

Nové postupy v diagnostice hypertrofické kardiomyopatie

Miloš Kubánek

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Pod fenotypem hypertrofické kardiomyopatie (HCM) se skrývá skupina onemocnění různé etiologie. Nejčastěji má HCM obraz typické sarkomerické formy s hyperkontraktilitou hypertrofické levé komory, poruchou diastolické funkce a variabilním výskytem obstrukce výtokového traktu levé komory. Méně často se jedná o fenokopie HCM podmíněné infiltrativními nebo střídavými onemocněními myokardu, jako jsou srdeční amyloidózy nebo některé vrozené metabolické poruchy (Fabryho nemoc, glykogenózy atd.). Cílem práce je popis diagnostických kritérií HCM a doporučených postupů pro detekci obstrukce v dutině levé komory. Rozebíráme diagnostiku fenokopií HCM onemocnění, ke které přispívá identifikace varovných klinických známek (tzv. red-flags). Dalšími metodami pro identifikaci fenokopií HCM je provedení standardizovaného laboratorního screeningu, komplexní magnetické rezonance srdce a molekulárně-genetického vyšetření při záchytu onemocnění. Cílem diagnostického postupu je tedy potvrzení diagnózy HCM, identifikace etiologie a přítomnosti či absence obstrukční patofyziologie daného případu HCM, jejichž znalost umožní individualizovanou léčbu onemocnění. Diskutována jsou také doporučení pro screening HCM v rodinách.

Klíčová slova: hypertrofická kardiomyopatie, genetické testování, zobrazovací metody.

New approaches in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) represents a heterogeneous group of diseases. The most common form of HCM is the phenotype of typical sarcomeric form with a hypercontractile left ventricle, impaired diastolic function and variable occurrence of obstruction in the left ventricle. Less frequently is this morphology related to infiltrative or storage diseases of myocardium like cardiac amyloidosis or inborn metabolic diseases (Anderson-Fabry's disease, glycogenoses, etc). They represent phenocopies of HCM. We aim to describe the diagnostic criteria of HCM and guidelines for detection of obstruction in the left ventricle. In addition, we describe the differential diagnosis of HCM phenocopies, which can be facilitated by identification of clinical warning signs (red-flags). Additional methods for detection of HCM phenocopies represent standardized laboratory screening, complex cardiac magnetic resonance imaging and molecular-genetic testing performed at baseline assessment. The aim of the diagnostic process is thus confirmation of the diagnosis of HCM, elucidation of HCM aetiology and identification of the presence or absence of obstructive pathophysiology in individual HCM cases. This should enable an individualized management of the disease. Finally, familial screening of HCM is discussed.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, genetic testing, imaging methods.

Úvod

Pokrok molekulární biologie, histopatologie a zobrazovacích metod v posledních dekádách značně zdokonalil naše znalosti o příčinách a patofyziologii hypertrofické kardiomyopatie (HCM). Víme, že pod obrazem HCM se skrývá skupina onemocnění různé etiologie. Díky

významným objevům ve farmakoterapii dokážeme některé formy HCM kauzálně léčit. V dalších případech alespoň zvládneme korigovat nebo předcházet komplikace onemocnění, jako jsou obstrukce výtokového traktu, srdeční selhání, fibrilace síní a náhlá srdeční smrt. Cílem tohoto sdělení je poskytnout moderní pohled na diagnostiku HCM.

doc. MUDr. Miloš Kubánek, Ph.D.

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha
milos.kubanek@ikem.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2024;70(6):376-383

Článek přijat redakcí: 4. 7. 2024

Článek přijat po recenzích: 22. 8. 2024

V úvodu jsou rozebrány současné pohledy na definici a etiologii HCM. V další části je diskutována vlastní diagnostika onemocnění včetně odlišení onemocnění napodobujících typickou sarkomerickou HCM (fenokopie HCM). Výsledkem by mělo být lepší porozumění léčebným možnostem u této heterogenní skupiny onemocnění a jejich správná indikace. Zmíníme také doporučení pro screening v rodinách u jedinců s potenciálně hereditárními formami HCM.

Definice a etiologie onemocnění

Evropská klasifikace kardiomyopatií se při definici onemocnění jednoznačně opírá pouze o morfologická kritéria (1). Podle doporučení Evropské kardiologické společnosti z roku 2023 (ESC) (2) je hypertrofická kardiomyopatie (HCM) definována u dospělých jedinců ztlustěním stěny levé komory srdeční (LKS) ≥ 15 mm v jednom nebo více segmentech, které nelze vysvětlit objemovým nebo tlakovým přetížením. Nesmí být tedy přítomna těžší arteriální hypertenze, aortální stenóza nebo koarktace aorty, které by hypertrofii LKS objasnily. Menší ztlustění stěn LKS (13–14 mm) odpovídá diagnóze HCM v případě familiárního výskytu onemocnění, hlavně u genotyp pozitivních příbuzných. HCM je nejčastěji způsobena mutacemi genů kódujících proteiny sarkomery. Patogenní varianty těžkého řetězce srdečního beta-myosinu (MYH7) a myosin vázacího proteinu C3 (MYBPC3), kódující proteiny tlustého filamenta sarkomery, lze detekovat až ve 45 % případů HCM. Naproti tomu geny zodpovědné za strukturu tenkého filamenta jsou postiženy jen v 5 % případů a geny kódující Z-disk sarkomery pouze v 1 % případů (3). Histologickým korelátem sarkomerické formy HCM je hypertrofie kardiomyocytů s jejich nepravidelným uspořádáním (disarray) a intersticiální fibróza. Jako sarkomerická HCM se chová onemocnění také u řady genotyp negativních pacientů, kdy je v popředí hyperkotraktilita LKS se supranormální ejekční frakcí, diastolickou dysfunkcí a v některých případech i s obstrukcí výtokového traktu.

Při definici HCM postavené jen na morfologii srdečních oddílů se však pod touto diagnózou může skrývat široké spektrum onemocnění s odlišnou histopatologií a patofyziologií, než má sarkomerická forma HCM. Ztlustěním stěn LKS splňujícím kritéria HCM se mohou prezentovat infiltrativní onemocnění (srdeční amyloidózy etc.), střádavá onemocnění

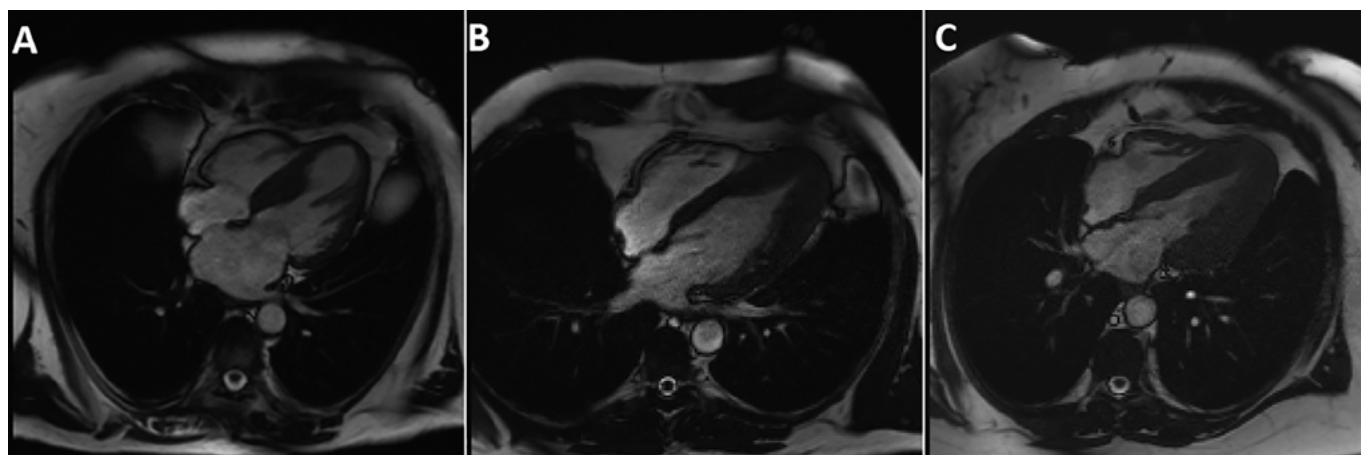
(morbus Fabry, glykogenózy, Danonova nemoc, PRKAG2 asociovaná kardiomyopatie, mukopolysacharidózy etc.), vrozené vývojové vady při RASopatiích (syndrom Noonanové), mitochondriální onemocnění (MELAS syndrom etc.), postižení při nervosvalových onemocněních (FHL1 asociovaná myopatie, Friedreichova ataxie etc.) nebo polékové postižení (anabolika, hydroxychlorochin, takrolimus etc.). Výše uvedená onemocnění oddělují poslední guidelines amerických kardiologických společností (AHA a ACC) od sarkomerické formy HCM (genotyp pozitivní či negativní) a označují je termínem fenokopie HCM (4). Dále se jim však tato doporučení. Fenokopie HCM jsou také zmíněny v doporučeních ESC pro HCM z roku 2014, která odhadují jejich výskyt mezi pacienty s HCM na 5–10 % (5). Poslední evropská guidelines fenokopie HCM jednoznačně nevymezují a řadu onemocnění chybně zařazují mezi formy restriktivní kardiomyopatie (2). Z praktického hlediska je třeba tato onemocnění hledat také mezi pacienty s hypertrofií levé komory srdeční (LKS). Vzhledem k odlišné etiologii, patofyziologii, prognóze a možnostem specifické léčby je třeba fenokopie HCM odlišovat od sarkomerické HCM.

Využití zobrazovacích metod pro diagnostiku HCM a jejích obstrukčních forem

Základní metodou pro diagnostiku HCM je echokardiografie, kdy je třeba zhodnotit tloušťku stěn LKS ve všech dostupných segmentech. Optimální je vyšetření jednotlivých segmentů z krátké osy parasternálně v bazální části LKS, midventrikulárně a apikálně. Magnetická rezonance srdce (CMR) je přínosná při špatné vyšetřitelnosti na echokardiografii, dále pro detekci hypertrofie anterolaterální stěny a apikálních segmentů, apikálních aneurysmat a anomálií papilárních svalů (2). Nejtypičtějším obrazem HCM je asymetrická hypertrofie septa komor s jeho reverzním vyklenováním do dutiny LKS (Obr. 1), následují obraz koncentrické hypertrofie LKS a apikální forma HCM, hypertrofie však může postihovat izolovaně jakýkoliv segment LKS. V minulosti ukázaly studie největší vý-
těžnost molekulární genetiky právě u prvního uvedeného fenotypu (6).

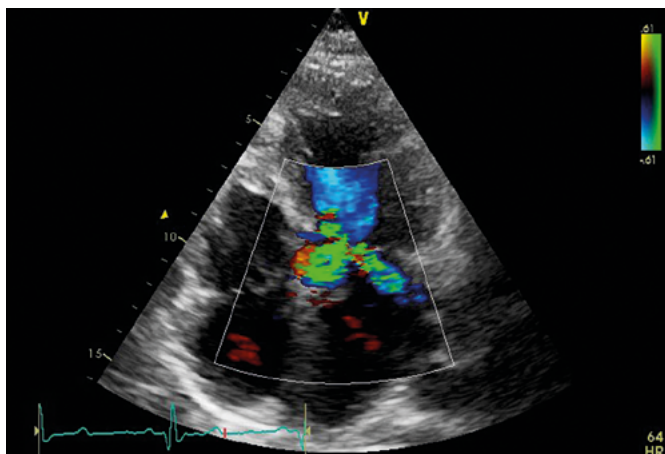
Po vyšetření rozsahu hypertrofie LKS se zaměřujeme na identifikaci obstrukce ve výtokovém traktu LKS (LVOT) nebo v jejích dalších částech (midventrikulárně či apikálně). U třetiny nemocných s HCM je přítomna

Obr. 1. Nejčastější formy hypertrofické kardiomyopatie zachycené magnetickou rezonancí srdce. Panel A zachycuje asymetrickou septální hypertrofii s reverzním vyklenováním septa komor do dutiny levé komory. Tento obraz je typický pro sarkomerické formy HCM. Panel B ukazuje fenotyp s apikální hypertrofií levé komory. Panel C potom ilustruje obraz koncentrické hypertrofie levé komory. Z archivu IKEM

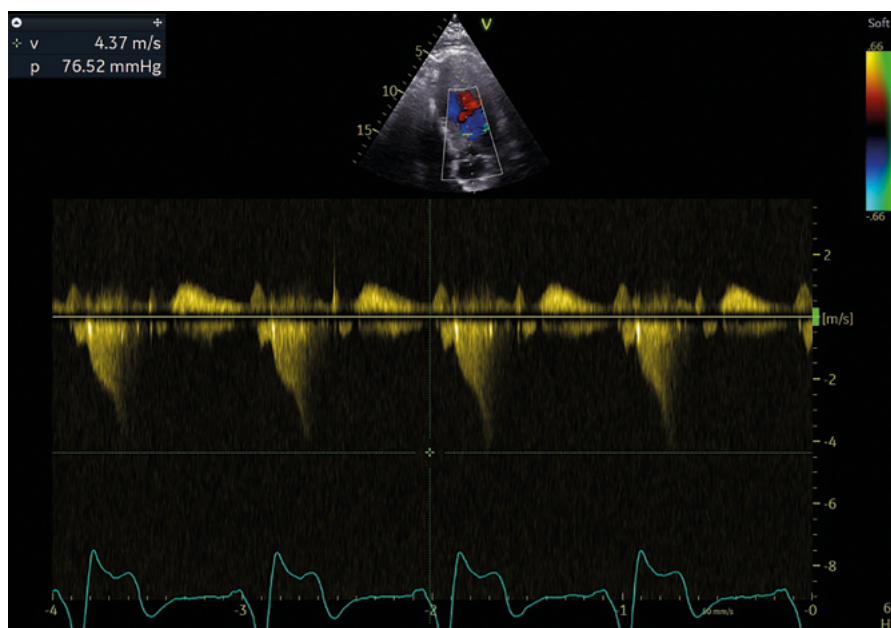


klidová obstrukce ve LVOT (Obr. 2). U další třetiny nemocných je možné odhalit obstrukci LVOT Valsalvovým manévrem, zátěží nebo nitroglycerinem (7). V praxi je třeba provést minimálně provokaci Valsalvovým manévrem. Obstrukce v LVOT je definována jako gradient ve LVOT ≥ 30 mm Hg, hranicí pro nefarmakologickou intervenci je obvykle gradient v LVOT ≥ 50 mm Hg (7). Obstrukci v LVOT guidelines doporučují hodnotit nejenom vleže, ale i v sedě nebo ve stoje, což bývá někdy obtížně proveditelné (2). Při vyšetření obstrukce se zaměřujeme také na detekci dopředného pohybu předního cípu mitrální chlopně (SAM), který ve většině případů obstrukci LVOT doprovází. Na přítomnost obstrukce nás může upozornit, i když se nám nepodaří gradient zachytit. Problémem může být kromě špatné vyšetřitelnosti také sumace signálu z LVOT se signálem mitrální regurgitace. Pro stenózu LVOT při HCM je však typický asymetrický šavlovitý charakter průtoku (Obr. 3). V případě valvulární aortální stenózy nebo sumace s mitrální regurgitací je signál symetrický.

Obr. 2. Echokardiografický obraz hypertrofické obstrukční kardiomyopatie se systolickou turbulentí ve výtokovém traktu levé komory srdeční (pod aortální chlopní) a asymetrickým jetem nevýznamné mitrální regurgitace podmíněným systolickým dopředným pohybem předního cípu mitrální regurgitace. Z archivu IKEM



Obr. 3. Kvantifikace významné obstrukce ve výtokovém traktu levé komory pomocí kontinuálního Dopplera. Na rozdíl od valvulární aortální stenózy má signál při subvalvulární obstrukci asymetrický šavlovitý tvar. Z archivu IKEM



Provedení zátěžového testu je doporučováno u symptomatických pacientů s HCM a klidovým gradientem v LVOT pod 50 mm Hg (2, 7). Přítomnost klidové obstrukce LVOT u pacientů HCM byla významným nezávislým prediktorem progresu srdečního selhání a úmrtí ve vztahu k základnímu onemocnění (8). Z prognostických důvodů a vzhledem k možnostem intervence obstrukce proto rozlišujeme obstrukční a neobstrukční formu HCM. Kromě uvedených parametrů se zaměřuje echokardiografické vyšetření také na zhodnocení systolické a diastolické funkce LKS, přítomnost chlopenních vad – především mitrální regurgitace a velikost levé síně. Přínos echokardiografie a CMR pro detekci fenokopii HCM bude diskutována v další části sdělení.

Diagnostika geneticky podmíněných fenokopii HCM na základě klinického obrazu

Základní cestou pro diagnostiku fenokopii HCM je hledání varovných známek (red-flags) v klinickém obrazu, v rutinní laboratoři, na EKG a na zobrazovacích metodách. Je třeba hodnotit nejen kardiologickou stránku onemocnění, ale také extrakardiální postižení. Cílem tohoto postupu je na základě fenotypu stanovit etiologickou diagnózu onemocnění s komplexním klinickým pohledem zaměřeným na diferenciální diagnostiku kardiomyopatií (cardiomyopathy-oriented mindset). U všech pacientů s HCM je doporučeno podrobné zhodnocení rodinné anamnézy ve 3–4 generacích a při familiárním výskytu vytvoření rodokmenu. Matrilinéární typ dědičnosti (přenos z ženy na ženu) vyvolává podezření na mitochondriální onemocnění. Pro X-chromozomální typ dědičnosti je typické těžší klinické postižení mužů a absence šíření onemocnění z otce na syna. Postižení u žen bývá při X-chromozomální dědičnosti obvykle mírnější a posouvá se do vyššího věku. Tabulka 1 ukazuje varovné známky nejčastějších geneticky podmíněných fenokopii HCM s manifestací v dospělém věku. Jsou to mitochondriální onemocnění (9), Friedreichova ataxie (10), Danonova nemoc (11, 12), PRKAG2 syndrom (13) a Fabryho nemoc (14). Mezi geneticky podmí-

Tab. 1. Přehled nejčastějších geneticky podmíněných fenokopií hypertrofické kardiomyopatie v dospělém věku kromě srdečních amyloidóz

Skupina onemocnění	Dědičnost/ genetický defekt	Varovné klinické známky (Red Flags)	Specifické nálezy na EKG/ zobrazovacích metodách	Laboratoř
Mitochondriální MELAS syndrom MERRF syndrom Leigh syndrom Barthův syndrom	- AR nebo matrilineární - Mutace mtDNA nebo jaderné DNA	- Mentální retardace - Sensorineurální hluchota - Porucha vizu (retinopatie) - Ptóza víček - Svalová slabost - Diabetes mellitus - Hypotrofie - Stroke-like léze na MR mozku	- Krátký PR interval, preexcitace - AV blok (Kearns–Sayre syndrom) - Vývoj end-stage HCM	- Laktátová acidóza - Neutropenie (Barthův sy)
Friedreichova ataxie	- AR - Zmnožení tripletů GAA v genu pro frataxin (FXN)	- Progresivní ataxie končetin - Poruchy chůze - Diabetes mellitus - Pes cavus	- Poruchy repolarizace inferolaterálně - Snížený nativní T1 na CMR	—
Danonova nemoc	- X-vázaná - Mutace LAMP2	- U mužů: HCM - Mentální retardace - Myopatie kosterního svalu - Poruchy vizu (myopatie, pigmentová retinopatie) - U žen: izolovaně HCM či DCM - Pravidlem je vývoj end-stage HCM u mužů v 2.–3. decénii, u žen v 3.–5. decénii	- Obraz preexcitace - Enormně vysoká voltáž QRS v hrudních svodech u mužů - U mužů: HCM s enormní hypertrofií LKS, u žen: HCM či DCM.	- U mužů pravidelně zvýšené CK, AST, ALT. - Snížená exprese LAMP2 na leukocytech při průtokové cytometrii
PRKAG2 syndrom	- AD - Mutace PRKAG2	> 30% pacientů vyžaduje PM pro avb (Ø věk 37 let), fibrilace síní v mladém věku. - Vývoj pokročilého srdečního selhání u >20 % jedinců, NSS až v 10 %	- Obraz preexcitace u 1/3 pacientů - Fibrilace síní - AV blok	Zvýšení CK
Fabryho nemoc	- X-vázaná - Mutace GLA	- U mužů progredující postižení více orgánů - Gastrointestinální symptomy - Angiokeratomy - Cornea verticillata - Nefropatie - Sensorineurální hluchota - CMP/TIA - Neuropathická bolest	- Krátký PR interval - V pokročilé fázi avb - Pozdní sycení posterolaterálně při CMR - Nízký nativní T1 signál i ECV při CMR	- Proteinurie - Renální insuficience - U mužů: významné snížení alfa-galaktosidázy v plazmě a leukocytech - Globotriaosyl-sphingosin (lyso-Gb3) - U žen: Sekvence GLA

něnými fenokopii HCM je u dospělých nejčastější Fabryho nemoc. V našich podmínkách ukázal systematický screening Fabryho nemoci mezi nemocnými s HCM prevalenci geneticky potvrzených případů kolem 1 % (14). Některé klinické známky nás mohou nasměrovat k příslušné etiologii onemocnění, např. sensorineurální hluchota a diabetes mellitus k mitochondriálnímu onemocnění, zvýšení transamináz, kreatininkázy a EKG obraz preexcitace k Danonově nemoci, přítomnost kožních angiokeratomů, neuropatických projevů a nefropatie k Fabryho nemoci. Tabulka 1 ukazuje také další varovné známky hereditárních fenokopií HCM v EKG, na zobrazovacích metodách a v laboratoři.

Diagnostika srdečních amyloidóz – nejčastějších fenokopií HCM

Nejčastějšími fenokopii HCM ve věku nad padesát let jsou srdeční amyloidózy, které většinou patří mezi získaná onemocnění kromě hereditární transthyretinové amyloidózy a extrémně vzácných non-AL non-TTR amyloidóz. 95 % případů amyloidózy srdce tvoří etiologie transthyretinová (TTR) a produkce lehkých řetězců imunoglobulinů

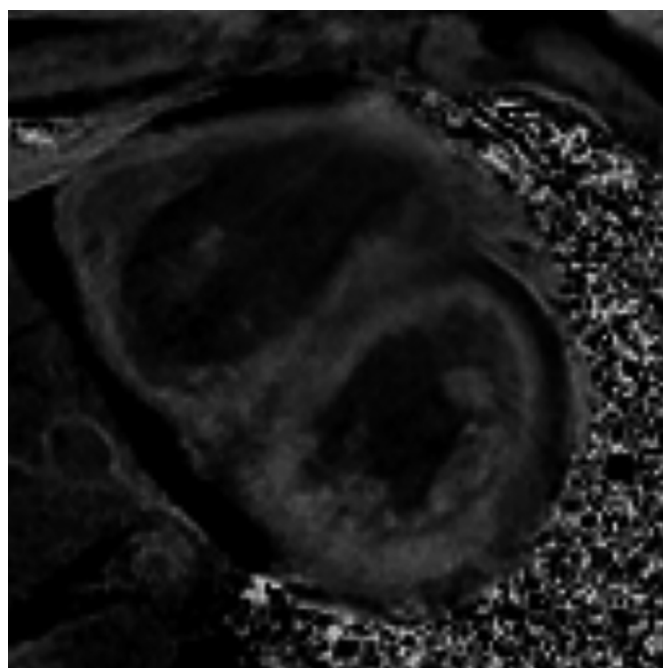
(AL), jejichž dědičnost a varovné známky jsou uvedeny v tabulce 2. Oba typy se manifestují jako srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí (HFPEF), dále fibrilací síní nebo atrioventrikulárními blokádami. Pro typ AL je typická velmi rychlá progres srdečního selhání do těžkého stupně s pravostranným selháním včetně ascitu a pleurálních výpotků. U TTR amyloidu jsou pacienti dlouhou dobu kardiálně kompenzováni i při velkém rozsahu ztlustění stěn LKS. Podezření na AL amyloidózu tedy vyvolává těžký klinický stav s méně výrazným echokardiografickým nálezem. U TTR amyloidózy srdce je tomu naopak. Důležitými varovnými známkami AL amyloidózy jsou periorbitální hematomy, makroglosie a multiorgánové postižení s proteinúrií, malnutricí, průjmy nebo poruchami pasáže. U wild-type TTR amyloidózy jsou nápadnými extrakardiálními příznaky syndrom karpálních tunelů, ruptura distální šlachy bicepsu, známky stenózy páteřního kanálu nejčastěji v lumbo-sakrální oblasti a hypakusis. Vzácná hereditární forma TTR amyloidózy může být spojena s progredující senzomotorickou a autonomní polyneuropatií, oboustranným syndromem karpálních tunelů a poruchami visu při opacitách sklivce (15, 16). Nízká voltáž v EKG není dostatečně

Tab. 2. Přehled varovných známek, které pomáhají k diagnostice srdečních amyloidóz

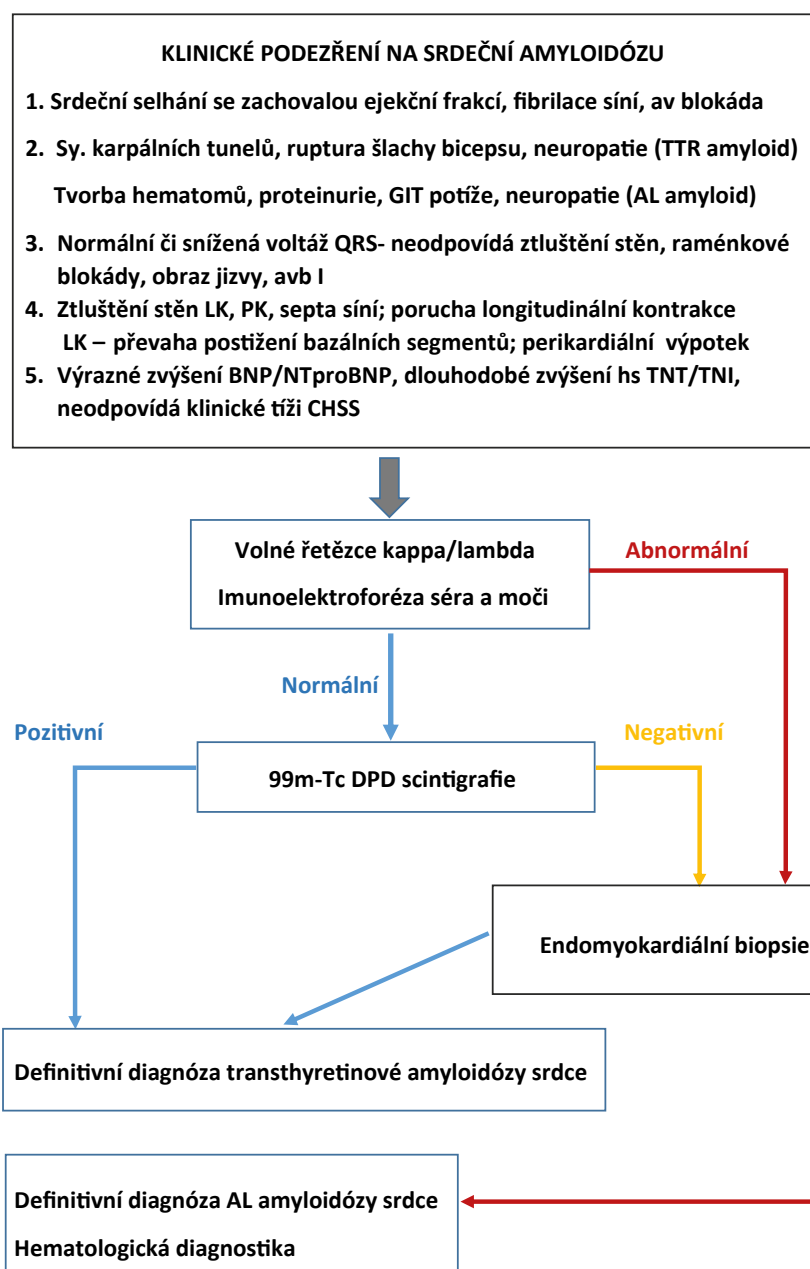
Skupina onemocnění	Dědičnost/ genetický defekt	Varovné klinické známky (Red Flags)	Specifické nálezy na EKG/ zobrazovacích metodách	Laboratoř
AL – amyloidóza srdce	■ Získané onemocnění	■ Obě pohlaví, věk nad 50 let ■ Rychlá progresse SI ■ Periorbitální hematomy ■ Makroglosie ■ Multiorgánový charakter postižení – poruchy motility GIT, proteinúrie až nefrotický syndrom, neuropatické projevy	Nejčastěji: nízká voltáž QRS, obraz jizvy na přední stěně ■ Echo známky střádání podrobně na obrázku 3 ■ Difuzní nebo cirkulární subendokardiální pozdní sycení při CMR ■ Vysoký nativní T1 signál i ECV při CMR (>40 %)	■ Paraproteinemie, paraproteinurie, abnormální poměr kappa/ lambda řetězců. ■ Enormně zvýšené NT-proBNP a hs TNT, neodpovídá klinické tíži SI
Transthyretinová kardiomyopatie wild-type	■ Získané onemocnění	■ 15x častěji muži, nad 65 let ■ Projevy HFPEF, fibrilace síní, atrioventrikulární blokády ■ Typické extrakardiální projevy: syndrom karpálních tunelů, ruptura distální šlachy bicepsu, stenózy páteřního kanálu, hypacusis	Nejčastěji: raménkové blokády, avb I–III. stupně ■ Echo známky střádání podrobně na obrázku 3 ■ Difuzní nebo cirkulární subendokardiální pozdní sycení při CMR ■ Vysoký nativní T1 signál i ECV při CMR (>40 %)	■ Zvýšené NT-proBNP a hs TNT, neodpovídá klinické tíži SI, méně výrazné nežli u AL amyloidu
Transthyretinová kardiomyopatie hereditárníhATTR	■ AD s neúplnou penetrancí ■ mutace TTR	■ Mírně častěji u mužů, od 40 let, v závislosti na mutaci ■ Projevy HFPEF, fibrilace síní, atrioventrikulární blokády ■ U řady mutací od 3.–4. dekády progreduje senzomotorická a vegetativní neuropatie (ortostatická hypotenze, gastroparéza, obstrukce, močová retence, erektilní dysfunkce) ■ Syndrom karpálních tunelů bilaterálně ■ Poruchy vize (u 20 % mutací opacit sklivce)	Nejčastěji: raménkové blokády, avb I–III. stupně ■ Echo známky střádání podrobně na obrázku 3 ■ Difuzní nebo cirkulární subendokardiální pozdní sycení při CMR ■ Vysoký nativní T1 signál i ECV při CMR (>40 %)	■ Zvýšené NT-proBNP a hs TNT, neodpovídá klinické tíži SI, méně výrazné než u AL amyloidu

senzitivním indikátorem amyloidní kardiomyopatie. V recentní práci byl nejvíce senzitivním a přesným indikátorem onemocnění poměr mezi celkovou sumou voltáží QRS komplexů a tloušťky stěn LKS (LVWT) <7,8 (senzitivita 94 %, negativní prediktivní hodnota 97 %, přesnost 82 %) (17). Na zobrazovacích metodách diagnózu srdeční amyloidózy podporuje přítomnost koncentrické hypertrofie LKS, porucha longitudinální kontrakce LKS s převahou postižení bazálních segmentů a ušetřením apikálních segmentů (apical sparing), granulární echostruktura myokardu LKS na echokardiografii, ztlustění volné stěny pravé komory (norma do 4 mm), ztlustění septa síní a přítomnost perikardiálního výpotku (15, 16). Známky srdečních amyloidóz na CMR jsou ukázány v tabulce 2 a podrobně jsou zmíněny v odstavci věnovaném použití CMR při diagnostice fenokopii HCM. Typický nálezy u srdeční amyloidózy na CMR ukazuje obrázek 4. Jedná se o nálezy difuzního pozdního sycení myokardu obou srdečních komor, které postihuje subendokardiální vrstvy levé komory, nebo je dokonce transmurní.

Obrázek 5 popisuje diagnostický postup u srdečních amyloidóz. Důležitým nástrojem pro diagnózu TTR srdeční amyloidózy je scintigrafie s použitím 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodikarboxylové kyseliny (DPD). Obrázek 6 ilustruje pozitivní výsledek DPD scintigrafie, při kterém je akumulace izotopu v srdci stejná nebo vyšší než v okolním skeletu, což je popisováno jako stupeň II a III podle Peruginiho.

Obr. 4. Typický nálezy u srdeční amyloidózy na magnetické rezonanci. Je patrné difuzní pozdního sycení myokardu obou srdečních komor, které postihuje subendokardiální vrstvy levé komory a v některých segmentech je dokonce transmurní. Z archivu IKEM

Obr. 5. Doporučení pro diagnostiku srdečních amyloidóz vychází z přítomnosti varovných klinických známek, výsledků DPD scintigrafie a testů na přítomnost monoklonální gamapatie. Z archivu autora

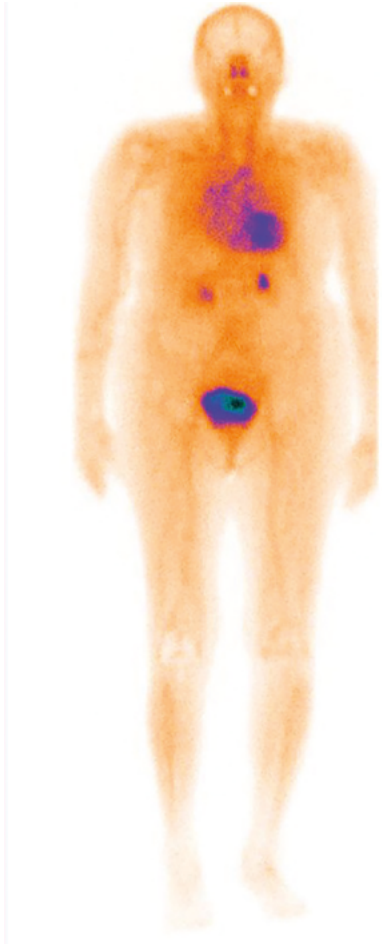


Senzitivita DPD scintigrafie pro detekci TTR amyloidu srdce se blíží 100 %, vzácně může selhat u některých typů hereditární TTR amyloidózy (Phe84Leu TTR, Ser97Tyr TTR). Specifita DPD scintigrafie se pohybuje kolem 80–85 %, může být falešně pozitivní u AL amyloidózy, vzácně u amyloidóz z akumulace apoproteinu A (typu I, II, IV; bývá doprovázeno nefropatií s nefrotickým syndromem), nebo beta-2 mikroglobulinu u pacientů na hemodialýze (více než 9 let), a také při stádání hydroxychlorochinu při léčbě Plaquenilem (16). Rutinní součástí vyšetření na srdeční amyloidózy je vyloučení monoklonální gamapatie pomocí vyšetření volných řetězců a imunofixace krve a moči. V recentní práci byly definovány poměry řetězců kappa a lambda (κ/λ) podle stupně renální insuficience – odhadované glomerulární filtrace (eGFR), které nezhoršily přesnost neinvazivního diagnostického algoritmu. Při eGFR > 90 ml/min je akceptován poměr κ/λ 0,26–1,65; při eGFR 60–90 ml/min- κ/λ 0,26–2,00; při eGFR 30–60 ml/min- κ/λ 0,26–2,50; při eGFR

< 30 ml/min potom κ/λ 0,26–3,10 (18). U pacienta s pozitivním DPD skenem, absencí monoklonální gamapatie a poměrem kappa a lambda řetězců v uvedeném rozmezí je možné diagnostikovat TTR amyloidózu srdce neinvazivně (16, 18). V nejasných případech je nutná endomyokardiální biopsie nebo molekulárně-genetické vyšetření na vzácnější typy amyloidů (16).

Neinvazivní diagnostika TTR amyloidózy srdce pomocí DPD scintigrafie umožnila skrining tohoto onemocnění mezi nejrůznějšími skupinami kardiologických pacientů a ukázala její prevalenci v řádu procent v rizikových skupinách (15, 16). Při vyšetření kohorty nemocných s HFPEF starších 60 let s tloušťkou septa komor ≥ 12 mm byla dokumentována prevalence ATTR-CM 13 %. Mezi pacienty podstupujícími chirurgickou a katetrizační náhradu aortální chlopně (TAVI) pro degenerativní aortální stenózu byla scintigrafie pozitivní u 6 % nemocných ve věku na 65 let v první skupině a až v 16 % u pacientů

Obr. 6. Pozitivní výsledek DPD scintigrafie. V tomto případě je akumulace izotopu v srdci vyšší než v okolním skeletu, což znamená dosažení stupně III podle Peruginiho. Z archivu IKEM



podstupujících TAVI. Při retrospektivním zhodnocení kostních scintigramů u pacientů ve věku ≥ 75 let bez předchozího podezření na TTR amyloidózu byla zjištěna prevalence myokardiálního vychytávání DPD u 3,9 % mužů a 0,8 % žen. Prevalence rostla s věkem, dosahovala 13,9 % u mužů starších 85 let (2,7% u žen) (16, 18). Pozitivita DPD scintigrafie není ekvivalentem amyloidní kardiomyopatie, onemocnění může řadu let předcházet. Nicméně výsledky těchto studií ukazují na rizikové skupiny, kde je třeba TTR amyloidózu srdce hledat.

Diagnostika fenokopii HCM založená na rutinním laboratorním screeningu, použití magnetické rezonance srdce a molekulárně-genetického vyšetření

Pro identifikaci fenokopii HCM pomáhá také rutinní laboratorní vyšetření zaměřené na identifikaci etiologie onemocnění (Tab. 3). Je třeba jej provést při prvním kontaktu s pacientem. K lepšímu zachytu fenokopii HCM nepochybně přispívá rutinní provedení CMR u každého pacienta s nově diagnostikovanou HCM. Difúzní pozdní syčení myokardu LKS gadolinem a výrazně difúzně zvýšený extracelulární objem (ECV) >40 % při post-kontrastním T1 mapování svědčí pro infiltrativní onemocnění srdce- nejčasněji amyloidózy (2, 16). Na druhou stranu nízký T1 signál a snížený ECV svědčí pro intracelulární strádání, nejčastěji Fabryho nemoc, kde je typické také pozdní syčení posterolaterální stěny

Tab. 3. Přehled doporučených laboratorních vyšetření u pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií

První linie	Druhá linie – dle klinické suspekce
Kreatinkináza, jaterní testy, renální funkce, proteinúrie, NT-proBNP, troponin	A) Srdeční amyloidóza: - Imunofixace séra a moči + volné řetězce kappa/lambda (FLC) B) Mitochondriální a metabolická onemocnění: - Poměr laktátu a pyruvátu v krvi - Profil karnitinu - Volné mastné kyseliny - Organické kyseliny v moči a aminokyseliny v plazmě C) Fabryho nemoc: - Alfa-galaktosidáza (u mužů) a lyso-Gb3 D) Myopatie kosterního svalu - Myoglobinurie

LKS (2, 16). Identifikaci geneticky podmíněných fenokopii HCM usnadní také liberálnější indikace molekulárně-genetického vyšetření, zvláště u familiárních výskytů onemocnění. Vyšetření metodami sekvenace nové generace (panely kardiomyopatických genů, exomová sekvenace) zlepšuje záchyt řady geneticky podmíněných fenokopii HCM. Rutinní laboratorní screening, provádění CMR při diagnóze onemocnění a široká aplikace molekulárně-genetického vyšetřování jsou doporučovány v posledních guidelines ESC pro management kardiomyopatií (2, 19).

Prognostické a terapeutické konsekvence

Identifikace sarkomerické formy HCM a odlišení fenokopii HCM jsou důležité pro správný odhad prognózy onemocnění a v některých případech je možná léčba specificky zasahující do patofyziologie onemocnění nebo dokonce terapie kauzální. Problematika novinek v patofyziologii HCM a její léčby byla diskutována v naší předchozí práci (20). Věnovali jsme se terapeutickým možnostem u obstrukční formy sarkomerické HCM včetně specifické léčby mavakamtenem (20). I když mavakamten nepředstavuje léčbu kauzální, koriguje specificky hyperkontraktilitu sarkomery a poruchu její relaxace, což jsou klíčové aspekty patofyziologie sarkomerických forem HCM. V současnosti dokonce probíhají studie s inhibitory srdečního myosinu i u neobstrukční formy tohoto onemocnění.

Většina fenokopii HCM má v dospělém věku těžší kardiální projevy, často i rozsáhlejší extrakardiální postižení a horší prognózu než typická sarkomerická HCM. Velmi špatnou prognózu má například gonozomálně vázaná Danonova nemoc, která vede k terminálnímu srdečnímu selhání u mužů během 2.–3. decenia, u žen během 3.–4. decenia (11, 12). Také u PRKAG2 syndromu byl popsán poměrně častý vývoj systolické dysfunkce LKS (u cca 20 %) a náhlé srdeční smrti (cca 10 %) (13). Špatnou prognózu onemocnění a nedostupnost kauzální léčby je třeba zohlednit v managementu těchto pacientů, například u Danonovy nemoci je doporučeno časně referování do transplantačního programu (12). Také u mitochondriálních onemocnění neexistuje kauzální léčba, byla však vypracována režimová a dietní opatření k prevenci metabolických krizí spojených se zhoršením laktátové acidózy (9). Kauzální léčba je naopak dostupná u Fabryho nemoci, jedná se o substituci alfa-galaktosidázy a u vybraných mutací podávání chaperonové terapie – migalastatu

k potlačení patologického skládání nativního enzymu. Dále je k dispozici léčba Pompeho nemoci (substituce alfa-glukosidázy), AL amyloidózy (chemoterapie a biologická léčba – inhibice proteazomu, např. bortezomib a/nebo anti CD38 protilátky, např. daratumumab etc.) a transthyretinové amyloidózy srdce (stabilizátor transthyretinu–tafamidis). U hereditární formy transthyretinové amyloidózy roste evidence také pro inhibici syntézy transthyretinu cestou malých interferujících RNA (patisiran, vutrisiran), nebo antisense oligonukleotidů (inotersen), tyto léky však zatím nebyly v České republice registrovány.

Doporučení pro screening v rodinách

Správná identifikace diagnózy HCM a její etiologie je důležitá nejen pro management daného pacienta, ale také pro další rodinné příslušníky. Nesmíme zapomínat na klinický screening pomocí EKG a echokardiografie u pokrevních příbuzných našich pacientů s HCM, pokud nemají jednoznačně získanou fenokopii HCM, jako je např. AL nebo transthyretinová amyloidóza srdce typu wild-type. Když se podaří v rodině identifikovat patogenní nebo pravděpodobně patogenní varianta genu asociovaného s HCM, můžeme identifikovat rizikové členy rodiny geneticky a kardiologicky je dále sledovat. Pokud se molekulární příčinu onemocnění neza-

chytíme, je třeba kardiologické vyšetření u všech rodinných příslušníků pravidelně opakovat. Doporučené intervaly jsou 1–3 roky ve věku do 60 let a 3–5 let v následujícím období. Začátek screeningu u dětí závisí na věku manifestace a závažnosti průběhu onemocnění v rodině. U HCM s časnou a závažnou manifestací může být genetický a/nebo klinický screening doporučen již před desátým rokem věku.

Závěr

Cílem diagnostického postupu u pacientů s HCM je potvrzení diagnózy onemocnění, identifikace etiologie a přítomnosti či absence obstrukční patofyziologie daného případu HCM. Tato zjištění umožní individualizovanou léčbu onemocnění. V případě sarkomerických forem obstrukční HCM připadá u symptomatických nemocných s významnou obstrukcí ve výtokovém traktu levé komory terapie mavakamtenem. U některých fenokopii HCM je k dispozici specifická léčba základního onemocnění. Česká kardiologická společnost plánuje vytvoření sítě specializovaných center na problematiku HCM v České republice. Jedním z těchto center bude Klinika kardiologie IKEM. Je součástí komplexního kardiocentra a máme proto většinu diagnostických a léčebných modalit pro pacienty s HCM k dispozici.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Konzultační a přednášková činnost – Pfizer, Bristol Myers Squibb. **Financování:** Podporováno výzkumným záměrem Ministerstva zdravotnictví České republiky pro rozvoj výzkumné organizace 00023001 (IKEM, Praha, ČR) – institucionální záměr. Všechna práva vyhrazena. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2008;29:270–276.
2. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3503–3626.
3. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res*. 2017;121(7):749–770.
4. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2020;142(25):e558–e631.
5. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733–79.
6. Binder J, Ommen SR, Gersh BJ, et al. Echocardiography-guided genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy: septal morphological features predict the presence of myofibrillar mutations. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(4):459–67.
7. Maron BJ, Mathenge R, Casey SA, Poliac LC, Longe TF. Clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy identified de novo in rural communities. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1590–1595.
8. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2003;348(4):295–303.
9. Limongelli G, Masarone D, Pacileo G. Mitochondrial disease and the heart. *Heart*. 2017;103(5):390–398.
10. Hanson E, Sheldon M, Pacheco B, et al. Heart disease in Friedreich's ataxia. *World J Cardiol*. 2019;11(1):1–12.
11. Gurka J, Piherova L, Majer F, et al. Danon disease is an underdiagnosed cause of advanced heart failure in young female patients: a LAMP2 flow cytometric study. *ESC Heart Fail*. 2020 Oct;7(5):2534–2543.
12. Hong KN, Eshraghian EA, Arad M, et al. International Consensus on Differential Diagnosis and Management of Patients With Danon Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(16):1628–1647.
13. Lopez-Sainz A, Dominguez F, Lopes LR, et al. Clinical Features and Natural History of PRKAG2 Variant Cardiac Glycogenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76(2):186–197.
14. Zemánek D, Januška J, Honěk T, et al. Nationwide screening of Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy in Czech Republic. *ESC Heart Fail*. 2022; 9(6):4160–4166.
15. Kubánek M. Transthyretinová kardiomyopatie – významná příčina srdečního selhání s novými možnostmi diagnostiky a léčby. *Interní Med*. 2019; 21(2): 103–106.
16. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021;42(16):1554–1568.
17. Pagura L, Porcari A, Cameli M, et al. ECG/echo indexes in the diagnostic approach to amyloid cardiomyopathy: A head-to-head comparison from the AC-TIVE study. *Eur J Intern Med*. 2023;S0953-6205(23)00346-1.
18. Rauf MU, Hawkins PN, Cappelli F, et al. Tc-99 m labelled bone scintigraphy in suspected cardiac amyloidosis. *Eur Heart J*. 2023;44(24):2187–2198.
19. Kontorovich AR. Approaches to Genetic Screening in Cardiomyopathies: Practical Guidance for Clinicians. *JACC Heart Fail*. 2023;11(2):133–142.
20. Kubánek M. Novinky v patofyziologii a léčbě hypertrofické kardiomyopatie. *Vnitř Lek*. 2024;70(2):113–119.