner J, et al. Disorders of conduction in lupus erythematosus: frequency and incidence in a group of 112 patients. *Ann Med Interne* 1981; 132: 234–40.
5. Baguet JP, Tremel F, Fabre M. Chloroquine cardiomyopathy with conduction disorders. *Heart* 1999; 81: 221–223. <https://doi.org/10.1136/hrt.81.2.221>
6. Mc Allister HA Jr, Ferrans VJ, Hall RJ, et al. Chloroquine induced cardiomyopathy. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111: 953–956.
7. Tönnemann E, Kandolf R, Lewalter T. Chloroquine cardiomyopathy – a review of the literature. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2013; 35: 434–442. <https://doi.org/10.3109/08923973.2013.780078>
8. Hanneman K, Alberdi HV, Karur GR, et al. Antimalarial-Induced Cardiomyopathy Resembles Fabry Disease on Cardiac MRI. *J Am Coll Cardiol Img* 2020; 13: 879–881. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.09.014>
9. Miller JJ, Kanack AJ, Dahms NM. Progress in the understanding and treatment of Fabry disease. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 2020; 1864: 129437. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2019.129437>
10. Albay D, Adler SG, Philipose J, Calescibetta CC, et al. Chloroquine induced lipodosis mimicking Fabry disease. *Modern Pathology* 2005; 18: 733–738. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800344>
11. Nadeem U, Raafey M, Kim G, et al. Chloroquine- and Hydroxychloroquine-Induced Cardiomyopathy: A Case Report and Brief Literature Review. *Am J Clin Pathol* 2021 18; 155: 793–801. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa253>. PMID: 33316045
12. Yogasundaram H, Putko BN, Tien Jet al. Hydroxychloroquine-induced cardiomyopathy: case report, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Can J Cardiol* 2014; 30: 1706–15. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.08.016>