

## Úvod

Uplynulo více než 65 let od publikace prvních patologicko-anatomických popisů hypertrofické kardiomyopatie. Donald Tear, forenzní patolog z londýnského St. George Hospital, publikoval v roce 1958 pitevní nálezy tzv. asymetrické hypertrofie myokardu levé komory srdeční (LKS), které byly příčinou náhlé srdeční smrti u několika mladých jedinců. Mikroskopicky dokumentoval bizarní a disorganizované uspořádání hypertrofických kardiomyocytů, tzv. disarray kardiomyocytů, a zvýšenou intersticiální fibrózu (1). Svojí publikací navázal na starší práce patologů, které definovaly idiopatickou hypertrofii LKS, odhalily familiární výskyt kardiomegalie a korelovaly systolický šelest v prekorдию s post-mortem diagnostikovanou subvalvulární aortální stenózou při excesivní hypertrofii LKS (2). Termín kardiomyopatie poprvé použil v klinickém kontextu britský kardiolog Wallace Brigden v roce 1957. Označil tak skupinu onemocnění srdečního svalu nejasné etiologie, které nebylo možné vysvětlit postižením koronárních tepen. Pojem hypertrofická kardiomyopatie se objevil již v první klasifikaci těchto onemocnění, založené na popisu strukturálních a funkčních změn, publikované Johnem F Goodwinem v roce 1961 (2). Rozvoj techniky srdečních katetrizací a echokardiografického vyšetření v následujících desetiletích umožnil diagnostiku a klasifikaci kardiomyopatií také v klinické praxi. Molekulárně-genetická příčina HCM byla identifikována až v roce 1990. Tým vedený Christine a Jonathanem Seidmanovými tehdy popsal asociaci patogenní varianty těžkého řetězce srdečního myosinu (MYH7) s familiárním výskytem HCM v rozsáhlé francouzsko-kanadské rodině (3).

Cílem této práce je přehled novinek v patofyziologii a léčbě hypertrofické kardiomyopatie. Tomu budou předcházet základní informace o definici, etiologii, patofyziologii, epidemiologii, klinických projevech a prognóze onemocnění, které pomohou pochopit indikace a mechanismy působení jednotlivých terapeutických postupů. Toto sdělení je zaměřeno na sarkomerickou formu HCM, nikoliv její fenokopie.

## Definice, etiologie, epidemiologie a prognóza onemocnění

Podle současných doporučení (4) je hypertrofická kardiomyopatie (HCM) definována u dospělých jedinců ztlustěním stěny LKS  $\geq 15$  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 způsobily. Menší ztlustění stěn LKS (13–14 mm) odpovídá diagnóze HCM v případě familiárního výskytu onemocnění, hlavně u genotyp pozitivních příbuzných. Diagnóza je tedy postavena na morfologickém nálezu na zobrazovacích metodách, nikoliv na etiologii onemocnění. U třetiny nemocných s HCM je přítomna klidová obstrukce ve výtokovém traktu LKS (LVOT). U další třetiny nemocných je možné obstrukci LVOT provokovat zátěží, Valsalvovým manévrem nebo nitroglycerinem (5). Obstrukce v LVOT je definována jako gradient ve LVOT  $\geq 30$  mm Hg, hranicí pro nefarmatologickou intervenci je obvykle gradient v LVOT  $\geq 50$  mm Hg (4).

Na etiologii HCM se podílejí v 30–50 % mutace genů kódujících proteiny sarkomery. Patogenní varianty MYH7 a myosin vázajícího

proteinu C3 (MYBPC3), kódující proteiny tlustého filamenta sarkomery, lze detekovat až ve 45 % případů HCM. Na druhou stranu geny zodpovědné za strukturu tenkého filamenta jsou postiženy jen v 5 % případů a geny kódující Z-disk sarkomery pouze v 1 % případů (5). Histologickým korelátem sarkomerické formy HCM je hypertrofie kardiomyocytů s jejich nepravidelným uspořádáním (disarray) a intersticiální fibróza. V 5–10 % se jedná o onemocnění napodobující sarkomerickou formu HCM, kdy hovoříme o tzv. fenokopii. U dospělých jedinců patří mezi nejčastější fenokopie srdeční amyloidózy s depozicí amyloidního proteinu AL nebo transthyretinu v intersticiu, vzácně se jedná o vrozené metabolické poruchy se strádáním metabolitů intracelulárně (Fabryho nemoc, glykogenózy nebo mukopolysacharidózy). Zbývající podíl případů HCM zůstává neobjasněný, označujeme je jako idiopatické formy onemocnění. I když u nich nedokážeme prokázat patogenní varianty sarkomerických genů, z klinického hlediska se chovají jako sarkomerické formy HCM (5).

HCM je poměrně časté onemocnění, které většinou výrazněji nezkracuje délku života. V některých případech však může vést k srdečnímu selhání, náhlé srdeční smrti nebo systémovým embolizacím při fibrilaci síní. Prevalence HCM v neselektované populaci je odhadována v rozmezí 0,16–0,29 %, což odpovídá poměru 1 : 625 až 1 : 344 (5). Prevalence HCM stoupá s věkem, mezi jedinci staršími 60 let referovanými v USA k echokardiografickému vyšetření byla prevalence HCM 0,29 % (1 : 344) (6). Přítomnost klidové obstrukce LVOT byla významným nezávislým prediktorem progresu srdečního selhání a úmrtí ve vztahu k HCM (7).

## Patofyziologie a klinika onemocnění

Nejvíce znalostí máme o patogenezi genetických forem HCM, kde stojí v popředí porucha sarkomery s hyperkontraktilitou, poruchou relaxace a zvýšenou spotřebou energie. Sekundárními změnami jsou mitochondriální dysfunkce, zvýšená intersticiální fibróza a porucha mikrocirkulace (5). Na orgánové úrovni se tyto změny manifestují supranormální systolickou funkcí LKS, její diastolickou dysfunkcí a u části pacientů také obstrukcí výtoku LKS (Obr. 1). Obstrukce výtoku LKS může být typicky lokalizována ve výtokovém traktu (LVOT), midventrikulárně, nebo apikálně. Na obstrukci se podílí kromě zúžení LVOT hypertrofií septa LKS také dopředný systolický pohyb předního cípu mitrální chlopně, který je částečně podmíněn změnou anatomii mitrální chlopně a papilárních svalů (Obr. 2). Obstrukce v LVOT je dynamický proces, který se zhoršuje poklesem preloadu (např. při hypovolemii nebo po podání nitroglycerinu) a poklesem afterloadu (např. při vazodilataci). Výše uvedené patofyziologické procesy vedou na klinické úrovni k projevům srdečního selhání, angině pectoris, komorovým arytmiím s rizikem náhlé srdeční smrti, a dále fibrilaci síní s nebezpečím systémových embolizací (5).

Výzkumy posledních desetiletí přinesly podrobnější informace o poruše funkce sarkomery u jedinců s HCM. Během kontrakce jsou hlavice srdečního myosinu přístupné pro interakce s aktinem a jsou schopné hydrolyzovat adenosin trifosfát (ATP). Během relaxace mohou molekuly myosinu zaujímat dvě konformace. Energeticky výhodná je super-relaxovaná konformace, kdy jsou obě hlavice myosinu inaktivované a spotřeba