

# Cardiac amyloidosis – rare or underdiagnosed?

## Amyloidová kardiomyopatia – zriedkavá alebo neodhalená?

Danková M, Gonçalvesová E

*Kardiologická klinika Lekárskej fakulty UK a Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava, Slovenská republika*

Danková M, Gonçalvesová E. **Cardiac amyloidosis – rare or underdiagnosed?** Cardiology Lett. 2020;29(1):17–25

**Abstract.** Amyloidosis is a heterogenous disease consisting of the depositing of proteinous substance (amyloid) in body tissues. Cardiac amyloidosis is characterized by clinically significant extracellular amyloid infiltration of the heart by amyloid. Cardiac involvement represents the most important prognostic factor in AL amyloidosis and thus early diagnosis of amyloid heart disease is most important for further management. Recent clinical research has shown that amyloidosis, particularly TTR, is not so rare as it was thought. This review aims to discuss pathogenesis, manifestation, complex diagnostics and current therapeutic options of amyloidosis with the main focus on amyloid cardiomyopathy, documented in two case-reports. Fig. 10, Tab. 2, Ref. 34, on-line full text (Free, PDDF) [www.cardiologyletters.sk](http://www.cardiologyletters.sk)

**Key words:** amyloidosis – amyloid cardiomyopathy – diagnostics – therapy

Danková M, Gonçalvesová E. **Amyloidová kardiomyopatia – zriedkavá alebo neodhalená?** Cardiology Lett. 2020;29(1):17–25

**Abstrakt.** Amyloidóza je heterogénne ochorenie, pri ktorom sa bielkovinová substancia – amyloid ukladá v tkanivách. Amyloidová kardiomyopatia je charakteristická klinicky signifikantnou extracelulárnou infiltráciou amyloidu v srdci. Postihnutie srdca predstavuje najdôležitejší prognostický faktor pri AL amyloidóze, preto je včasná diagnostika postihnutia srdca vzhľadom na ďalší manažment týchto pacientov najdôležitejšia. Recentné klinické práce poukazujú na skutočnosť, že amyloidóza, najmä transtretínová, nie je tak zriedkavé ochorenie ako sa predpokladalo. Tento prehľadový článok sa zaoberá patogenézou, klinickým prejavom, komplexnou diagnostikou a aktuálnymi terapeutickými možnosťami pri amyloidóze so zameraním na amyloidovú kardiomyopatiu, ktorá je dokumentovaná názorne aj na dvoch kazuistikách. Obr. 10, Tab. 2, Lit. 34, on-line full text (Free, PDDF) [www.cardiologyletters.sk](http://www.cardiologyletters.sk)

**Kľúčové slová:** amyloidóza – amyloidová kardiomyopatia – diagnostika – liečba

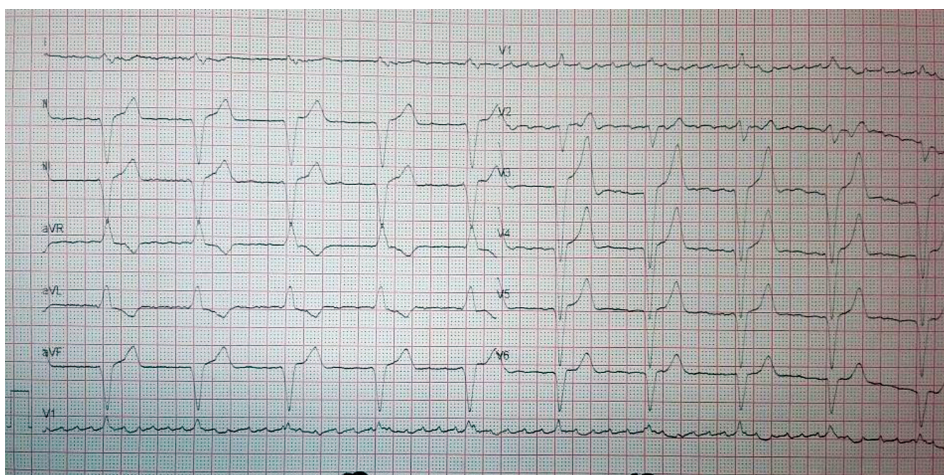
Amyloidóza je heterogénne ochorenie, ktoré postihuje väčšinu orgánov a tkanív organizmu. Podstatou ochorenia je agregácia a depozícia bielkovinových substancií vo forme nerozpustných amyloidových fibríl uložených extracelulárne v podobe homogénnych amorfných hmôt, tzv. amyloidu, čo vedie k poškodeniu orgánov. Pritomnosť alebo absencia postihnutia srdca sa ukazuje ako kľúčová pre prežívanie pacientov s amyloidózou a dokazuje dôležitosť jej včasnej diagnostiky (1, 2).

### Kazuistika 1

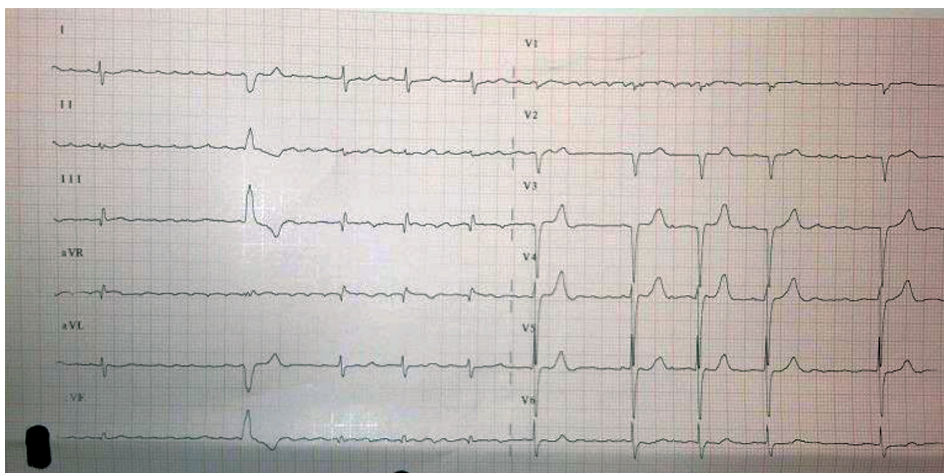
79-ročný pacient bol odoslaný pre progredujúcu dýchavicu pri malej námahe po prejení asi 50 m, symetrické opuchy dolných končatín a celkovú slabosť s cieľom komplexnej diagnostiky. Liečil sa dlhoročne na arteriovú hypertenziu, mal anamnézu predsieňových porúch rytmu – recidivujúci typický flutter predsiení aj s úspešnou abláciou substrátu pred

šiestimi rokmi a perzistujúcu fibriláciu predsieni. Mal päť rokov implantovaný kardiostimulátor v režime VVI, prekonal ischemickú cievnu mozgovú príhodu úspešne riešenú trombolýzou bez neurologického deficitu. Posledné štyri roky bol sledovaný pre hypertrofickú kardiomyopatiu bez obštrukcie výtokového traktu ľavej komory (LVOT). Zo staršej histórie vyberáme opakované operácie karpálneho tunela, diskopatiu v segmente L4-S1 so syndrómom cauda equina. Užíval furosemid, eplerenón, rivaroxaban, telmisartan, bisoprolol. Pri objektívnom vyšetrení boli prítomné kongestívne prejavy v oboch obehoch. Na pokojovom EKG bol stimulovaný rytmus v režime VVI (**obrázok 1**). Na EKG zázname spred implantácie kardiostimulátora bola okrem fibrilácie predsieni prítomná nízka voltáž v končatinových zvodoch a patologický kmit QS vo zvodoch III, V1-V3 (**obrázok 2**). Echokardio-

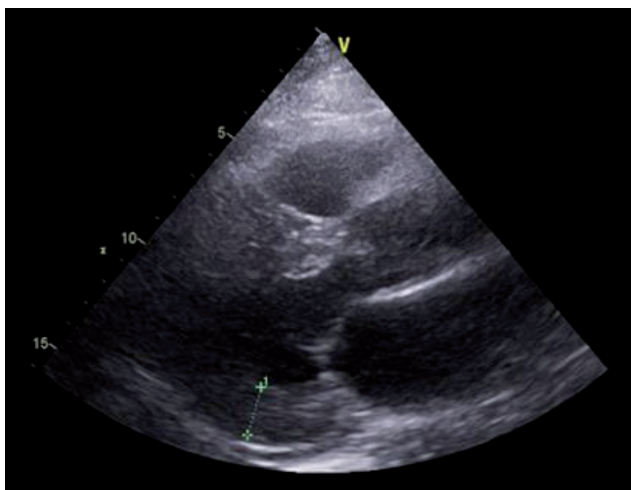
graficky sa potvrdila koncentrická hypertrofia ľavej komory (LK) (18 – 20 mm), bez obštrukcie LVOT, ejekčná frakcia ľavej komory (EFEK) bola 55 %, prítomné boli znaky zvýšených pľniacich tlakov LK, bez významných valvulopatií (**obrázky 3 a 4**). Zjavná bola aj hypertrofia pravej komory (PK) (9 mm). Globálny longitudinálny strain LK mal hodnotu -10,2 % a vykazoval obraz tzv. „apicalsparing“ (**obrázok 5**). Na základe anamnézy, EKG a echokardiografického nálezu bolo vyslovené podozrenie na amyloidovú kardiomyopatiu. Laboratórne nebola potvrdená prítomnosť voľných ľahkých reťazcov. Histologickým vyšetrením endomyokardu sa zistila nešpecifická hypertrofia kardiomyocytov s prítomnosťou intersticiálnych hmôt, pozitívne farbenie na amyloid. Typizáciou amyloidu sa potvrdil transtyreťín. Genetické vyšetrenie na hereditárne formy transtyreťínovej amyloidózy bolo nega-



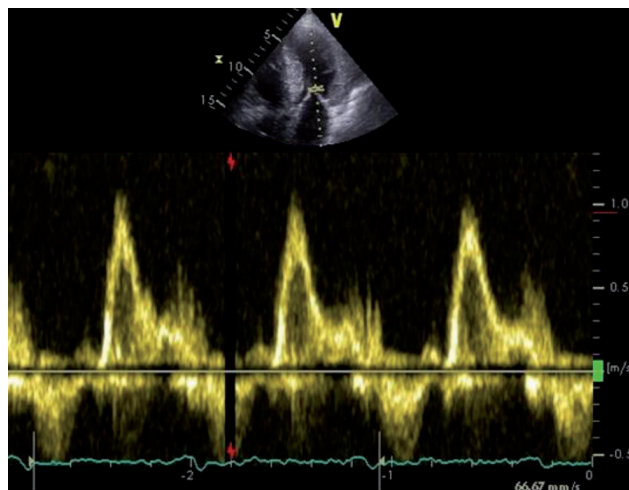
Obrázok 1 Kazuistika 1 – EKG pri prijatí



Obrázok 2 Kazuistika 1 – Nativné EKG pred implantáciou kardiostimulátora



Obrázok 3 Kazuistika 1 – Echokardiografia, parasternálna dlhá os



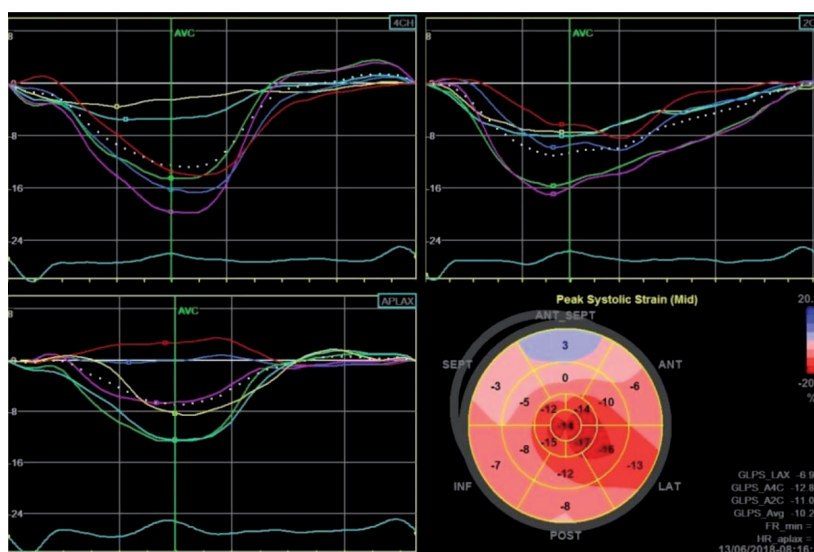
Obrázok 4 Kazuistika 1 – Prietok na mitrálnej chlopni pri dopplerovskom vyšetrení

tívne. Definitívna diagnóza bola transtyreínová amyloidová kardiomyopatia, tzv. divoký typ. Špecifická liečba tafamidom bola zamietnutá zdravotnou poisťovňou, liečba bola teda symptomatická. V čase písania rukopisu pacient 16 mesiacov od stanovenia diagnózy žije.

## Kazuistika 2

66-ročný pacient bol odoslaný praktickým lekárom pre progredujúcu dýchavicu, kašeľ a opuchy dolných končatín. Posledné tri mesiace bol opakovane vyšetrený na centrálnom

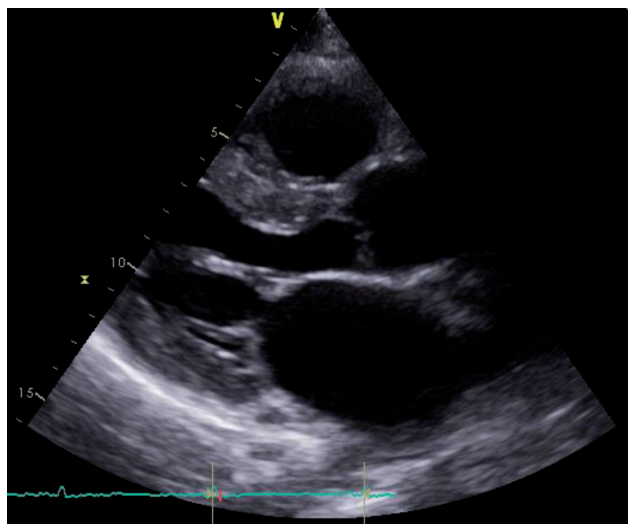
prijíme pre prekolapsové stavy, ktoré boli v kontexte letných horúčav hodnotené ako synkopy pri nedostatočnom prijíme tekutín. Bola zachytená fibrilácia predsieni s nejasnou dĺžkou trvania a plánovaná elektrická kardioverzia po účinnej antikoagulácii minimálne jeden mesiac. Iné komorbidity nemal. Pacient užíval warfarín, furosemid, eplerenón a bisoprolol. Objektívne bola prítomná dyspnoe pri rozhovore, kongestívne prejavy v oboch obehoch. Na RTG hrudníka sa zobrazili obojstranné pleurálne výpotky (**obrázok 6**). Na EKG bol pri prijatí dokumentovaný sínusový rytmus, nízka voltáž v končatinových zvodoch, QS konfigurácia vo zvodoch V1-V4. Echokardiograficky bola verifikovaná symetrická hy-



Obrázok 5 Kazuistika 1 – Globálny longitudinálny strain a fenomén „apical sparing“

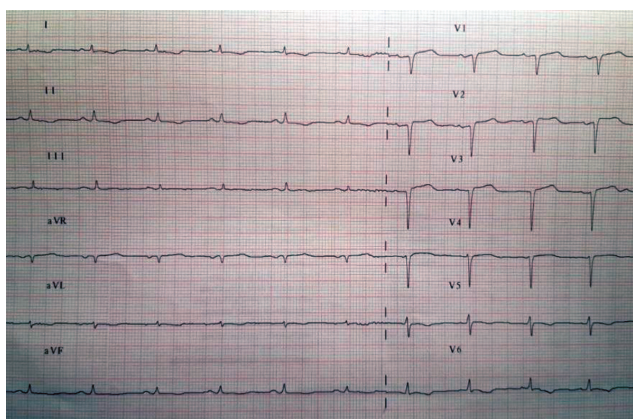


Obrázok 6 Kazuistika 2 – RTG hrudníka pri prijatí



Obrázok 8 Kazuistika 2 – Echokardiografia, parasternálna dlhá os

peretrofia LK (18 mm) so zachovanou EFLK, hypertrofia PK, dilatácia obidvoch predsiení, vysoké plniace tlaky (**obrázky 7 a 8**). Laboratórne sa v sére potvrdili patologické hodnoty ľahkých reťazcov kappa – 921 mg/l s patologickým indexom kappa/lambda. V moči bola taktiež detekovaná prítomnosť BenceJonesovej bielkoviny typu kappa. Histologickým vyšetrením endomyokardu sa potvrdila infiltrácia amyloidom, ktorý imunohistochemicky zodpovedal Ig kappa. Pri parenterálnej diuretickej liečbe došlo k ústupu prejavov kongescie s dokumentovaným poklesom hmotnosti -16 kg. Počas hospitalizácie došlo opakovane k synkope s obrazom dysfunkcie SA uzla, preto bol pacientovi implantovaný kardiostimulátor v režime DDDR. Neskôr pacientovi diagnostikovali mnohočetný myelóm a následne ho odovzdali do hematologickej starostlivosti. Vzhľadom na progresiu renálnej dysfunkcie



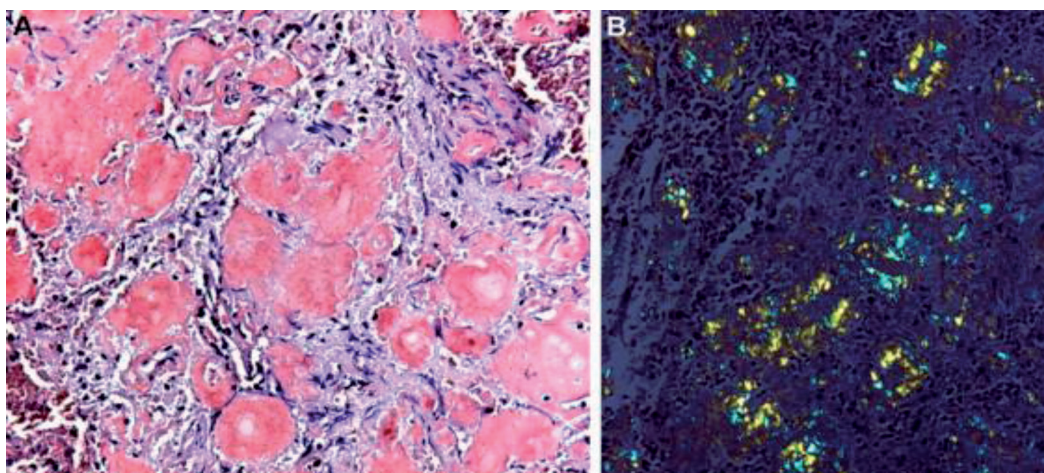
Obrázok 7 Kazuistika 2 – EKG pri prijatí

a refraktérne srdcové zlyhávanie nebola iniciovaná špecifická protinádorová chemoterapia a pacient do šiestich týždňov od stanovenia diagnózy exitoval.

### Patofyziológia a klasifikácia amyloidózy

Podstatou ochorenia je agregácia a ukladanie nerozpustných amyloidových fibríl v antiparalelnom  $\beta$ -usporiadaní. Na tvorbu a ukladanie amyloidu má vplyv nielen zmena štruktúry pôvodnej bielkoviny, ale tiež patologické zvýšenie koncentrácie amyloidogénneho proteínu. Doteraz bolo identifikovaných 36 proteínov, ktoré sa môžu stať prekursorami amyloidu s ukladaním do orgánov a tkanív, a teda aj rozmanitým klinickým prejavom (3). Tkanivové depozity amyloidu majú pri farbení kongočervou tehlovočervenú farbu a pri použití polarizovaného svetla dochádza k typickej metachromázii, t. j. žltozelenému sfarbeniu (**obrázok 9**). Negatívne pôsobenie amyloidu je komplexné. Zahŕňa priamu kompresiu buniek, zvýšený oxidačný stres a tiež priamu cytotoxicitu proteínových prekursorov amyloidu (4). Farbenie kongočervou nedokáže odlíšiť jednotlivé podtypy amyloidu, čo je rozhodujúce pre ďalšiu liečbu a prognózu pacienta, preto sa používajú imunohistochemické techniky s panelom známych amyloidogénnych proteínov na jeho presnú špecifikáciu (5, 6).

Amyloidové depozity v srdci sa môžu nachádzať v predsieniach, komorách, perivaskulárnom priestore, či prevodovom systéme srdca. Ukladanie amyloidu v myokarde vedie k difúznemu zhrubnutiu stien s ich zvýšenou tuhosťou, čo vedie k významnej poruche diastolickej funkcie až reštrikčného charakteru. Prítomnosť a rozsah amyloidovej



**Obrázok 9** Histologický obraz amyloidózy myokardu

A – extracelulárne amorfné hmoty, kongočerven, B – metachromázia v polarizovanom svetle, príznak „apple green“

kardiomyopatie je hlavným faktorom určujúcim prognózu (7). Podľa stále platného konsenzu expertov z 10. Medzinárodného sympózia o amyloidóze je postihnutie srdca definované ako pozitívna biopsia myokardu dokazujúca infiltráciu amyloidom alebo zhrubnutie steny ľavej komory na viac ako 12 mm pri neprítomnosti artériovej hypertenzie alebo iných možných príčin hypertrofie s pozitívnou nekardiálnou biopsiou (8).

Spomedzi amyloidóz, ktoré poškodzujú srdce, sú najčastejšie: amyloidóza ľahkých reťazcov (AL) a transtyreťínová amyloidóza (ATTR). Ďalšie formy sú uvedené v **tabuľke 1** a sú zriedkavé. Precízna diagnóza typu infiltrujúceho amyloidu je kľúčová pre ďalší manažment pacienta.

Systémová AL amyloidóza je výsledkom klonálnej proliferácie plazmocytov v kostnej dreni s ukladáním amyloidu, ktorého prekursorom sú ľahké reťazce monoklonálneho imunoglobulínu. Spája sa s rôznymi typmi lymfoproliferatívnych ochorení z B buniek, mnohopočetným myelómom, makroglobulinémiou a malígnymi lymfómami. Incidencia AL amyloidózy sa odhaduje na 9,7 – 14,0 prípadov na milión obyvateľov/rok (9).

Transtyreťínová amyloidóza, jej hereditárna forma (ATTRm) je autozomálne dominantné ochorenie, ktoré je

spôsobené jednou alebo viacerými mutáciami v TTR géne, pričom dochádza v pečeni k produkcii mutovaného transtyreťínu (starší názov prealbumín) a ten sa stáva prekursorom amyloidu. Fibrilogenéza vyžaduje disociáciu tetramérnej štruktúry do nesprávne zložených monomérov, z ktorých sa stávajú solubilné oligoméry, prekursory amyloidových vlákien. Mutácia sa môže prejavovať ako polyneuropatia, kardiomyopatia alebo ide o zmiešaný fenotyp. Konkrétny typ mutácie rozhodujúcou mierou určuje priebeh a prognózu ochorenia a je tiež kľúčový pre voľbu liečby a prognózu (10).

Historický názov „senilná amyloidóza“ bol starším označením pre tzv. divoký typ transtyreťínovej amyloidózy (ATTRwt) a náhodné nálezy v srdciach starších pacientov sa považovali za obraz starnutia organizmu s malou klinickou relevanciou (11). V súčasnosti sa považuje za jednu z príčin srdcového zlyhávania vo vyššom veku. U 13 % pacientov nad 60 rokov so srdcovým zlyháváním so zachovanou EFLK (HFpEF) a hrúbkou steny ľavej komory nad 12 mm sa zistila prítomnosť ATTRwt, čo pri množstve pacientov s HFpEF nie je málo (12). U 11,6 % pacientov, ktorí podstúpili transkatétrovú náhradu aortálnej chlopne, boli prítomné scintigrafické nálezy svedčiace pre ATTRwt (13). Je teda ATTRwt zriedkavá alebo poddiagnostikovaná?

**Tabuľka 1** Typy amyloidóz poškodzujúcich srdce

| Typ                           | Proteín                                | Miesto produkcie | Poškodený orgán                                                      |
|-------------------------------|----------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------|
| AL                            | Ľahké reťazce $\kappa$ alebo $\lambda$ | Kostná dreň      | Obličky, <b>srdce</b> , GIT, pečeň, nervový systém, mäkké tkanivá    |
| ATTRm – hereditárna forma     | Mutovaný transtyreťín                  | Pečeň            | Nervový systém, <b>srdce</b>                                         |
| ATTRwt – divoký typ           | Divoký typ transtyreťínu               | Pečeň            | <b>Srdce</b>                                                         |
| Sekundárna (AA)               | Sérový amyloid A                       | Pečeň            | Obličky, GIT, pečeň, slezina, nervový systém, zriedkavo <b>srdce</b> |
| Izolovaná atriálna amyloidóza | Atriálny natriuretický peptid          | Predsiena        | <b>Predsiena</b>                                                     |

AL – amyloidóza ľahkých reťazcov, ATTRm – hereditárna transtyreťínová amyloidóza, ATTRwt – transtyreťínová amyloidóza divoký typ, GIT – gastrointestinálny trakt

## Klinický obraz

Klinické prejavy amyloidovej kardiomyopatie možno rozdeliť do dvoch skupín, a to príznaky priamo súvisiace s poškodením srdca a nekardiálne znaky a príznaky. Z extrakardiálnych príznakov pri AL amyloidóze je makroglosia prítomná asi v 10 % prípadov, môžu byť prítomné hemoragické prejavy zo zvýšenej fragility ciev, periorbitálna purpura a rôzne nešpecifické prejavy, ako chudnutie či únava (14). Poškodenie obličiek s významnou proteinúriou zvyšuje podozrenie na amyloidózu obličky. Progresívne senzomotorické neuropatie s alebo bez postihnutia srdca sú súčasťou ATTRm (15). Pri ATTRwt sa malé depozity amyloidu môžu ukladať v organizme a predchádzať kardiálnym príznakom o 6 – 10 rokov. Typicky je potrebné pátrať po výskyte syndrómu karpálneho tunela či spinálnych stenóz (16).

Poškodenie srdca sa môže manifestovať znakmi a príznakmi srdcového zlyhávania, časté sú výpotky v serózných dutinách, nízky krvný tlak a posturálna hypotenzia v dôsledku nízkeho srdcového výdaja a periférnej vazomotorickej dysfunkcie (17). Fibrilácia predsieni sa vyskytuje u 10 – 20 % pacientov s AL a 40 – 60 % pacientov s ATTRwt v čase diagnózy. Oba typy amyloidovej kardiomyopatie majú zvýšené riziko tromboembolizmu a trombu v ľavej predsieni aj napriek sínusovému rytmu. Ischemická cievna mozgová príhoda je často prvým klinickým prejavom (18, 19, 20). Depozity amyloidu v malých koronárnych cievach sa môžu manifestovať ako stenokardie (21). Medzi dve najčastejšie príčiny úmrtia patrí refraktérne srdcové zlyhávanie a náhla srdcová smrť. Súhrnne sú extrakardiálne a kardiálne znaky/príznaky, tzv. „redflags“, pri kombinácii ktorých by sa malo vysloviť podozrenie na amyloidózu srdca, uvedené v **tabuľke 2**.

## Diagnostika

Diagnostický proces je pri amyloidóze komplexný, často multidisciplinárny, preto sa zameriame na nálezy postihnutia

srdca. Elektrokardiografickým vyšetrením je u 45 % pacientov s AL amyloidózou prítomná nízka voltáž QRS komplexov v končatinových a hrudných zvodoch a približne u 25 % pacientov s ATTRwt. Neprítomnosť nízkej voltáže na EKG nevylučuje diagnózu amyloidovej kardiomyopatie. Okrem toho môže byť prítomný obraz „pseudoinfarktu“ prednej stený s patologickými Q kmitmi. Nie sú zriedkavé atriálne poruchy rytmu, u pacientov s ATTRwt nie je zriedkavosťou obraz ľavej prednej fascikulárnej blokády, prevodové poruchy, či implantovaný kardiostimulátor z dôvodu významnej prevodovej poruchy (22, 23).

Echokardiografia má dôležitú úlohu v diagnostike amyloidovej kardiomyopatie (CA) v kontexte klinického nálezu a výsledkov ďalších vyšetrení. Sama má nízku špecifickosť a už vôbec nemožno na základe echokardiografického nálezu odlišiť medzi jednotlivými typmi CA. Pomerne častým nálezom je obraz hypertrofie ľavej komory. Termín hypertrofia však v kontexte amyloidózy nie je správny, keďže nejde v pravom zmysle slova o hypertrofiu kardiomyocytov, ale infiltráciu amyloidom. Zhrubnutie stený ľavej komory nad 12 mm pri absencii artériovej hypertenzie zvyšuje podozrenie na CA. Zhrubnutie stený je zväčša symetrické, avšak pri ATTRwt boli popísané aj prípady asymetrickej septálnej hypertrofie s obštrukciou LVOT (10). Zrnitá štruktúra myokardu popisovaná historicky ako charakteristický znak má veľmi nízku senzitivitu a špecifickosť, rovnako tak malý hemodynamicky nevýznamný perikardiálny výpotok. Môže sa variabilne vyskytovať aj hypertrofia pravej komory, papilárnych svalov a chlopnových štruktúr (24). Ejekčná frakcia LK býva dlho zachovaná, môže poklesnúť s pokročilosťou ochorenia. Prítomný býva rôzny stupeň diastolickej dysfunkcie, ktorý sa zhoršuje s trvaním ochorenia. Globálny longitudinálny strain je významne redukovaný, typický je obraz hypokinézy v oblasti bázy a midventrikulárnych segmentov srdca a najlepšie zachovanou kinetikou hrotových segmentov. Označuje sa ako tzv. fenomén „apicalsparing“, čo ale nie je špecifický nález len pre CA a môže sa vyskytnúť aj pri iných patológiách (25).

**Tabuľka 2** Varovné znaky/príznaky pre amyloidózu

| Echokardiografia: nízka voltáž na EKG a zhrubnutie IVS/ZS LK > 12 cm, zhrubnutie voľnej stený PK, chlopní |                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Intolerancia BB alebo ACE-I                                                                               |                                                                                    |
| Nízky TK u pacientov s predchádzajúcou históriou artériovej hypertenzie                                   |                                                                                    |
| Anamnéza bilaterálneho syndrómu karpálneho tunela vyžadujúca často chirurgiu                              |                                                                                    |
| AL                                                                                                        | ATTR                                                                               |
| HFpEF + nefrotický syndróm                                                                                | Muži > 60 r s HFpEF + anamnézou syndrómu karpálneho tunela a/al. spinálnej stenózy |
| Makroglosia a/alebo periorbitálna purpura                                                                 | Afroameričania > 60 r s HFpEF bez anamnézy AH                                      |
| Ortostatická hypotenzia                                                                                   | Novodiagnostikovaná HKMP u staršieho pacienta                                      |
| Periférna neuropatia                                                                                      | Novodiagnostikovaná lowflow, low gradient AS u staršieho pacienta                  |
| MGUS                                                                                                      | Rodinná anamnéza ATTRm amyloidózy                                                  |

ACE-I – inhibitor enzýmu konvertujúceho angiotenzín, AH – artériová hypertenzia, AL – amyloidóza ľahkých reťazcov, AS – aortálna stenóza, ATTR – transthyretínová amyloidóza, BB – betablokátor, EKG – elektrokardiografia, HFpEF – srdcové zlyhávanie so zachovanou ejekčnou frakciou ľavej komory, HKMP – hypertrofická kardiomyopatia, IVS – interventrikulárne septum, PK – pravá komora, TK – krvný tlak, ZS – zadná stena ľavej komory

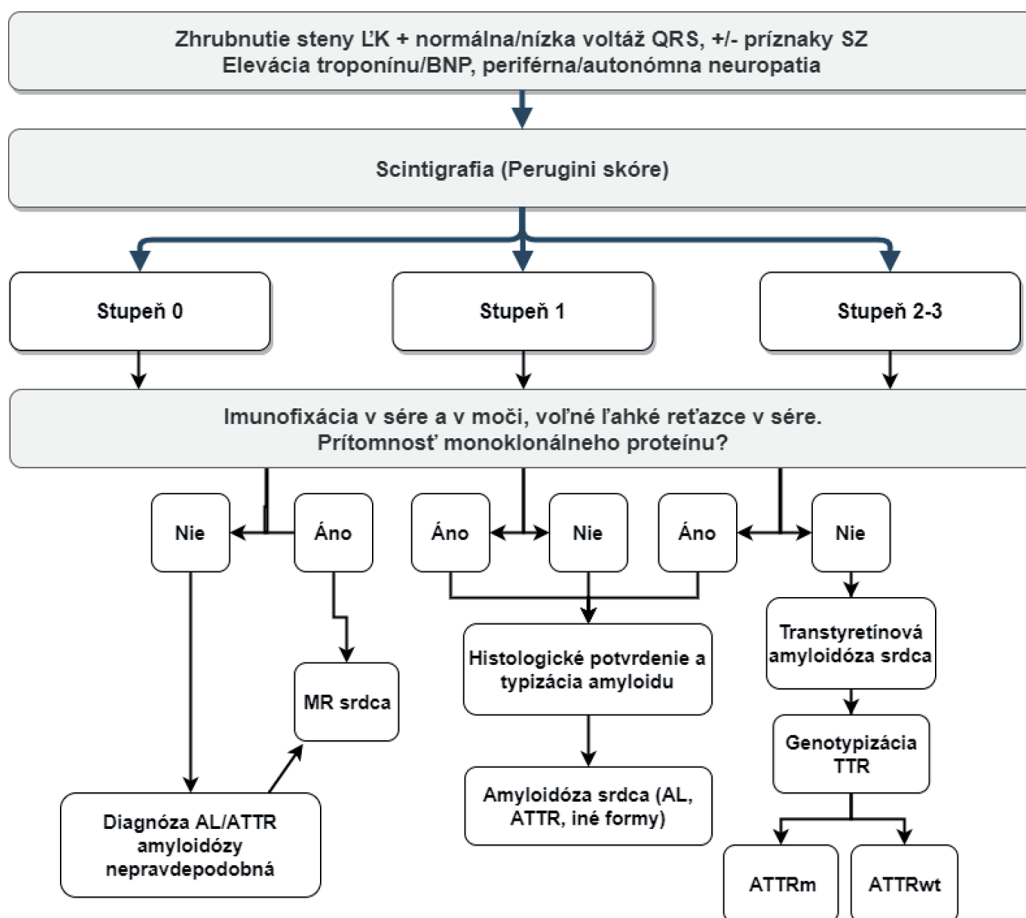
Magnetická rezonancia je metódou, ktorá má v diagnostike CA významné miesto, keďže okrem zhodnotenia morfológie srdca umožňuje kontrastným vyšetrením s gadolíniom metódou neskorého sýtenia („late enhancement“) zobraziť pomerne typické postihnutie s maximom subendokardiálne/transmurálne a popisuje sa u 80 – 85 % postihnutých pacientov (26). Magnetická rezonancia diagnostikuje amyloidózu, nie však jej typ.

Endomyokardiálna biopsia predstavuje zlatý štandard v diagnostike CA. Riziko komplikácií v centrách, kde sa robí rutinne, je pod 1 %. Poskytuje informáciu nielen o prítomnosti amyloidu, ale aj jeho presnej špecifikácii, od čoho závisí ďalšia liečba. Keďže ide o invazívny výkon, jeho realizácia je rezervovaná pre prípad určitých diagnostických nejasností. V prípade pozitivity extrakardiálnej biopsie (rektálna sliznica, abdominálny tuk) spolu s echokardiografickými a MRI nálezmi, nie je endomyokardiálna biopsia potrebná (27). V prípade negatívnej extrakardiálnej biopsie s výsledkami iných zobrazovacích vyšetrení, ktoré sú vysoko suspektné pre amyloidovú kardiomyopatiu, sa odporúča realizovať

endomyokardiálnu biopsiu, keďže senzitivita biopsie abdominálneho tuku pre AL sa pohybuje od 60 – 80 % a pre ATTRwt len u 14 %, čiže jej negatívny výsledok nevylučuje diagnózu amyloidózy (28, 29).

Nukleárna scintigrafia s použitím <sup>99m</sup>Technécium pyrofosfátu je použiteľná pre transtyreťínovú amyloidovú kardiomyopatiu (ATTR), kde akumulácia v srdci na stupni 2 – 3 je diagnostická pre ATTR za predpokladu, že nie je prítomný monoklonálny proteín. Vtedy má špecifitu a pozitívnu prediktívnu hodnotu 100 %. Nevýhodou je, že nerozlišuje hereditárne formy od ATTRwt, preto je v prípade pozitívneho výsledku potrebné genetické vyšetrenie (30).

Z laboratórnych metód je nevyhnutný dôkaz prítomnosti monoklonálneho imunoglobulínu a patologickej hodnoty voľných ľahkých reťazcov vrátane abnormálneho pomeru kappa/lambda, čo je „základným kameňom“ v diagnostike AL amyloidózy. Súčasne by u týchto pacientov mala byť relizovaná trepanobiopsia kostnej drene. Schematické znázornenie diagnostického postupu pri podozrení na amyloidovú kardiomyopatiu je uvedené na **obrázku 10** (31, 32).



Obrázok 10 Schematický návod v diagnostike amyloidovej kardiomyopatie (Upravené podľa 32)

## Liečba

Terapeutické stratégie pri amyloidovej kardiomyopatii zahŕňajú jednak manažment kardiálnych symptómov a samotnú liečbu základného ochorenia, ktorá sa odlišuje od typu (AL verzus ATTR). Podporná liečba srdcového zlyhávania zahŕňa diuretiká. Ich použitie môže byť náročné, aby plniace tlaky neboli príliš nízke, ani príliš vysoké. Výhodná je kombinácia s antagonistami aldosterónových receptorov. Tradičná neurohumorálna blokáda pri srdcovom zlyhávaní zahŕňajúca betablokátory a ACE inhibítory nemusí byť u týchto pacientov tolerovateľná (18, 24). Je potrebné vyhnúť sa nondihydropyridínovým blokátormi kalciových kanálov, ktoré sa viažu na amyloidové fibrily a zvyšujú riziko proťahovanej hypotenzie a synkopy. Rovnako použitie digitálistu môže viesť k zvýšeniu jeho toxicity a mať proarytmogénny vplyv. Častá je potreba implantácie kardiostimulátora pre symptomatické prevodové poruchy (18, 33, 34). V manažmente fibrilácie predsieni sa preferuje čo najdlhšie udržanie sínusového rytmu pred kontrolou komorovej odpovede s cieľom zachovať podiel predsieni na srdcovom výdaji. Vzhľadom na vysoké riziko tromboembolických komplikácií je potrebné zvážiť antikoagulačnú liečbu aj u pacientov so sínusovým rytmom pri dysfunkcii ľavej predsieni (19).

Špecifická liečba je odlišná pri jednotlivých typoch CA. AL amyloidóza je v rukách hematológa s cieľom zastaviť produkciu voľných ľahkých reťazcov patologickým klonom plazmocytov. Najčastejšie sa používa chemoterapia s využitím cyklofosfamidu, bortezomibu, dexametazónu, prípadne monoklonálne protilátky. Vysokodávková chemoterapia s autológnou transplantáciou kostnej drene je rezervovaná pre pacientov s akceptovateľným rizikovým profilom vo včasných štádiách ochorenia a má lepšie výsledky vzhľadom na dosiahnutie trvalej remisie ako chemoterapia. Napriek tomu má AL amyloidová kardiomyopatia v porovnaní s ATTR kardiomyopatiou výrazne horší medián prežívania (6 verzus 75 mesiacov) (31).

Pri hereditárnej ATTR je určujúcim faktorom voľby liečebnej stratégie prítomná genetická mutácia, podľa ktorej je jednou z kauzálnych možností liečby transplantácia pečene alebo srdca, či kombinovaná transplantácia pečene a srdca. V poslednej dekáde sa skúšajú nové molekuly vychádzajúce z patofyziológie transthyretínovej amyloidózy. Pôsobia na troch úrovniach, a to blokádou syntézy transthyretínu v hepatocyte (patisiran, inoterson, revusiran), stabilizáciou molekuly tetraméru (diflunisal, tafamidis, tolcapon) a odstraňovaním amyloidových fibril (doxycyklin s kyselinou taurodeoxychovou, epigallocatechin-3-gallate v zelenom čaji, miridesap). Z uvedených účinných látok doposiaľ len tafamidis získal FDA súhlas na použitie v indikácii transthyretínovej kardiomyopatie (32).

## Záver

Amyloidová kardiomyopatia je závažné ochorenie, ktoré má u neliečených pacientov nepriaznivú prognózu. Štádium, v ktorom je iniciovaná liečba, určuje jej intenzitu a úspešnosť, preto je dôležitá včasná diagnostika. V rámci diferenciálnej diagnostiky inak nevysvetliteľnej hypertrofie myokardu je rozhodujúce vôbec myslieť na možnosť prítomnosti amyloidu. V tomto rozhodovaní a pri vyslovení podozrenia na CA môže byť nápomocné poznanie a aktívne pátranie po extrakardiálnych prejavoch amyloidózy. Včasné rozpoznanie diagnózy a odoslanie pacienta do centra s primeranými skúsenosťami a diagnostickými možnosťami môže byť pre ďalší vývoj ochorenia a teda osud pacienta rozhodujúce.

## Literatúra

1. Maleszewski JJ. Cardiac amyloidosis: pathology, nomenclature and typing. *Cardiovasc Pathol* 2015;24:343–350.
2. Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2017;84:suppl3.
3. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid* 2019;25:1–5.
4. Merlini G, Westermark MD. The systemic amyloidoses: clearer understanding of the molecular mechanisms offers hope for more effective therapies. *J Intern Med* 2004;255:159–178.
5. Collins AB, Smith RN, Stone JR. Classification of amyloid deposits in diagnostic cardiac specimens by immunofluorescence. *Cardiovasc Pathology* 2008;18:205–216.
6. Benson MD, Breall J, Cummings OW, et al. Biochemical characterisation of amyloid by endomyocardial biopsy. *Amyloid* 2009;16:9–14.
7. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid disease of the heart: assessment, diagnosis and referral. *Heart* 2011;97:75–84.
8. Gertz MA, Comenzo R, Falk R, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. *Am J Hematol* 2005;79:319–328.
9. Quock TP, Yan T, Chang E, et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv* 2018;2:1046–1053.
10. Vermeer AMC, Janssen A, Boersma PC, et al. Transthyretin amyloidosis: a phenocopy of hypertrophic cardiomyopathy. *Amyloid* 2017; 24:87–91.
11. Cornwell GG III, Westermark P. Senile amyloidosis: a protein manifestation of the aging process. *J Clin Pathol* 1980;33:1146–1152.
12. 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;36:2585–2594.

13. Longhi S, Lorenzini M, Gagliardi C, et al. Coexistence of degenerative aortic stenosis and wild-type transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:325-327.
14. Mankad R, Grogan M. Diagnosis of cardiac amyloidosis: clinical and echocardiographic features. *Curr Cardiovasc Imaging Rep* 2018;11:32.
15. Rapezzi S, Longhi S, Milandri A, et al. Cardiac involvement in hereditary-transthyretin related amyloidosis. *Amyloid* 2012;19:16-21.
16. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, et al. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation* 2017;135:1357-1377.
17. Bernardi L, Passino C, Porta C, et al. Widespread cardiovascular autonomic dysfunction in primary amyloidosis: does spontaneous hyperventilation have a compensatory role against postural hypotension? *Heart* 2008;88:615-621.
18. Falk RH. Diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005;112:2047-2060.
19. Feng D, Edwards WD, Oh JK, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation* 2007;116:2420-2426.
20. Zubkov AY, Rabinstein AA, Dispenzieri A, et al. Primary systemic amyloidosis with ischemic stroke as a presenting complication. *Neurology* 2007;69:1136-1141.
21. Mueller PS, Edwards WD, Gertz MA. Symptomatic ischemic heart disease resulting from obstructive intramural coronary amyloidosis. *Am J Med* 2000;109:181-188.
22. Cyrille NB, Glodsmith J, Alvarez J, et al. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 2014;114:1089-1093.
23. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, et al. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation* 2017;135:1357-1377.
24. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: an update on pathophysiology, diagnosis and treatment. *Trends Cardiovasc Med* 2018;28:10-21.
25. Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation* 2014;129:1840-1849.
26. Syed IS, Glockner JF, Feng D, et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:155-164.
27. Guy CD, Jones CK. Abdominal fat aspiration biopsy for tissue confirmation of systemic amyloidosis: specificity, positive predictive value and diagnostic pitfalls. *Diagnostic Cytopathology* 2001;24:181-185.
28. Garcia Y, Collins AB, Stone JR. Abdominal fat pad excisional biopsy for the diagnosis and typing of systemic amyloidosis. *Hum Pathol* 2018;72:71-79.
29. Fine NM, Aruda-Olson AM, Dispenzieri A, et al. Yield of noncardiac biopsy for the diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 2014;113:1723-1727.
30. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016;133:2404-2412.
31. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2016 update on diagnosis, prognosis and treatment. *Am J Hematol* 2016;91:947-956.
32. Emdin M, Aimo A, Rapezzi C, et al. Treatment of cardiac transthyretin amyloidosis: an update. *Eur Heart J* 2019;0:1-10.
33. Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. *Circulation* 1981;63:1285-1288.
34. Gertz MA, Falk RH, Skinner M, et al. Worsening of congestive heart failure in amyloid heart disease treated by calcium channel-blocking agents. *Am J Cardiol* 1985;55: 1645.