

Transthyretinová amyloidóza srdce: proč bychom na ni měli myslet?

Tomáš Paleček, Barbora Chocholová, Lenka Roblová, Petr Kuchynka

II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

V posledních letech dochází k výraznému nárůstu diagnostikovaných případů nemocných s transthyretinovou amyloidózou (ATTR) srdce, v našich podmínkách se zcela dominantně jedná o získanou formu ATTR (wtATTR, z angl. wild-type ATTR). Je to dáno možností neinvazivní diagnostiky ATTR založené na kombinaci jasně pozitivního nálezu při scintigrafickém vyšetření bisfosfonáty značenými techneciem (nejčastěji DPD scintigrafie) a negativním výsledku laboratorních testů na AL amyloidózu. Ukazuje se, že wtATTR není vzácnou příčinou srdečního selhání či arytmií, a to zejména převodních poruch a fibrilace síní, u starších nemocných. Cílem tohoto článku je proto poskytnout přehled klinických manifestací, diagnostického procesu a možností terapie ATTR včetně její specifické léčby.

Klíčová slova: amyloidóza, transthyretin, echokardiografie, scintigrafie.

Transthyretin amyloidosis of the heart: Why should it be kept in mind?

In recent years, there has been a significant increase in diagnosed cases of patients with transthyretin amyloidosis (ATTR) of the heart, predominantly with the acquired form of ATTR, also referred to as wild-type ATTR (wtATTR). This is due to the possibility of non-invasive diagnosis of ATTR based on the combination of a clearly positive finding of scintigraphic examination using technetium-labelled bisphosphonates (most often DPD scintigraphy) and a negative result of laboratory tests for AL amyloidosis. It turns out that wtATTR is not a rare cause of heart failure or arrhythmias, particularly of conduction disorders and atrial fibrillation, in elderly patients. The aim of this article is to provide an overview of the clinical manifestations, diagnostic process, and therapeutic options for ATTR, including its specific treatment.

Key words: amyloidosis, transthyretin, echocardiography, scintigraphy.

Úvod

Amyloidózy reprezentují spektrum chorob, jejichž společnou známkou je extracelulární depozice strukturálně abnormálních, nevětvěných a nerozpustných amyloidových fibril v konformaci tzv. beta skládaného listu namísto normálního alfa-helixu. V důsledku toho pak dochází k rozvoji pevných intermolekulárních interakcí, shlukování jednotlivých fibril a konečně k vysoké rezistenci k proteolýze. K dané patologické konformaci bílkoviny je zásadním předpokladem narušení jejího životního cyklu, jež může mít řadu příčin včetně ge-

neticky podmíněných. Depozice amyloidních hmot vede k poruše struktury a funkce orgánů a tkání, resp. některé typy amyloidu vykazují i přímý toxický vliv na své okolí.

Amyloidóza může být vzácně lokalizovaná, častěji se s ní setkáváme ve formě systémové. Dosud bylo popsáno již více než 30 amyloidogenních proteinů, z nichž některé jsou asociovány s geneticky podmíněnými typy amyloidózy. Z klinického hlediska je důležité, že k postižení srdce amyloidózou dochází ve více než 95 % případů v důsledku ukládání dvou typů amyloidogenních bílkovin:

lehkých imunoglobulinových řetězců κ či λ při AL amyloidóze nebo transthyretinu (TTR). Vzácně se lze setkat se srdeční amyloidózou u AA amyloidózy, která vzniká při chronických zánětlivých a infekčních onemocněních a typicky vede k renálnímu postižení, nebo v rámci raritních některých genetických forem amyloidózy (např. mutace v genech pro apolipoproteiny A1 či C-III).

AL amyloidóza, dříve zvaná primární, je plasmocelulární dyskrázií, kdy v kostní dřeni dochází k výrazné nadprodukci imunoglobulinových řetězců κ nebo λ . Srdce je společně

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Tomáš Paleček, Ph.D., tomas.palecek@lf1.cuni.cz

Centrum pro choroby myokardu a perikardu, II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Interv Akut Kardiol. 2022;21(4):219-224

Článek přijat redakcí: 26. 8. 2022

Článek přijat k tisku: 24. 11. 2022

s ledvinami nejčastěji zasaženým orgánem, kdy v naprosté většině případů jde o součást multiorganového postižení; izolovanou AL amyloidovou kardiomyopatii nalézáme u méně než 5 % nemocných. Základní léčba AL amyloidózy jakožto primárně choroby kostní dřeně je v rukou hematologa, úlohou kardiologa je kromě diagnostiky kardiálního postižení především léčba srdečního selhání a dalších kardiovaskulárních manifestací (1).

Transthyretinová amyloidóza

Transthyretin (TTR), dříve nazývaný prealbumin, je v naprosté většině tvořen v játrech, v minimální míře vzniká též v plexus chorioideus a v pigmentových buňkách sítnice. Jedná se o fyziologickou bílkovinu, jejíž funkcí je přenos thyroxinu a retinol vázajícího proteinu v krevním oběhu. Nestabilita tetramerů TTR, ke které dochází buďto z genetických příčin nebo z dosud neznámých důvodů ve stáří, je zásadním momentem v rozvoji ATTR. V důsledku disociace tetrameru, resp. částečné denaturaci vzniklých monomerů dochází následně k vzniku rozpustných oligomerických struktur, agregujících do protofibril, které finálně vytvářejí amyloidní vlákna.

Transthyretinová amyloidóza se vyskytuje ve dvou typech: získané, divoké formě ATTR (wtATTR, z angl. wild-type), dříve zvané senilní systémová ATTR, a hereditární či varianční formě ATTR (vATTR), podmíněné mutacemi v genu pro TTR na chromozomu 18.

Hereditární ATTR je obecně vzácným onemocněním s endemickým výskytem, v naší republice dosud diagnostikovaným jen u několika jedinců. V Evropě je její četnost odhadována na méně než 1 : 100 000. Je charakterizována autozomálně dominantním typem dědičnosti, s variabilní penetrancí. V závislosti na typu mutace v genu pro TTR jsou klinickými projevy vATTR polyneuropatie, periferní a autonomní, či izolovaná kardiomyopatie, nebo společná přítomnost obou těchto manifestací. Nejčastější variantou vedoucí k rozvoji kardiomyopatie je Val122Ile, kterou lze nalézt u 3–4 % Afroameričanů. Celosvětově nerozšířenější mutací, a to speciálně v endemických oblastech, jako jsou Portugalsko, Švédsko, Japonsko a jiné, je Val30Met. Její fenotypové vyjádření se liší dle regionů. V endemických oblastech vede typicky k časné a rychle pro-

gredující polyneuropatii, zatímco v jiných regionech je podkladem dominantně kardiálního postižení, objevujícího se ve vyšším věku. Podobně jako u jiných typů amyloidóz je přítomnost a tíže kardiálního postižení hlavním prognostickým faktorem vATTR. Medián přežití neléčených nemocných s manifestním srdečním selháním je velmi nízký, u jedinců s Val122Ile činí 2,5 roku (2).

Získaná forma ATTR (wtATTR), je podmíněna non-hereditárně navozenou depozicí tzv. divoké formy TTR (wtTTR), a je v současnosti nejčastějším typem ATTR a pravděpodobně i srdeční amyloidózy obecně. Jasná příčina vzniku amyloidu z fyziologicky se vyskytujícího TTR není dosud známa. Spekuluje se, že u některých predisponovaných jedinců dochází s narůstajícím věkem k nestabilitě tetrameru TTR a následnému abnormálnímu napojení, resp. agregaci jeho monomerů ústící ve vznik amyloidových fibril. Získaná forma ATTR se proto charakteristicky vyskytuje u jedinců starších 60 let, průměrný věk v době diagnózy činí 74 let. S wtATTR se lze ovšem setkat i u mladších jedinců, v šesté, resp. i páté dekádě života. Oproti původním představám mohou být postižena obě pohlaví, výskyt wtATTR je ale u mužů častější (2).

Právě wtATTR stojí za celosvětově narůstající pozorností pro ATTR v posledních létech. Řada prací totiž ukazuje, že wtATTR není zcela raritní příčinou srdečního selhání se zachovalou či lehce sníženou ejekční frakcí u starších jedinců a může doprovázet, či být dokonce podkladem i jiných srdečních patologií vyskytujících se dominantně ve stáří, jako jsou některé chlopenní vady, typicky aortální stenóza, a arytmie, především fibrilace síní a převodní poruchy. V práci Gonzalez-Lopezové et al. byla wtATTR scintigraficky prokázána jako příčina srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí u 13 % jedinců starších 60 let s hypertrofií levé komory definovanou tloušťkou septa komor nad 12 mm (3). Recentní práce autorů z Mayo Clinic reportovala neinvazivně prokázanou ATTR u 6,3 % jedinců v rámci cíleného screeningového programu u jedinců ve věku ≥ 60 let, trpících srdečním selháním s ejekční frakcí levé komory ≥ 40 % a hypertrofií levé komory definované tloušťkou septa komor nad 12 mm (4). Práce autorů z Kolumbijské univerzity v USA zkoumala prevalenci wtATTR u ne-

mocných s těsnou aortální stenózou postupujících katetrizační implantací aortální chlopně a na základě scintigrafického vyšetření zjistila její přítomnost u 16 % jedinců, většinou s obzvláště nízkoprůtokové-nízkogradientové aortální stenózy s lehce sníženou ejekční frakcí levé komory (5). Obdobně studie evropské provenience Treibela et al. našla dosud nediodagnostikovanou wtATTR v bioptických vzorcích myokardu u 6 % jedinců podstupujících chirurgickou náhradu stenotické aortální chlopně starších 65 let (6).

Klinické manifestace

Klinická prezentace vATTR se odvíjí od daného typu mutace v genu pro TTR. Může být dominantně neuropatická nebo kardiomyopatická, kdy hovoříme o familiární amyloidové polyneuropatii, resp. kardiomyopatii, či v podobě smíšeného postižení. Neuropatie v rámci vATTR je distální typem polyneuropatie symetrického rázu, iniciálně se objevující na dolních končetinách a následně postupující na horní končetiny. Postižena jsou motorická i senzorická vlákna. Může být přítomná i postižení autonomního nervstva, mezi jehož projevy patří ortostatická hypotenze, poruchy pocení, inkontinence moči, erektilní dysfunkce, poruchy defekačního rytmu. Lze se setkat i se syndromem karpálního tunelu. Prvotní projevy amyloidové polyneuropatie se většinou objevují po 20. roku života, kdy během jedné či dvou dekád dochází k jejich výrazné progresi. Méně časté klinické projevy vATTR zahrnují postižení ledvin, oční abnormality, vzácně i postižení centrálního nervového systému a jater (7).

U wtATTR je naprosto dominující srdeční postižení. Hlavními klinickými projevy kardiomyopatie v rámci wtATTR jsou symptomy a známky chronického srdečního selhání v podobě progredující námažové dušnosti, únavnosti, zvýšené náplně krčních žil, pocitů plnosti břicha, hepatomegalie, otoků dolních končetin, pleurálních výpotků, ascitu a finálně obrazem anasariky. Kromě projevů srdečního selhávání se u jedinců s wtATTR často setkáváme s převodními poruchami, které mohou být i prvotními projevy kardiálního postižení, před objevením se známek srdečního selhávání. Mohou být asymptomatické, či vést ke snížené výkonnosti, únavnosti a synkopálním stavům.

Zavedení trvalé kardiostimulace je nutné asi u jedné třetiny nemocných s wtATTR. Ze síňových arytmií je nejčastější fibrilace síní, která se v průběhu sledování objeví u více než poloviny postižených jedinců. Vzhledem k časté konkomitanti poruše převodního systému je nezdědka komorová frekvence při fibrilaci síní klidná. Při síňových arytmiích, ale i u nemocných v sinusovém rytmu, u nichž je přítomna atriální myopatie spojená s kontraktální dysfunkcí levé síně, je výrazně zvýšeno riziko vzniku intrakardiální trombózy. Cévní mozková příhoda nebo systémová embolizace mohou být proto též prvou manifestací srdečního postižení. Častým fenoménem, a to obvykle ještě před stanovením diagnózy wtATTR, bývá nutnost redukce či dokonce vysazení antihypertenzní medikace u jedinců léčených původně pro vysoký krevní tlak v důsledku dekapitace arteriální hypertenze, resp. až sklon k hypotenzním hodnotám.

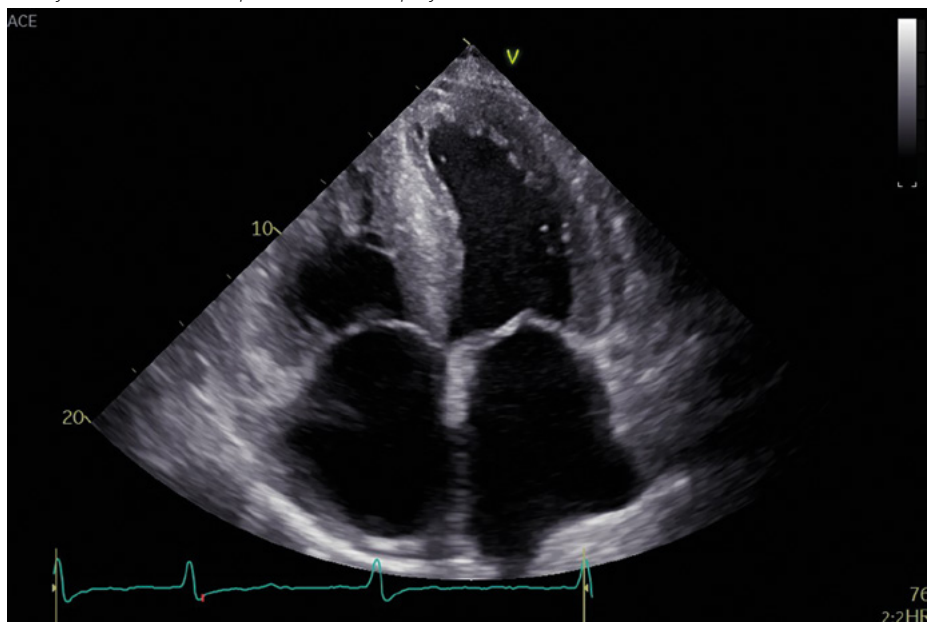
Náhlá srdeční smrt je u wtATTR možná, většinou se jedná elektromechanickou disociaci vzniklou v terminální fázi srdečního selhávání (7).

Kromě dominujících srdečních manifestací mohou být vyjádřeny i extrakardiální projevy wtATTR, dané ukládáním wtTTR do měkkých tkání, jejichž přítomnost napomáhá v diferenciální diagnostice onemocnění. Zcela typická je anamnéza syndromu karpálního tunelu, která se vyskytuje u nejméně 50 % jedinců. Symptomy velmi často předchází projevům srdečního selhání o v průměru 5 až 10 let a jsou tak obvykle iniciální manifestací wtATTR. Spontánní ruptura šlachy brachiálního bicepsu je anamnesticky přítomna u cca jedné třetiny pacientů s wtATTR. Dalším extrakardiálním projevem wtATTR je stenóza páteřního kanálu v bederní oblasti podmíněná depozicí wtTTR do ligamentum flavum. U některých jedinců jsou vyjádřeny známky periferní nebo autonomní neuropatie (7).

Diagnostika srdeční ATTR

Diagnostika srdeční ATTR vychází ze znalosti klinických manifestací, jejichž přítomnost obvykle vede k indikaci provedení echokardiografického a EKG vyšetření a stanovení hodnot biomarkerů NT-proBNP či BNP; v některých případech je doplněna magnetická rezonance srdce.

Obr. 1. Echokardiografický obraz koncentrického zesílení stěn nezvětšené levé komory a dilatace obou síní u jedince s wtATTR v apikální 4dutinové projekci

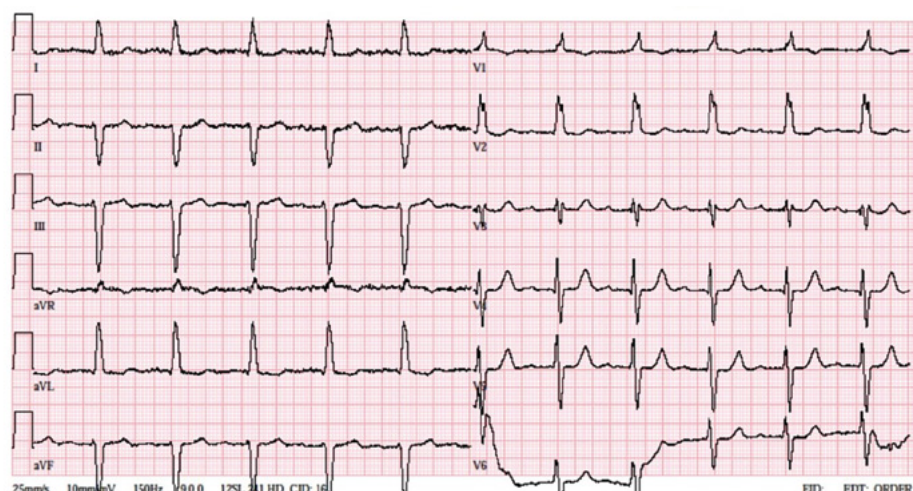


Na základě klinického obrazu, EKG a výsledku echokardiografického vyšetření, v některých případech též nálezu při magnetické rezonanci, je možné vznést podezření na přítomnost srdeční amyloidózy obecně. V následné diferenciální diagnostice amyloidové kardiomyopatie je zcela klíčová odlišení nejčastějších typů srdeční amyloidózy, a to AL a ATTR. V dalším kroku proto následují laboratorní vyšetření cílená k potvrzení či vyloučení přítomnosti abnormálního klonu plazmocytů v kostní dřeni, tj. možné AL amyloidózy-stanovení volných lehkých imunoglobulinových řetězců κ a λ , jejich poměru v séru a moči a imunoelktroforéza séra a moči. Negativní výsledek těchto laboratorních vyšetření s velmi vysokou mírou přesnosti vylučuje přítomnost AL amyloidózy, naopak pozitivní výsledek vede k podezření na tento typ amyloidózy a směřuje pacienta k specializovanému vyšetření hematologem (trepanobiopsie, necílená extrakardiální biopsie, resp. v případě její negativity i endomyokardiální biopsie). Při negativních výsledcích laboratorních testů na AL amyloidózu je indikováno provedení dedikovaného scintigrafického vyšetření využívajícího techneciem značené radiofarmakum, jehož jasně pozitivní výsledek potvrzuje přítomnost ATTR amyloidózy srdce; následné genetické vyšetření pak rozliší mezi wtATTR a mATTR. Ne ve všech případech jsou samozřejmě výsledky laboratorních vyšetření a/nebo scintigrafie jednoznačné a pak je nut-

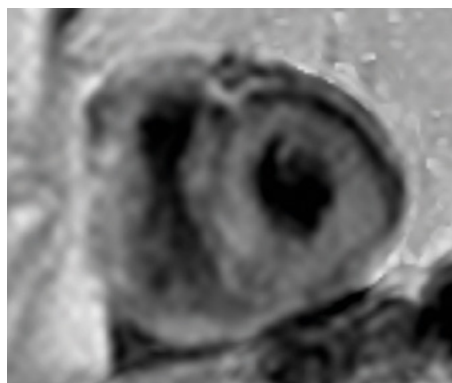
né přistoupit k biopsické verifikaci suspektní amyloidové kardiomyopatie, a to ideálně cestou endomyokardiální biopsie. Je však nutné zdůraznit, že u většiny v současnosti diagnostikovaných jedinců s ATTR srdce je možné diagnózu stanovit neinvazivně, a to na základě jasně negativního laboratorního vyšetření na AL amyloidózu v kombinaci s jasně pozitivním výsledkem scintigrafického vyšetření (2, 7, 8).

Echokardiografie představuje zásadní zobrazovací metodu v diagnostice srdeční amyloidózy. Je schopna popsat řadu relativně specifických známek, jejichž přítomnost navozuje podezření na amyloidovou kardiomyopatii a následně spouští cílený diagnostický proces. Echokardiografie ovšem nedokáže odlišit jednotlivé typy srdeční amyloidózy. Hlavní známkou srdeční amyloidózy je zesílení stěn levé komory, které je odrazem „pseudohypertrofie“ dané extracelulární depozicí amyloidu. Zesílení stěn nezvětšené levé komory je většinou difúzní (Obr. 1), buďto symetrické či s dominantním zesílením septa vůči volným stěnám komory, a to zvláště u wtATTR, kde je asymetrické zesílení septa komor literárně uváděno až u 30 % nemocných. Přítomné je často i obtížněji hodnotitelné zesílení volné stěny pravé komory. U řady nemocných se můžeme setkat i se zesílením stěn síní a mezisíňové přepážky. Ejekční frakce levé komory může být zachována, s pokročilostí choroby ale dochází k jejímu poklesu. Velmi důležitou známkou amyloidové kardiomyopatie je vý-

Obr. 2. EKG nález sinusového rytmu s AV blokádou I. stupně, blokádou pravého raménka Tawarova a levé přední hemiblokády u jedince s wtATTR



Obr. 3. Obraz difuzního homogenního syčení stěn levé komory kontrastní látkou na bázi gadolinia v důsledku infiltrace myokardu amyloidózou v rámci wtATTR při vyšetření magnetickou rezonancí v orientaci na krátkou osu levé komory (Snímek z obrazového archivu Radiodiagnostické kliniky VFN a 1. LF UK v Praze)



razně snížená longitudinální kontrakce stěn levé komory, a to i v přítomnosti normální ejekční frakce. Podkladem je redukce systolické deformace stěn komory dominantně v podélné ose komory, což lze jednoduše demonstrovat jednorozměrným záznamem aplanace pohybu mitrálního anulu či moderněji strainovou analýzou prokazující snížené hodnoty globálního longitudinálního strainu. Omezení systolické deformace myokardu je patrné především v bazálních a středních segmentech stěn, hrotová část komory je relativně ušetřena. Tento fenomén se anglicky nazývá apical sparing a je možné jej také zobrazit strainovou echokardiografií. V minulosti byl za typický pro srdeční amyloidózu uváděn obraz zvýšené zrnitosti myokardu komor, tzv. granular sparkling, který však v současnosti svůj význam ztra-

til vzhledem k jeho výrazné dependenci na nastavení echokardiografického přístroje. Amyloidová kardiomyopatie je vždy spojena s diastolickou dysfunkcí srdečních komor. Je nutné zdůraznit, že s klasickým restriktivním typem plnění levé komory se setkáváme až v pokročilejších stádiích srdeční amyloidózy, v počátečních fázích onemocnění je obvykle vyjádřena jen mírná diastolická dysfunkce; absence restriktivního plnění tedy amyloidovou kardiomyopatii nevylučuje. Intermitentně či již trvale zvýšené plnicí tlaky obou srdečních komor vedou k dilataci obou srdečních síní, jejichž stěny mohou být též infiltrovány amyloidem, což vše ústí do tzv. atriální myopatie, která je vysoce rizikovou pro vznik intraatriální trombózy i při zachovaném sinusovém rytmu. S navýšením tlaku v levé síni je samozřejmě asociován vývoj plicní hypertenze. Častým nálezem je také perikardiální výpotek, obvykle malý (7, 8).

Učebnicovými **EKG** známkami srdeční amyloidózy je nález nízké či normální voltáže QRS komplexů v končetinových svodech a tzv. obraz pseudoinfarktu ve svodech z prekordia. Četnost nálezů nízké voltáže QRS komplexu dosahuje až 70 % u AL amyloidózy, kdežto u ATTR jde o známku málo senzitivní, vyskytující se asi u 25 % jedinců. Naopak velmi často se především u wtATTR setkáváme s poruchami převodu, ať již charakteru prodlouženého nitrokomorového vedení, typicky LAHB či bifascikulární blokáda, nebo ve formě AV blokády, které často progredují do nutnosti zavedení trvalé kardiostimulace (obr. 2). Jak zmíněno výše, u většiny nemocných s wtATTR

dochází během času k objevu se síňových arytmií, a to dominantně fibrilace síní (7, 8).

Magnetická rezonance nachází u srdeční amyloidózy podobné morfologické a funkční nálezy jako echokardiografie, navíc však přináší možnost tkáňové charakteristiky myokardu pomocí techniky pozdního syčení kontrastní látkou na bázi gadolinia (LGE, z anglického late gadolinium enhancement), nověji pak metodou T1 mapování. Pro amyloidovou kardiomyopatii jsou typické nálezy difuzního subendokardiálního či transmuralního (homogenního či nehomogenního) LGE v terénu zesílených stěn levé komory (Obr. 3). Nativní T1 mapování prokazuje výrazné zvýšení hodnot T1 relaxačního času a kombinované hodnocení nativního a postkontrastního T1 relaxačního času umožňuje spočítat extracelulární objem myokardu, který je zřetelně navýšen. Všechny tyto uvedené nálezy tkáňové charakteristiky myokardu jsou podmíněny intersticiální infiltrací amyloidem a představují vysoce senzitivní i specifické známky srdeční amyloidózy při vyšetření magnetickou rezonancí. Podobně jako při echokardiografii však pomocí magnetické rezonance nelze diferencovat jednotlivé typy amyloidózy (7, 8).

V rámci **laboratorních vyšetření** je pro amyloidní kardiomyopatii typický nález výrazně zvýšených hladin BNP, resp. NT-proBNP, a to obvykle disproporčně k tíži srdečního selhání. Chronicky elevovány jsou i hladiny sérového troponinu. Jak bylo uvedeno výše, laboratorní vyšetření séra a moči na koncentrace volných lehkých řetězců κ a λ se stanovením jejich poměru, resp. imuno-elektroforetická analýza séra a moči jsou zcela zásadní v diferenciální diagnostice AL amyloidózy. Normální poměr lehkých řetězců v kombinaci s negativním výsledkem imuno-elektroforézy prakticky stoprocentně vylučuje přítomnost abnormálního klonu plasmocytů, a tím pádem AL amyloidózy a diagnostický proces srdeční amyloidózy směřuje k ATTR jako další nejčastější příčině srdeční amyloidózy. Pozitivní výsledek naopak vede k podezření na AL amyloidózu a hematologickému dovyšetření nemocného. Mezi laboratorní vyšetření lze zařadit i finální genetické testování jedince s neinvazivně či invazivně prokázanou ATTR, neboť ani zobrazovací metody, ani

imunohistologická či jiná patologická analýza nedokážou odlišit mATTR a wtATTR (2, 7, 8).

Zavedení **scintigrafického vyšetření** bisfosfonáty značenými techneciem, neboli radiofarmak, dlouhodobě využívaných pro scintigrafická vyšetření skeletu, do diagnostiky ATTR znamenalo opravdový přelom v neinvazivní diagnostice srdeční amyloidózy. V naší republice, resp. obecně v Evropě se dominantně využívá DPD scintigrafie s podáním techneciem značené difosfono-propanodikarboxylové kyseliny, na americkém kontinentu je častější aplikace techneciem značeného hydroxymetylen-difosfonátu či pyrofosfátu. Diagnostická výjimečnost scintigrafického vyšetření bisfosfonáty značenými techneciem spočívá ve vyšší afinitě těchto radiofarmak k depozitům TTR v myokardu v porovnání s AL amyloidózou (obr. 4). Výsledek scintigrafického vyšetření je interpretován semikvantitativně dle tzv. skóre Peruginiové od 0 do 3, kdy skóre 0 značí nulovou akumulaci radiofarmaka v myokardu, skóre 3 pak intenzivní vychytávání radiofarmaka v srdci. Skóre 2 a 3 vykazuje více než 99 % senzitivitu pro ATTR, specifická je ale nižší, neboť i v případě AL amyloidózy může někdy docházet k mírné až středně intenzivní akumulaci radiofarmaka. Pozitivní výsledek samotného scintigrafického vyšetření tedy neznamená zcela jasnou přítomnost ATTR srdce! Je proto nutné vždy kombinovat nálezy scintigrafického vyšetření a výsledky laboratorních testů na přítomnost AL amyloidózy. Výsledky multicentrické studie ukázaly, že nález jasně pozitivního scintigrafického nálezu (skóre 2 nebo 3) v kombinaci s normálním poměrem volných lehkých řetězců κ/λ a absencí monoklonálního proteinu v séru či moči má 100% specifitu a 100% prediktivní hodnotu pro nález ATTR srdce (9). Na základě těchto zjištění je v současnosti možné u většiny nemocných provést diagnostiku ATTR neinvazivní cestou bez nutnosti biotického vyšetření. Využití scintigrafických vyšetření též umožňuje provádět screening ATTR u skupin nemocných, kde je výraznější četnost wtATTR, jako jsou pacienti s aortální stenózou apod. Je nutné však opět zdůraznit, že v případech suspekce na srdeční amyloidózu, kdy není přítomna výrazná pozitivita scintigrafického vyšetření (Perugini skóre 2 nebo 3) a/nebo není jasně

negativní laboratorní vyšetření na AL amyloidózu (poměr volných lehkých řetězců κ/λ a imunoelktroforéza séra a moči), je nezbytné provést biotické vyšetření, což vzhledem k velmi nízké výtěžnosti extrakardiální biopsie pro diagnostiku srdeční ATTR znamená indikaci endomyokardiální biopsie (2, 7, 8).

Endomyokardiální biopsii provádíme u jedinců s podezřením na amyloidní kardiomyopatii, které nelze jednoznačně potvrdit neinvazivní cestou, jak probráno výše v případě neinvazivní diagnostiky ATTR srdce, či extrakardiální biopsií v případě podezření na AL amyloidózu. Je důležité, aby toto vyšetření bylo prováděno v centrech, které biopsie myokardu rutinně provádějí a je tak zajištěna jak její bezpečnost, tak hodnocení zkušeným patologem (2, 6, 7).

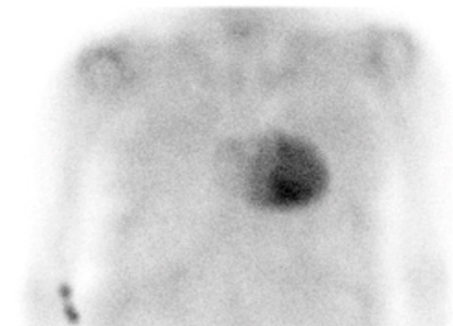
Léčba ATTR

Léčba srdeční ATTR zahrnuje obecnou terapii srdečního selhání a srdečních arytmií, resp. jejich komplikací, a specifickou léčbu ATTR.

Základem terapie srdečního selhání u srdeční amyloidózy je ovlivnění kongesce podáváním diuretik, typicky kličkových, v kombinaci s antagonisty aldosteronových receptorů, spironolaktonem či při jeho intoleranci eplerenonem. Dávkování diuretik je nutné pečlivě kontrolovat, aby v terénu málo poddajné malodutinové levé komory nedocházelo v důsledku hypovolemie a nízkého tepového objemu k hypotenzi a poklesu prokrvení jater a ledvin. U amyloidních kardiomyopatií standardně nevyužíváme jinak u srdečního selhání jednoznačně doporučenou medikaci ACEi inhibitory či sartany, ARNI a betablokátory. Kromě toho, že nemocní se srdeční amyloidózou nebyly zahrnuti do klinických studií, které prokázaly efekt těchto léků u jedinců s chronickým srdečním selháním na jejich morbiditu i mortalitu a nemáme tak důkazy o jejich příznivém působení u amyloidní kardiomyopatie, mohou uvedené léky vést u jedinců s amyloidózou k hypotenzi, zvláště při konkomitantní dysfunkci autonomního nervstva; betablokátory též mohou zhoršit srdeční výdej, zvláště při zátěži.

Snaha o dlouhodobé udržení sinusového rytmu v případě síňových arytmií, dominantně fibrilace síní, farmakologickou či elektrickou kardioverzí, resp. radiofrekvenční ablací je

Obr. 4. Výrazná akumulace radiofarmaka v srdci (Perugini skóre 3) u nemocného s wtATTR při vyšetření DPD scintigrafií (Snímek z obrazového archivu Ústavu nukleární medicíny VFN a 1. LF UK v Praze)



u prakticky všech jedinců se amyloidní kardiomyopatií neúspěšná v důsledku kombinace progredující dilatace levé či obou síní a intrinrické atriální myopatie. Důležitá je trvalá anti-koagulační léčba, podávání bradykardizujících léků v rámci rate-control strategie není často nutné vzhledem k současné poruše převodního systému. Pokud je nutné ovlivnit rychlou odpověď komor při fibrilaci síní, je možné kromě betablokátoru využít dle současných názorů za pečlivé monitorace i digoxin, který byl historicky u srdeční amyloidózy v podstatě kontraindikován. Indikace pro zavedení trvalé kardiostimulace je obdobná jako u jiných onemocnění (7, 8).

Dlouhodobě je využívána transplantace jater, resp. kombinovaná transplantace jater a srdce u vybraných jedinců s mATTR, trpících jen mírnou polyneuropatií, izolovaně, či v kombinaci se srdečním postižením; tuto léčbu však vzhledem k věku postižených nelze využít v případech wtATTR. V důsledku celosvětového nárůstu diagnostikovaných pacientů s ATTR, a to především wtATTR, však zaznamenala v poslední dekádě výrazný posun **specifická farmakologická léčba ATTR**. Lze definovat 3 farmakologické strategie, které se snaží zasáhnout do patogeneze ATTR amyloidózy: 1) blokování tvorby TTR v játrech, 2) stabilizace jeho tetrameru a 3) rozvolnění a odstranění již deponovaných amyloidních fibril.

Největší evidenci pro léčbu ATTR srdce má v současnosti tafamidis, který se s vysokou afinitou a selektivitou váže na vazebná místa TTR pro thyroxin, což vede ke zpomalení disociace TTR tetramerů na monomery a inhibici jejich agregace. V řadě zemí včetně České republiky je již řadu let schválen pro

léčbu časných stadií polyneuropatie u mATTR. V roce 2018 byla publikována klinická studie ATTR-ACT, zkoumající efekt tafamidisu u jedinců s ATTR a srdečním postižením, která prokázala v průběhu 30měsíčního sledování významné snížení celkové mortality a hospitalizací z kardiovaskulárních příčin u nemocných léčených tafamidisem, a dále pozitivní efekt této terapie na pokles funkční kapacity a zhoršování kvality života (10). Na základě výsledků této studie byl tafamidis schválen Evropskou agenturou pro léčivé přípravky EMA v roce 2020 k léčbě symptomatických pacientů s ATTR srdce a v řadě evropských je již jeho léčba v rámci tzv. centrové péče hrazena z veřejného zdravotního pojištění; bohužel zatím nikoliv v České republice, což souvisí s finanční náročností této specifické terapie.

Efekt malých interferujících RNA molekul (patisiran, vutisiran) a tzv. antisense oligonukleotidů (inotersen, eplontersen), které potlačují tvorbu TTR v játrech, je u nemocných s ATTR srdce předmětem již probíhajících klinických studií, jejichž výsledky očekáváme v nejbližší době. Aktivní jsou ale i klinické studie s dalšími stabilizátory TTR (AG10) nebo

s monoklonálními protilátkami, které se snaží navodit degradaci a reabsorpci již vytvořených amyloidových depozit. Zkoumán je i efekt diflunisalu, resp. doxycyklinu a kyseliny tauroursodeoxycholové. Je nutné zmínit, že také zelený čaj, resp. v něm obsažený epigallocatechin galát, by mohl mít dle některých malých prací určitý vliv na formaci a disrupci amyloidových fibril u ATTR (11).

Vzhledem k finanční náročnosti specifické terapie ATTR srdce, kterou je nutné vést v podobě tzv. centrové léčby, a potřebě zajištění adekvátní komplexní diagnostiky srdeční amyloidózy, kdy v případech nemožnosti jasně diagnostikovat ATTR neinvazivní cestou je nutné provedení endomyokardiální biopsie, schválil výbor České kardiologické společnosti 4 pracoviště, která se již dlouhodobě problematikou amyloidové kardiomyopatie zabývají, jakožto Centra pro diagnostiku a léčbu srdeční amyloidózy. Jedná se o II. interní kliniku kardiologie a angiologie Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, Klinikou kardiologie IKEM v Praze, I. interní kardiologickou kliniku Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a I. interní kliniku kardiologie Fakultní nemocnice v Olomouci.

Závěr

Transthyretinová amyloidóza srdce, především wtATTR, je podkladem srdečního selhání a arytmií, především převodních poruch a fibrilace síní, u nemalého počtu jedinců starších 60 let obojího pohlaví. Echokardiografické vyšetření jakožto zobrazovací metoda první volby prokazuje obzvláště zesílení stěn levé komory a další známky svědčící pro srdeční amyloidózu. K podezření na amyloidovou kardiopatii včetně ATTR, může dále vést nález na magnetické rezonanci srdce a řada možných extrakardiálních manifestací, zejména anamnéza syndromu karpálního tunelu. V současnosti je diagnostika ATTR ve většině případů možná neinvazivní cestou, a to na základě jasně pozitivního scintigrafického vyšetření v kombinaci s negativním výsledkem laboratorních testů na AL amyloidózu, v nejasných případech je však stále nutné provést biopsii myokardu. V dohledné době snad bude schválena úhrada specifické léčby ATTR, která je finančně náročná a měla by být vedena formou tzv. centrové léčby na pracovištích specializujících se dlouhodobě na problematiku srdeční amyloidózy.

LITERATURA

1. Gertz MA. Cardiac Amyloidosis. *Heart Fail Clin.* 2022;18(3):479-488.
2. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, et al. Cardiac amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;142(1):e7-e22.
3. Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015;36(38):2585-94.
4. AbouEzzeddine OF, Davies DR, Scott CG, et al. Prevalence of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2021;6(11):

- 1267-1274.
5. Castano A, Narotsky DL, Hamid N, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J.* 2017;38(38):2879-2887.
6. Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, et al. Occult transthyretin cardiac amyloid in severe calcific aortic stenosis: prevalence and prognosis in patients undergoing surgical aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016 Aug;9(8):e005066.
7. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail.* 2019;12(9):e006075.

8. 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.
9. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation.* 2016;133(24):2404-12.
10. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379(11):1007-1016.
11. Rigopoulos AG, Ali M, Abate E, et al. Advances in the diagnosis and treatment of transthyretin amyloidosis with cardiac involvement. *Heart Fail Rev.* 2019;24(4):521-533.