

V současnosti je dostupná široká škála diagnostických metod k podrobnému určení jednotlivých příčin HKMP, což významně rozšiřuje možnosti cílené terapie.

Etiologie a patogeneze

Sarkomerická HKMP

Familiární sarkomerická HKMP je geneticky heterogenní onemocnění, které se obvykle dědí autozomálně dominantně a postihuje geny kódující sarkomerické proteiny. Přítomnost příčinných mutací nejčastěji potvrdíme u mladších pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou, u starších je pravděpodobnost záchytu nižší.

Mikroskopicky se porucha manifestuje neuspořádaností, tzv. „disarray“ myocytů, což je dezorganizace a ztráta normálního paralelního uspořádání svalových buněk, přítomnost různých tvarů a velikosti myocytů. Charakteristická je také přítomnost intersticiální a perivaskulární fibrózy (3). Asi u 30 % pacientů s hypertrofií LK bývá postižena i pravá komora (PK), byť výraznější hypertrofie volné stěny PK je častější u střádavých a infiltrativních onemocnění myokardu (4).

Důsledkem septální hypertrofie, hyperkontraktility a abnormální konfigurace mitrální chlopně dochází asi ve 30 % případů ke klidové obstrukci výtokového traktu LK, u další třetiny pacientů lze tuto obstrukci vyvolat zátěží (5). Dále se vyskytuje abnormální ztluštění médié srdečních tepen, které se podílí na vzniku nepoměru mezi hypertrofickým myokardem a jeho výživou, což může vést k ischemizaci myokardu. Tu podporuje i útlak subendokardiálních oblastí myokardu daný vysokým intrakavitálním tlakem zejména u nemocných s obstrukční formou HKMP. Dalším projevem HKMP je zvýšený výskyt arytmií. HKMP je onemocněním charakterizovaným rozvojem diastolické a v terminálních stádiích i systolické dysfunkce levé komory. Existují také prognosticky nepříznivé případy, kde je terminální fáze HKMP spojena s těžkou diastolickou dysfunkcí levé komory ústící do obrazu restriktivní kardiomyopatie (6).

Nesarkomerické fenokopie HKMP

Nelze opomenout tzv. fenokopie HKMP – celou řadu geneticky podmíněných, ale i nefamiliárních onemocnění a syndromů, kde je často myokardiální manifestace jednou ze součástí konkrétního syndromu postihujícího i jiné systémy. Podkladem ztluštění stěny tady není hypertrofie myocytů, ale ukládání metabolických substrátů intracelulárně (glykogenózy, lysozomální choroby), abnormální počet a dysfunkce mitochondrií a fibróza (mitochondriopatie) či infiltrace do intersticia (amyloidózy). Podrobný popis syndromických a metabolických kardiomyopatií přesahuje rámec tohoto sdělení, proto zde zmíníme pouze základní informace.

Familiární fenokopie HKMP

Nejčastější familiární fenokopii HKMP je Anderson-Fabryho choroba (FCH), střádavé X-vázané onemocnění způsobené mutací v genu kódujícím α -galaktozidázu A (AGALA). Deficit AGALA způsobuje intralysozomální hromadění neutrálních glykosfingolipidů, zejména globotriaosylceramidu, v různých tkáních, což vede k jejich strukturálnímu a funkčnímu poškození. Tento stav se vyskytuje přibližně

v 1 : 40 000 případech. Postižení orgánů se rozvíjí s věkem, přičemž nejvíce jsou postiženy periferní a centrální nervový systém, kůže, oči, ledviny, gastrointestinální trakt a srdce.

RASopatie vznikají v důsledku mutací v genech RAS-MAPK kaskády, nejznámější je syndrom Noonanové. Mezi klinické příznaky patří hypertrofie levé komory již v dětství, stenóza pulmonální chlopně, zpoždění v růstu, atypické rysy obličeje a hluchota. V léčbě se uplatňují betablokátory nebo kalciové blokátory a chirurgická plastika pulmonální chlopně.

Friedreichova ataxie je geneticky podmíněna autozomálně recesivními mutacemi FXN genu. Projevuje se progresivní ataxií (nekoordinovanými pohyby) končetin a je spojena s hypertrofickou kardiomyopatií s progresí do dilatace a srdečního selhání, diabetem mellitem, ortopedickými abnormalitami. Průlomem v terapii je nově schválen omaveloxolon, který zlepšuje funkci mitochondrií, čímž cílí přímo na mechanismus onemocnění.

Pompeho choroba je nejčastější glykogenózou, podkladem je mutace genu pro enzym α -glukosidázu (GAA), dochází k akumulaci glykogenu ve tkáních. Projevuje se svalovou slabostí, zhoršením jaterních funkcí a hepatomegalií, zkrácením PQ intervalu na EKG.

Danonova choroba je způsobena mutacemi genu LAMP2, což způsobuje dysfunkci lysozomů s narušením systému autofagie. Nejčastěji se projevuje již od raného dětství pod obrazem extrémní hypertrofie levé komory. Dalšími znaky jsou poruchy intelektu, svalová slabost, zvýšení sérové kreatininy, obraz preexcitace na EKG. Jde o X-vázané onemocnění, fenotyp je silně vyjádřen u mužů, kde onemocnění vede rychle k terminálnímu srdečnímu selhání, již během 2.–3. dekády života. U žen se projevy onemocnění manifestují méně výrazně a později. Vzhledem k rychlé progresi a vážné prognóze by měli být nemocní s touto diagnózou časně konzultováni v transplantačních centrech.

PRKAG2 syndrom je způsoben mutací genu pro podjednotku proteinkinázy aktivované AMP. Toto autozomálně dominantní onemocnění je provázeno komorovou preexcitací, supraventrikulárními arytmiemi, srdeční hypertrofií a svalovou slabostí. Často dochází ke chronotropní inkompetenci a pokročilým srdečním blokádam, onemocnění může vést k pokročilému srdečnímu selhání a maligním komorovým arytmiím (7).

Amyloidózy

Významné místo mezi fenokopii HKMP zastupují amyloidózy, převážně systémová infiltrativní onemocnění, kde dochází k ukládání amyloidních fibril extracelulárně v různých tkáních a orgánech. Téměř vždy se amyloid ukládá i v myokardu, přičemž dochází ke snížení poddajnosti stěn, restriktivnímu plnění a rozvoji obrazu hypertrofie na zobrazovacích metodách.

Tato onemocnění kdysi považovaná za vzácná se nyní díky pokrokům v neinvazivní diagnostice pokládají za relativně častá. Transthyretinovou amyloidózu lze identifikovat až u 15 % pacientů hospitalizovaných pro srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí (8).

Podle prekursorového proteinu tvořícího amyloid rozlišujeme dva základní typy amyloidóz postihujících myokard. Při prvním z nich je amyloid tvořen lehkými řetězci imunoglobulinů (AL amyloidóza) a v druhém případě je prekursorovou bílkovinou transthyretin (TTR amyloidóza).

AL amyloidóza je primárně hematologické onemocnění, kde jsou nadbytečně produkována lehká řetězce imunoglobulinů k nebo λ