

Dilated cardiomyopathy – current opinions on classification, diagnosis and treatment

Dilatačná kardiomyopatia – aktuálne názory na klasifikáciu, diagnostiku a liečbu

Kučera L¹, Chudý M¹, Vojvodová M², Gonçalvesová E¹

¹Kardiologická klinika LFUK a NÚSCH, a. s., Bratislava, Slovenská republika

Kučera L, Chudý M, Vojvodová M, Gonçalvesová E. **Dilated cardiomyopathy – current opinions on classification, diagnosis and treatment.** Cardiology Lett. 2023;32(1):32–42

Abstract. Dilated cardiomyopathy (DCM) is the second most common cause of heart failure after coronary heart disease. In approximately 35% of patients, it is possible to identify the gene causing or related to the development of DCM. In the remaining patients, myocarditis, toxins or a combination of various insults are the cause. In most patients, the cause of DCM remains unclear. In recent years, we have witnessed the growth of knowledge about the genetics of DCM, which brings new possibilities for the management of patients and their relatives. Systematic screening of first-degree relatives with idiopathic and familial DCM is part of standard specialized care for patients with cardiomyopathies. Examination of patients with DCM with advanced imaging techniques brings new information about the prognosis of the disease and helps to identify patients with specific forms of DCM requiring specific treatment procedures. In the future, we can expect not only better and earlier diagnosis, from which mainly asymptomatic family members will benefit, but also possibly new individualized methods of treatment of DCM. Fig. 6, Tab. 2, Ref. 47, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: dilated cardiomyopathy – genetics – imaging techniques – management

Kučera L, Chudý M, Vojvodová M, Gonçalvesová E. **Dilatačná kardiomyopatia – aktuálne názory na klasifikáciu, diagnostiku a liečbu.** Cardiology Lett. 2023;32(1):32–42

Abstrakt. Dilatačná kardiomyopatia (DKMP) je po koronárnej chorobe srdca druhou najčastejšou príčinou srdcového zlyhávania. U približne 35 % pacientov sa podarí identifikovať gén spôsobujúci alebo súvisiaci s vývojom DKMP. U ostatných pacientov sú príčinou myokarditídy toxíny alebo kombinácia rôznych inzultov. U veľkej časti chorých zostáva príčina nejasná. V ostatných rokoch sme svedkami predovšetkým rozmachu poznatkov o genetike DKMP, čo prináša nové možnosti manažmentu chorých a ich príbuzných. Systematické vyšetrenie prvostupňových príbuzných s idiopatickou a familiárnou DKMP je súčasťou štandardnej špecializovanej starostlivosti o chorých s kardiomyopatiami. Vyšetrenie pacientov s DKMP pokročilými zobrazovacími tech-

Z ¹Kardiologickej kliniky LFUK a NÚSCH, a. s., Bratislava a ²Ambulancie klinickej genetiky, NÚSCH, a. s., Bratislava, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 5. februára 2023; prijaté dňa 23. februára 2023

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Lukáš Kučera, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava 37, e-mail: lukas.kucera222@gmail.com/lukas.kucera@nusch.sk

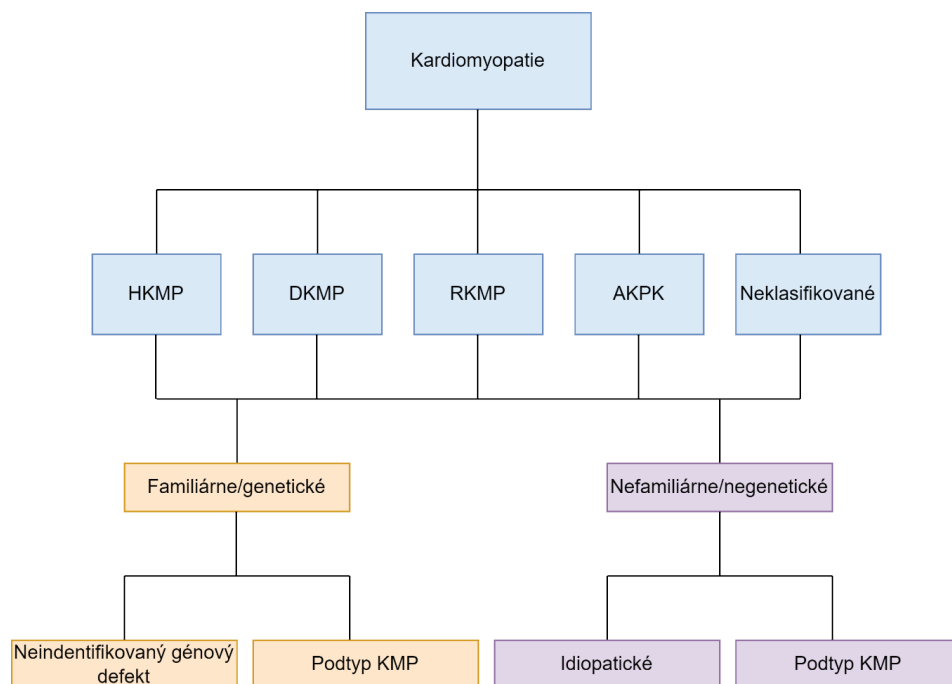
nikami poskytuje presné informácie o makromorfológii myokardu, ale aj nové informácie pre prognostické hodnotenie ochorenia. Pomáha identifikovať pacientov so špecifickými formami DKMP vyžadujúcimi špecifické liečebné postupy. V budúcnosti môžeme očakávať nielen lepšiu a skoršiu diagnostiku, ktorá bude prínosom najmä pre asymptomatických rodinných príslušníkov pacientov s DKMP, ale možno aj nové individualizované metódy liečby založené na metódach molekulárnej genetiky. Obr. 6, Tab. 2, Lit. 47, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk
Kľúčové slová: dilatačná kardiomyopatia – genetika – zobrazovacie metódy – manažment

Kardiomyopatie predstavujú heterogénnu skupinu chorôb srdca s typickými štrukturálnymi a funkčnými zmenami myokardu. Z etiopatogenetického hľadiska rozlišujeme kardiomyopatie primárne a sekundárne. Pri primárnych kardiomyopatiách sú štrukturálne a funkčné zmeny myokardu dôsledkom primárneho poškodenia. Toto poškodenie môže mať genetický, negenetický a zmiešaný pôvod. Sekundárne kardiomyopatie sú súčasťou systémového ochorenia, pričom závažnosť a klinické prejavy závisia do veľkej miery od ochorenia, ktoré tento stav vyvolali (1). Podľa fenotypových charakteristík rozdeľujeme kardiomyopatie do niekoľkých skupín (**obrázok 1**) (2).

Dilatačná kardiomyopatia (DKMP) sa definuje ako ochorenie myokardu, pri ktorom dochádza k systolic-

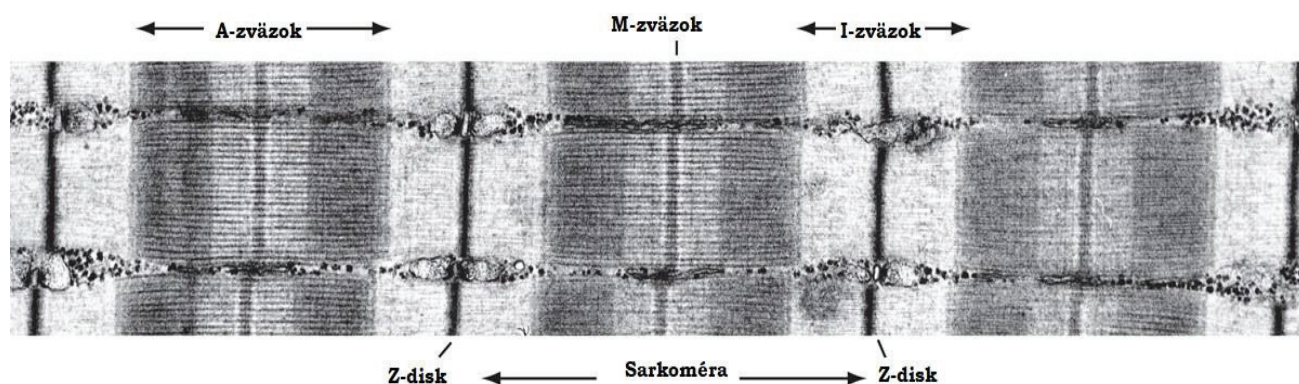
kej dysfunkcii a dilatácii ľavej alebo oboch komôr bez prítomnosti koronárnej choroby, artériovej hypertenzie, chlopňovej chyby alebo kongenitálneho ochorenia srdca, ktoré postačujú na to, aby spôsobili pozorovanú abnormalitu myokardu (3). Samostatnou kategóriou DKMP je tzv. hypokinetická nedilatačná kardiomyopatia (HNDKMP). Môže to byť buď samostatný fenotyp kardiomyopatie v prípade, že je prítomná systolická dysfunkcia bez dilatácie ľavej komory (LK), alebo prechodný fenotyp, ktorý bude pokračovať neskoršou dilatáciou LK.

DKMP sa zjednodušene rozdeľujú na geneticky a negeneticky podmienené, hoci výskumy ukazujú, že etiológia je často kombinovaná. Ukazuje sa, že externé inzulty s väčšou pravdepodobnosťou vedú k vzniku



Obrázok 1 Fenotypová klasifikácia kardiomyopatií. Upravené podľa (2)

AKPK – arytmogénna kardiomyopatia pravej komory, DKMP – dilatačná kardiomyopatia, HKMP – hypertrofická kardiomyopatia, KMP – kardiomyopatia, RKMP – reštrikčná kardiomyopatia



Obrázok 2 Ultraštruktúra titínu. Upravené podľa (7)

DKMP u geneticky predisponovaných jednotlivcov. Pri negenetickej podklade vzniku ochorenia zohrávajú úlohu vírusové infekcie, autoimunitné ochorenia, expozícia toxínom, metabolické alebo endokrinné poruchy, neuromuskulárne ochorenia a tiež gravidita. Geneticky podmienená DKMP je najčastejšie spôsobená mutáciami v génoch kódujúcich cytoskeletálne a sarkomérové proteíny alebo proteíny jadrového obalu. Takéto mutácie sa dajú identifikovať približne u 35 % pacientov (4).

Genetika

V ostatných rokoch nastal veľký posun v genetickom skúmaní DKMP a identifikácii prítomných genetických variantov. Sekvenovanie novej generácie spôsobilo posun vo vnímaní príčin vzniku tohto ochorenia, pretože umožňuje rýchle aj ekonomicky akceptovateľné genetické vyšetrenie (5). Väčšina genetických variantov sa dedí autozomálne dominantne. Iné typy dedičnosti sú vzácne (6).

Až 25 % pacientov s geneticky podmienenou DKMP má mutáciu génu pre titín (TTN) a v súčasnosti sa považuje táto mutácia za najčastejšiu genetickú príčinu DKMP. Gén pre TTN je lokalizovaný na dlhom ramienku 2. chromozómu (2q31.2) a kóduje proteín titín. Titín je dlhá bielkovina, ktorá ako vlákno spája aktínové a myozínové filamenty pevným a elastickým spôsobom a ukotvuje ich v bunkových spojeniach (obrázok 2) (7).

Proteín titín obsahuje tzv. I-zväzok, ktorý je zodpovedný za elastické vlastnosti proteínu. Tento I-zväzok je pri diastole pasívne natáhaný a následne sa vracia do pôvodného stavu. Väčšina mutácií je však lokalizovaná

do tzv. A-zväzku (8). DKMP spôsobené mutáciou v titíne sú charakteristické miernejším nástupom ochorenia s pomalou progresiou. Charakteristické sú tiež častými predsieňovými a komorovými arytmiami. Výskyt fibrilácie predsiení (FP) je podľa niektorých observačných prác asi v 33 % prípadov DKMP s mutáciou v titíne (9). U pacientov s nálezom trunkačnej mutácie v titíne sa tiež očakáva lepšia odpoveď na liečbu (10).

Približne 5 % pacientov s DKMP má mutáciu v géne LMNA. Tento gén sa nachádza na krátkom ramienku 1. chromozómu (1q21.2 – q21.3.29). Jadrové lamíny sú vláknité proteíny, ktoré sú hlavnými zložkami jadrového obalu. Okrem dobre známej štrukturálnej úlohy v jadre, lamíny A/C stále majú významnú úlohu pri regulácii génovej transkripcie prostredníctvom modulácie organizácie chromatinu, replikácie DNA a dráh prenosu signálu. Mutácie v géne LMNA sa nevyskytujú len u pacientov s DKMP, ale aj u pacientov s dedičnými ochoreniami, napríklad svalovými dystrofiami. Varianty LMNA sú druhou najčastejšou príčinou DKMP (11) a vyskytujú sa u 5 – 10 % pacientov s DKMP (12). Klinický fenotyp pacientov s variantmi LMNA charakterizuje vysoká penetrancia, mladý vek, zlá prognóza, slabá odpoveď na medikamentóznú liečbu a vysoká pravdepodobnosť transplantácie srdca (12, 13). Vzhľadom na vysoký výskyt malígnych bradyarytmií aj tachyarytmií sa odporúča, aby pacienti s DKMP s mutáciami v LMNA géne mali implantovaný kardioverter-defibrilátor (ICD) v primárnej prevencii náhlejšej kardiálnej smrti pri voľnejších indikačných kritériách ohľadom ejekčnej frakcie ľavej komory (EFĽK) (14).

DKMP môže byť tiež spôsobená mutáciami v proteíne desmín. Desmín je hlavný filament cytoskeletu v kardio-

myocytoch a svalových myocytoch, ktorý spája jadro, sarkoméru a membránu kardiomyocytu (11). Varianty mutácie génu DES sú autozomálne dominantne dedičné a prejavujú sa okrem príznakov srdcového zlyhávania aj prevodovými poruchami, ktoré vedú ku synkopám alebo k náhlej kardiálnej smrti (11).

DKMP asociovaná s mutáciami v géne Filamin C (FLNC) sa u pacientov prejavujú arytmogénnym fenotypom, ktorý sa prejavuje malígnymi komorovými arytmiami a náhlou kardiálnou smrťou (15). Filamin pripája tenké vlákna aktínu do Z pruhu sarkoméru.

Na rozlíšenie klinicky dôležitých patologických variantov geneticky podmienenej DKMP vyvinula Americká akadémia lekárskej genetiky a genomiky (ACMG) komplexný semikvantitatívny skórovací systém na hodnotenie očakávanej úrovne patogenity variantov.

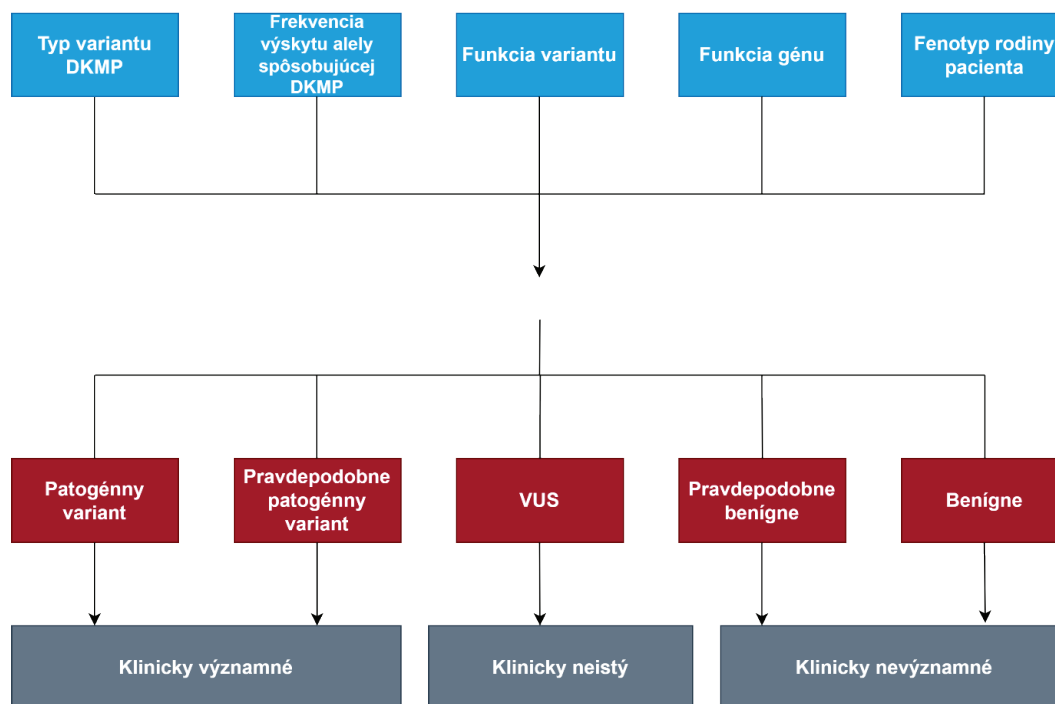
Pri genetickom testovaní sa vyskytujú varianty, ktoré sú jasne patogénne, patogénne, nepatogénne alebo pravdepodobne nepatogénne a tzv. varianty s nejasným významom (VUS). Pri VUS nie je pri aktuálnych poznatkoch zrejmé, či sú klinicky významné, a preto by sa nemali používať na rozhodovanie o manažmente alebo na prediktívne testovanie asymptomatických príbuzných v rodinách (obrázok 3) (16, 17). S postupom

času sa podľa pribúdajúcich poznatkov patogenita VUS prehodnocuje. U niektorých pacientov sa nachádzajú 2 – 3 genetické varianty, pričom jeden je patogénny a dva sú klasifikované ako VUS. Táto komplexnosť genetického pozadia DKMP a kardiomyopatií všeobecne, je veľkou výzvou pre ich manažment budúcnosti.

Infekcia a zápal

Odhaduje sa, že asi 30 % DKMP je spôsobených, respektíve sa vyvíja po prekonaní myokarditídy (18). Najčastejšia skupina vírusov asociovaná s DKMP sú enterovírusy (19). Infekcie adenovírusmi a herpesvírusmi môžu tiež spôsobiť myokarditídu s prechodom do DKMP (20). Akútna myokarditída na začiatku vývoja DKMP môže, ale nemusí byť rozpoznaná. Niekedy je možné v myokarde zachytiť prítomnosť vírusu aj bez prítomnosti zápalu. Zdá sa, že formy DKMP s perzistujúcim vírusovým genómom majú horšiu prognózu. Význam liečby zameraný na elimináciu vírusu z myokardu nie je známy.

Poškodenie myokardu, či už na genetickom podklade alebo z iného dôvodu, indukuje zápalovú reakciu a migráciu imunitných buniek na miesto poškodenia.



Obrázok 3 Algoritmus na zhodnotenie patogenity genetického variantu u pacientov s DKMP. Upravené podľa (17)

Imunitné bunky následne produkujú cytokíny a interleukíny, ktoré sa podieľajú na remodelácii, fibróze a ukladaní kolagénu v myokarde. Prítomnosť zápalového infiltrátu v myokarde pri klinickom obraze chronickej DKMP niekedy označujeme termínom zápalová kardiomyopatia. Tento nález je spojený s horšou prognózou a slabšou reakciou na liečbu srdcového zlyhávania (21).

Expozícia toxínom

Klasickým príkladom tejto etiológie je chronický abúzus etanolu. Celosvetovo je alkoholová kardiomyopatia zodpovedná asi za 7 % úmrtí zo všetkých kardiomyopatií (22). Vzhľadom na možný podiel deficitu tiamínu a folátu na vzniku kardiomyopatie a častý nález deficitu pri chronickom alkoholizme, je potrebná ich adekvátna substitúcia. V poslednom období stúpa počet pacientov s DKMP v dôsledku toxicity návykových látok, ako napríklad kokaín a amfetamíny (23).

Ustálenou súčasťou liečby onkologických ochorení je antracyklínová chemoterapia. Využíva sa pri širokom spektre onkologických ochorení v dospelých aj detskej populácii. Použitie antracyklínov je asociované s kardiotoxicitou. Jedným z viacerých fenotypov kardiotoxicity antracyklínovej chemoterapie je kumulatívne, od dávky závislé, progresívne poškodenie myokardu, ktoré môže viesť ku kardiálnej dysfunkcii a rozvoju DKMP (24, 25). Medzi antracyklíny, ktoré môžu spôsobiť DKMP, patria doxubicín, epirubicín a idarubicín. Môžu viesť k srdcovému zlyhávaniu a DKMP. Kardiotoxicita je dokázaná aj pri ďalších protinádorových látkach, z ktorých možný podiel na vzniku DKMP je preukázaný pri cyklofosfamide, cisplatine, ifosfamide a taxánoch (paclitaxel, docitaxel). V ostatných rokoch sa venuje pozornosť novším formám imunoterapie, pri ktorých je tiež známy možný kardiotoxický efekt. Medzi tieto skupiny liekov patria anti-HER2 protilátky, inhibítory rastového endotelového faktora (VEGF), inhibítory BCR-ABL kinázy a proteazómové inhibítory (26).

Tabuľka 1 Rozmery ľavej komory v diastole pri echokardiografickom vyšetrení. Upravené podľa (31)

	Ženy	Muži
Fyziologické hodnoty	3,8 – 5,2 cm	4,2 – 5,8 cm
Mierna dilatácia	5,3 – 5,6 cm	5,9 – 6,3 cm
Stredne ťažká dilatácia	5,7 – 6,1 cm	6,4 – 6,8 cm
Závažná dilatácia	> 6,1cm	> 6,8 cm

Rozdiely medzi pohlaviami

Mužské pohlavie je dôležitý rizikový faktor, ktorý ovplyvňuje vznik srdcového zlyhávania. Len niekoľko klinických štúdií sledovalo rozdiel medzi pohlaviami pri rôznych etiológiách vzniku DKMP. V štúdii zameranej na porovnanie génovej expresie proteínov asociovaných s apoptózou vo vzorkách získaných pri endomyokardiálnej biopsii sa zistilo, že muži s novodiagnostikovanou DKMP mali vyššie zastúpenie proteínov asociovaných s apoptózou v porovnaní so ženami. Vyššie množstvo týchto proteínov sa spája s nižšou ejekčnou frakciou ľavej komory (27). Muži s akútnou myokarditídou a akútne exacerbovanou dilatačnou kardiomyopatiou majú horšiu prognózu a vyššiu mortalitu, v porovnaní so ženami s rovnakými diagnózami (28).

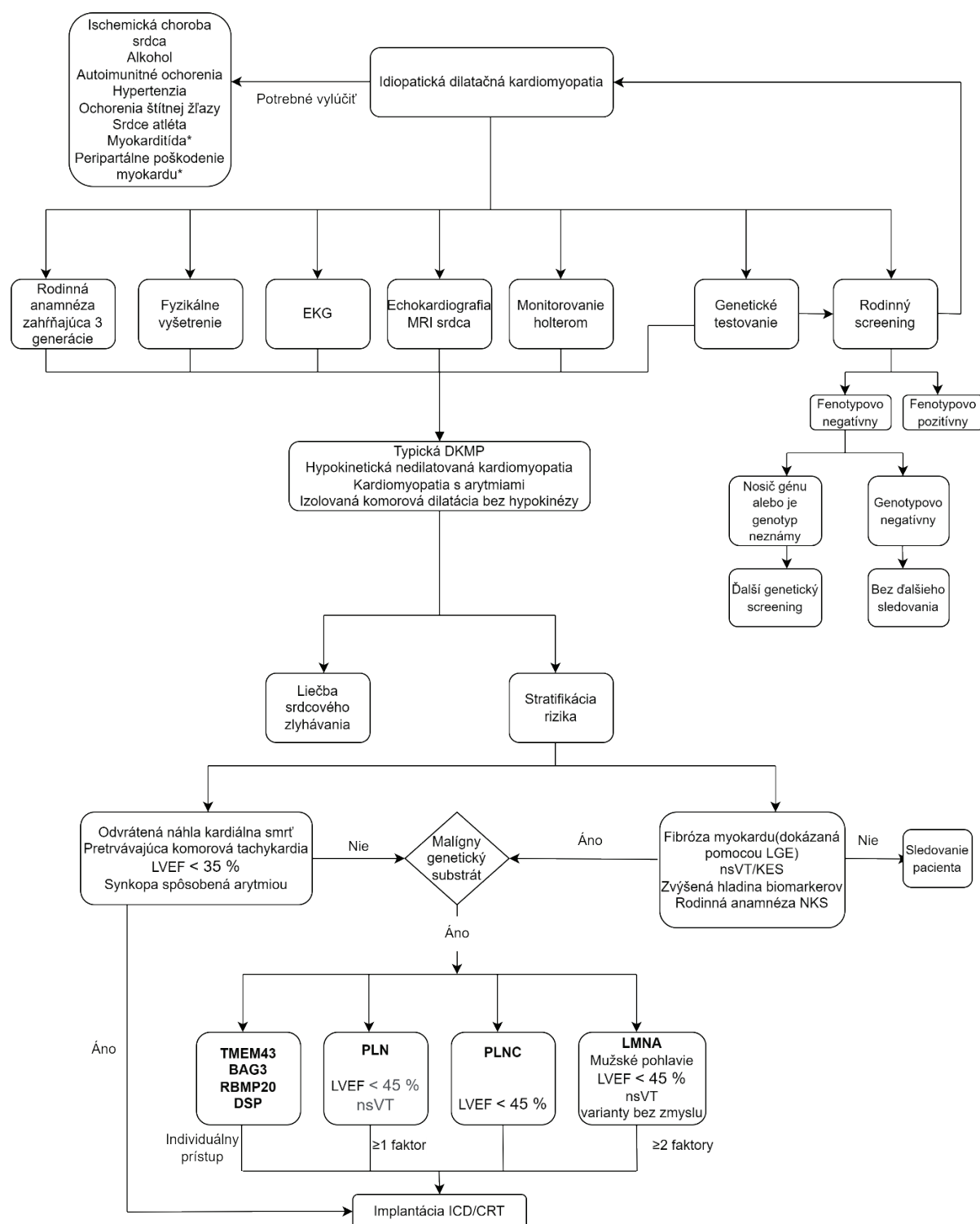
Klinický prejav, diagnostika a manažment

Klinický prejav dilatačnej kardiomyopatie sa vo svojej podstate neodlišuje od obrazu srdcového zlyhávania pri inej etiológii. Klinicky zjavnému ochoreniu môže predchádzať rôzne dlhá fáza asymptomatického alebo minimálne symptomatického priebehu. Nezriedka prichádzajú pacienti s ťažkou dysfunkciou a extrémne remodelovanou ľavou komorou, ktorí nemajú významné klinické ťažkosti. Na druhej strane môže byť prvým prejavom choroby náhla kardiálna smrť.

Bežné sú arytmičné a tromboembolické komplikácie. V kontexte familiárnych kardiomyopatií je potrebné pátrať po extrakardiálnych prejavoch (napríklad svalová slabosť, poruchy sluchu alebo zraku), čo môže odhaliť paralelné poškodenie iných systémov, napríklad subklinickú muskulárnu dystrofiu.

Diagnostika

DKMP je vo väčšine prípadov diagnostikovaná medzi 20. – 50. rokom života jednotlivca (29). Echokardiografické vyšetrenie patrí medzi najdostupnejšie zobrazovacie metódy na hodnotenie štrukturálnych zmien srdca. Diagnostické kritériá pre dilatáciu ľavej komory sú definované ako koncovo-diastolický objem alebo priemer väčší ako dvojnásobok štandardnej odchýlky (SD) podľa



Obrázok 4 Algoritmus manažmentu pacientov s DKMP. Upravené podľa (33)

* Diagnóza myokarditídy alebo peripartálnej kardiomyopatie nevylučuje prítomnosť geneticky podmieneného ochorenia. Genetické testovanie by sa malo zvážiť u všetkých pacientov s DKMP, vrátane sporadických prípadov. Implantácia ICD by sa mala zvážiť aj u pacientov, ktorí nespĺňajú dané kritériá zahŕňajúce rozšírenú fibrózu myokardu, početné nsVT/KES a zvýšenú hladinu biomarkerov.

CRT – cardiac resynchronization therapy, EKG – elektrokardiografia, ICD – implantovateľný kardioverter-defibrilátor, KES – komorová extrasystola, LGE – neskore gadoliniové sýtenie, LVEF – ejekčná frakcia ľavej komory, NKS – náhla kardiálna smrť, nsVT – nepretrvávajúca komorová tachykardia

normogramov, korigované podľa plochy povrchu tela (BSA) a veku alebo BSA a pohlavia (30). Rozmery ľavej komory v diastole pri echokardiografickom vyšetrení sú uvedené v **tabuľke 1** (31).

Presnosť určenia diagnózy závisí od kombinácie konvenčných neinvazívnych a invazívnych metód spolu s laboratórnymi metódami a tiež genetickou analýzou. Tento obsahly diagnostický algoritmus slúži taktiež na presnú diagnostiku etiológie DKMP (32). Diagnostický a terapeutický algoritmus pacientov s DKMP je uvedený na **obrázku 4** (33).

Testovanie pomocou genetického panela na odhalenie pôvodu geneticky podmienenej DKMP je indikované predovšetkým u pacientov, u ktorých neexistuje jasná príčina vzniku ochorenia. Vyšetrenie a pravidelné sledo-

vanie príbuzných pacientov s idiopatickou a familiárnou DKMP je súčasťou manažmentu ochorenia. Kritériá pre diagnostiku DKMP u príbuzných pacienta, u ktorého je definitívne potvrdená DKMP, sú uvedené v **tabuľke 2** (33).

Zobrazovacie vyšetrenia

Konvenčnou 2D transtorakálnou echokardiografiou zisťujeme pri DKMP dilatáciu ľavej komory s redukovanou hrúbkou steny a redukovanou systolicou funkciou (34). Pre citlivejšiu diagnostiku systolickej dysfunkcie myokardu sa dnes používa speckle tracking echokardiografia (STE). Ukazuje sa, že globálny longitudinálny strain (GLS) poskytuje pri skríningu rodinných príslušníkov pacientov s DKMP presnejšie diagnostické a prognostické informácie ako EFLK (35). V nedávnej štúdii sa zistilo, že abnormálny GLS u príbuzných pacientov s DKMP predikoval zhoršenie EFLK a vyššie riziko úmrtia a hospitalizácie pre kardiálnu dekompenzáciu (36).

Magnetická rezonancia

Magnetická rezonancia srdca (CMR) predstavuje najlepšie možnú formu zobrazenia morfológických a funkčných vlastností myokardu nielen u pacientov s DKMP. CMR okrem presných informácií o morfológii a funkcii myokardu poskytuje kvalitatívne informácie o myokardiálnych zmenách. Prítomnosť ložiskovej fibrózy myokardu možno dokázať pomocou neskorého gadolíniového sýtenia (LGE) (**obrázok 5**) (32). U pacientov s neischemickou kardiomyopatiou je väčšie množstvo ložiskovej fibrózy podľa CMR asociované s vyššou mortalitou, frekventovanejšími hospitalizáciami pre kardiálnu dekompenzáciu a vyšším rizikom náhle kardiálnej smrti, v porovnaní s pacientami bez nálezu LGE (37). Charakteristický CMR obraz pri hemochromatóze, amyloidóze či sarkoidóze môže nasmerovať diagnostiku smerom k týmto ochoreniam so špecifickým liečebným postupom.

Endomyokardiálna biopsia

Aktuálny konsenzus Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) odporúča vykonať endomyokardiálnu

Tabuľka 2 Kritériá pre diagnostiku DKMP u príbuzných pacientov s definitívne potvrdeným ochorením. Upravené podľa (33)

Veľké kritériá

1. EFLK > 45 % a ≤ 50 % nevysvetlená inou príčinou
Alebo
2. Nevysvetlená dilatácia ľavej komory, LVEDD podľa normogramov (> SD + 5 %)

Malé kritériá

1. Kompletná BLTR alebo AVB (1. alebo vyššieho stupňa)
2. Nevysvetlená komorová arytmia (> 100 KES/24 h alebo nsVT ≥ 120 úderov za minútu)
3. Regionálne poruchy kinetiky
4. LGE neischemického pôvodu
5. Neischemické abnormality myokardu (zápal, nekroza, fibróza) pri EMB
6. Špecifické kardiálne autoprotílátky prítomné v sére

Jednoznačné ochorenia

Kritériá pre DKMP a HNKMP sú splnené

Pravdepodobné ochorenie

1 veľké kritérium + ≥ 1 malé kritérium

Alebo

1 veľké kritérium + mutácia spôsobujúca DKMP, totožná s mutáciou u chorého príbuzného

Možné ochorenie

2 malé kritériá

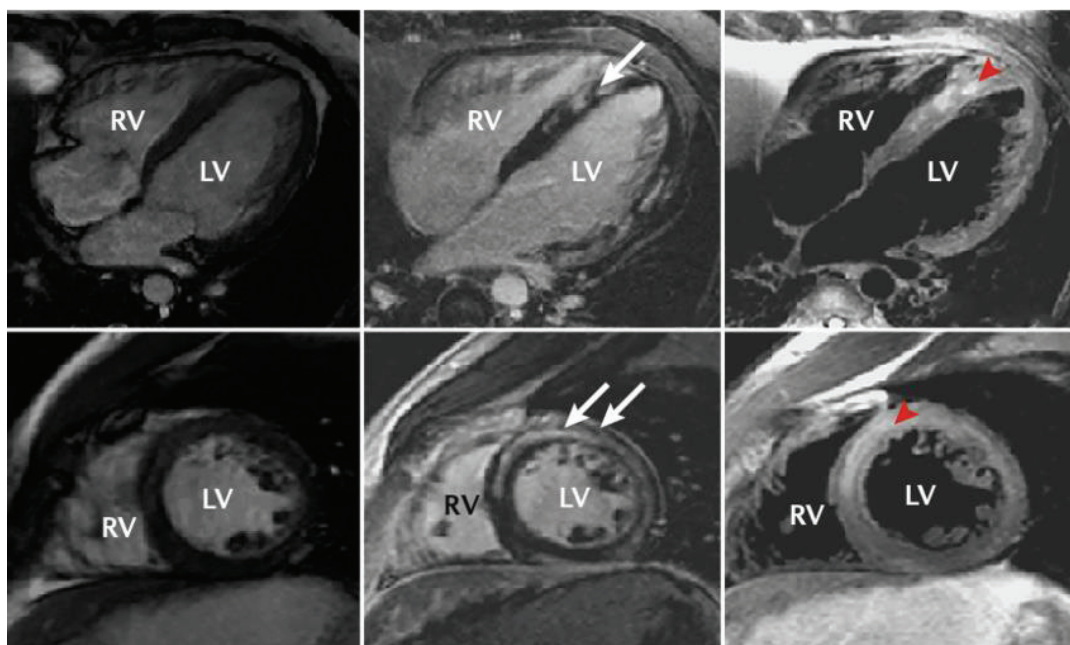
Alebo

1 malé kritérium splnené + mutácia spôsobujúca DKMP

Alebo

1 veľké kritérium (bez genetického dôkazu ochorenia v rodine)

AVB – atrioventrikulárna blokáda, BLTR – blokáda ľavého Tawarovho ramienka, DKMP – dilatčná kardiomyopatia, EFLK – ejekčná frakcia ľavej komory, EMB – endomyokardiálna biopsia, HNKMP – hypokinetická nedilatčná kardiomyopatia, KES – komorové extrasystoly, LGE – neskoré vysycovanie gadolína, LVEDD – enddiastolický rozmer ľavej komory, SD – štandardná odchýlka



Obrázok 5 MR srdca u pacienta s myokarditídou potvrdenou endomyokardiálnou biopsiou. Na obrázku môžeme vidieť bielymi šípkami označené neskoré gadolíniové sýtenie svedčiace pre fibrózu a červenými šípkami edém. Upravené podľa (32)
RV – pravá komora, LV – ľavá komora

biopsiu (EMB) u každého pacienta so suspektnou zápalovou kardiomyopatiou, s cieľom posúdenia zápalového infiltrátu, odhalenia základnej etiológie ochorenia a nastavenia terapie, na základe etiológie spôsobujúcej dané ochorenie (38). Tkanivo, ktoré sa získalo pomocou EMB, by sa malo analyzovať histologicky, imunohistochemicky a pomocou metód molekulárnej biológie. V súčasnosti k metódam vyšetrenia EMB vzorky patrí aj genetické vyšetrenie na dôkaz prítomnosti vírusov. EMB sa odporúča realizovať výhradne na pracoviskách, ktoré majú skúsenosť s touto metodikou. Intenzívne sa tiež skúmajú možnosti molekulárnych analýz, napríklad skúmanie microRNA, transkriptomiky či proteomiky, ktoré možno použiť pri molekulárnom skúmaní EMB vzorky. Potenciál týchto metód môže v budúcnosti pomôcť pri lepšej diagnostike a terapii tohto ochorenia (39).

Liečba DKMP

Vo všeobecnosti sa liečebné postupy srdcového zlyhávania, vrátane DKMP, riadia podľa princípu „one fit to all“ a pravdepodobne sme dnes na hranici možností

a efektivity tohto prístupu. Tieto liečebné postupy sú zamerané na liečbu symptómov, prevenciu progresie ochorenia, náhlej kardiálnej smrti, prípadne tromboembolických komplikácií (40). Podrobný rozbor liečby SZ presahuje zámer tejto práce a v ostatnom čase sa o ňom široko diskutuje, preto sa mu v tomto článku nevenujeme. Zameriame sa na niektoré špecifiká, ktoré je potrebné zohľadniť u pacientov s DKMP.

Implantácia ICD v primárnej prevencii NKS by sa mala zvážiť u každého pacienta s neischemickou etiológiou SZ, vo funkčnej triede New York Heart Association (NYHA) II – III, s EFLK < 35 % napriek optimálnej farmakologickej liečbe, ktorá trvá najmenej tri mesiace (40). Pri rozhodovaní o indikácii implantácie ICD pri DKMP je potrebné zohľadniť aj ďalšie klinické, zobrazovacie a genetické faktory. Podľa najnovších odporúčaní ESC pre manažment komorových arytmií a prevenciu náhlej kardiálnej smrti by sa mala zvážiť implantácia ICD u pacientov s DKMP/HNDKMP, ktorí majú EFLK < 50 % a prítomné ≥ 2 rizikové faktory z nasledovných: synkopa, LGE na CMR, indukovateľná pretrvávajúca monomorfná komorová tachykardia pri elektrofyziológickom vyšetrení, patogénne mutácie v génoch LMNA, PLN, FLNC a RMB20 (41).

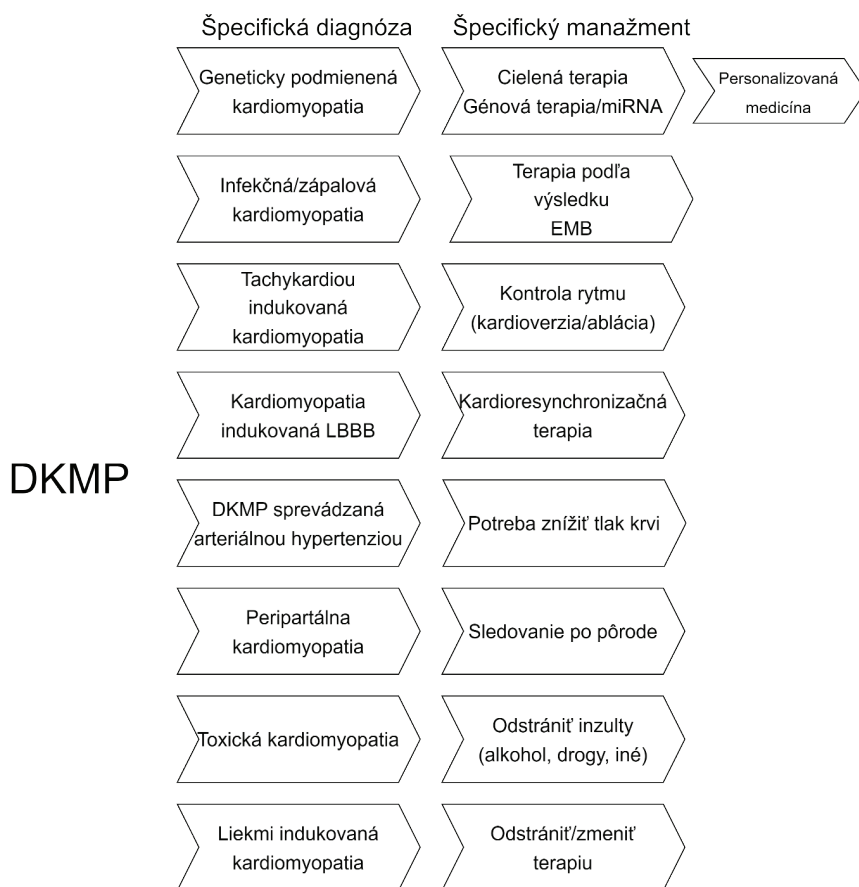
Pacienti so srdcovým zlyhávaním na podklade DKMP majú zvýšené riziko tromboembolických komplikácií (42), avšak dáta podporujúce plošnú antikoagulačnú liečbu pri DKMP bez anamnézy FP a intrakardiálnej trombózy nie sú jednoznačné (40).

V dôsledku komplexnej farmakologickej a nefarmakologickej liečby srdcového zlyhávania pozorujeme vo veľkom percente u pacientov zlepšenie EFLK. Otázkou možnosti prerušenia liečby u pacientov so zlepšenou EFLK sa zaoberala randomizovaná klinická štúdia TRED-HF (43). Výsledky tejto štúdie jednoznačne svedčia pre potrebu pokračovania v liečbe napriek zlepšeniu EFLK. V skupine pacientov s prerušenou liečbou sa do šiestich mesiacov pozoroval opätovný relaps ochorenia až v 40 % prípadov. Súhlasne s touto štúdiou odporúčajú pokračovanie v liečbe u pacientov

so srdcovým zlyhávaním so zlepšenou EFLK aj americké odporúčania pre manažment srdcového zlyhávania z roku 2022 (44).

Vzhľadom na budúcnosť cielenej liečby DKMP sa očakáva nástup techník genetického inžinierstva. Sľubne vyzerá editovanie genómu pomocou CRISPR/CAS 9 technológie. Klinické skúšanie tejto metódy prebieha pri transtyretínovej kardiomyopatii a Duchenovej muskulárnej dystrofii (45). Iné metodiky sa opierajú o selektívnu inhibíciu génov produkujúcich patologický proteín, čo by mohlo spomaliť progresiu DKMP (46).

Implementácia pokročilejšieho zobrazovania a genetiky do vyšetrenia pacientov s DKMP môže pomôcť v rozhodovaní o včasnej liečebnej intervencii u pacientov s vysokým rizikom náhlej kardiálnej smrti, v prípade prognosticky závažných nálezov (obrázok 6) (47).



Obrázok 6 Špecifická terapia a možné prognostické benefity odvodené z presnej diagnostiky dilatačnej kardiomyopatie. Upravené podľa (47)

DKMP – dilatačná kardiomyopatia, EMB – endomyokardiálna biopsia, LBBB – blokáda ľavého Tawarovho ramienka, miRNA – mikroribonukleová kyselina

Záver

Dilatačné kardiomyopatie sú heterogénnou skupinou ochorení s komplexnou etiopatogenézou, ktorých priebeh a liečba závisia od mnohých faktorov. Pokrok v medicíne umožnil lepšiu diagnostiku a manažment tohto závažného ochorenia. Zjednodušený prístup ku technikám sekvenovania vedie k širšiemu poznaniu genetického podkladu DKMP, ale aj k širšej dostupnosti výsledkov v klinickej praxi. V súčasnosti sú poznatky o tomto aspekte DKMP prínosom predovšetkým k včasnému odhaleniu choroby u pokrvných príbuzných pacienta, čo môže byť práve u malígnych genotypov život zachraňujúca informácia. Práve kombinácia nových poznatkov z genetiky a presnejších zobrazovacích metód bude viesť k aplikácii postupov, ktoré môžu priaznivejšie ovplyvniť prognózu pacientov a možno aj zvrátiť progresiu ochorenia. Ukazuje sa, že aspoň u časti pacientov s jasne definovaným mechanizmom DKMP bude liečba smerovať k regresii, prípadne až k úplnému vyliečeniu.

Grant: Práca nebola podporená žiadnym grantom.

Vyhlasenie: Autor práce vyhlasuje, že nemá žiadny konflikt záujmov.

Literatúra

- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies. *Circulation*. 2006;113:1807-1816.
- Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastakis A, Böhm M, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2016;37:1850-1858.
- Richardson P, McKenna RW, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93:841-842.
- Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *The Lancet*. 2017;390(10092):400-414.
- Ashley EA. Towards precision medicine. *Nature Reviews Genetics*. 2016;17:507-522.
- McNally EM, Golbus JR, Puckelwartz MJ. Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 2013;123:19-26.
- Bertz M, Wilmanns M, Rief M. The titin-telethonin complex is a directed, superstable molecular bond in the muscle Z-disk. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:13307-13310. doi: 10.1073/pnas.0902312106.
- Gerull B, Gramlich M, Atherton J, McNabb M, Trombitás K, Sasse-Klaassen S, et al. Mutations of TTN, encoding the giant muscle filament titin, cause familial dilated cardiomyopathy. *Nat Genet*. 2002;30:201-204.
- Jansweijer JA, Nieuwhof K, Russo F, Hoorntje ET, Jongbloed JDH, Lekanne Deprez RH, et al. Truncating titin mutations are associated with a mild and treatable form of dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail (Internet)*. 2017;19:512-521.
- Roberts AM, Ware JS, Herman DS, Schafer S, Baksi J, Bick AG, et al. Integrated allelic, transcriptional, and phenomic dissection of the cardiac effects of titin truncations in health and disease. *Sci Transl Med*. 2015;7:270ra6. doi: 10.1126/scitranslmed.3010134.
- Dalakas MC, Park KY, Semino-Mora C, Lee HS, Sivakumar K, Goldfarb LG, et al. Desmin Myopathy, a Skeletal Myopathy with Cardiomyopathy Caused by Mutations in the Desmin Gene. 2000;342:770-780. <https://doi.org/10.1056/NEJM200003163421104>
- Li D, Tapscoft T, Gonzalez O, Burch PE, Quiñones MA, Zoghbi WA, et al. Desmin Mutation Responsible for Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Circulation*. 1999;100:461-464.
- Arbustini E, Pasotti M, Pilotto A, Pellegrini C, Grasso M, Previtali S, et al. Desmin accumulation restrictive cardiomyopathy and atrioventricular block associated with desmin gene defects. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:477-483.
- Anselme F, Moubarak G, Savouré A, Godin B, Borz B, Drouin-Garraud V, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in lamin A/C mutation carriers with cardiac conduction disorders. *Heart Rhythm*. 2013;10:1492-1498.
- Reichart D, Magnussen C, Zeller T, Blankenberg S. Dilated cardiomyopathy: from epidemiologic to genetic phenotypes. *J Intern Med*. 2019;286:362-372.
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*. 2015;17:405-423.
- Fatkin D, Huttner IG, Kovacic JC, Seidman JG, Seidman CE. Precision Medicine in the Management of Dilated Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2921-2938.
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*. 2015;17:405-424.
- Cabrerizo M, Díaz-Cerio M, Muñoz-Almagro C, Rabella N, Tarragó D, Romero MP, et al. Molecular epidemiology of enterovirus and parechovirus infections according to patient age over a 4-year period in Spain. *J Med Virol*. 2017;89:435-442.
- Pauschinger M, Bowles NE, Fuentes-Garcia FJ, Pham V, Kühl U, Schwimmbeck PL, et al. Detection of Adenoviral Genome in

- the Myocardium of Adult Patients With Idiopathic Left Ventricular Dysfunction. *Circulation*. 1999;99:1348-1354.
21. Krejci J, Mlejnek D, Sochorova D, Nemec P. Inflammatory Cardiomyopathy: A Current View on the Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int* 2016;2016:4087632. doi: 10.1155/2016/4087632.
22. Manthey J, Imtiaz S, Neufeld M, Rylett M, Rehm J. Quantifying the global contribution of alcohol consumption to cardiomyopathy. *Popul Health Metr* 2017;15:20.
23. Rangel I, Amorim M, Gonçalves A, Sousa C, Bettencourt P, Maciel MJ. Toxic Dilated Cardiomyopathy: Recognizing a Potentially Reversible Disease. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102:e37.
24. Bellinger AM, Arteaga CL, Force T, Humphreys BD, Demetri GD, Druker BJ, et al. Cardio-Oncology. *Circulation*. 2015 Jan;125-155.
25. Chatterjee K, Zhang J, Honbo N, Karlner JS. Doxorubicin Cardiomyopathy. *Cardiology*. 2010;115:155-162.
26. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodríguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:2768-2801.
27. Sheppard R, Bedi M, Kubota T, Semigran MJ, Dec W, Holubkov R, et al. Myocardial Expression of Fas and Recovery of Left Ventricular Function in Patients With Recent-Onset Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1036-1042.
28. McNamara DM, Starling RC, Cooper LT, Boehmer JP, Mather PJ, Janosko KM, et al. Clinical and Demographic Predictors of Outcomes in Recent Onset Dilated Cardiomyopathy: Results of the IMAC (Intervention in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy)-2 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1112-1118.
29. Halliday BP, Gulati A, Ali A, Newsome S, Lota A, Tayal U, et al. Sex- and age-based differences in the natural history and outcome of dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1392-1400.
30. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Böhm M, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2016;37:1850-1858.
31. Lang RM, Badano LP, Victor MA, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28:1-39e14.
32. Schultheiss HP, Fairweather DL, Caforio ALP, Escher F, Hershberger RE, Lipshultz SE, et al. Dilated cardiomyopathy. *Nature Reviews Disease Primers* 2019;2:1-19.
33. Orphanou N, Papatheodorou E, Anastasakis A. Dilated cardiomyopathy in the era of precision medicine: latest concepts and developments. *Heart Failure Reviews* 2021;27:1173-1191.
34. Murtaza G, Virk HUH, Khalid M, Rahman Z, Sitwala P, Schoondyke J, et al. Role of Speckle Tracking Echocardiography in Dilated Cardiomyopathy: A Review. *Cureus*. 2017;9:e1372.
35. Mitropoulou P, Georgiopoulos G, Figliozzi S, Klettas D, Nicoli F, Masci PG. Multi-Modality Imaging in Dilated Cardiomyopathy: With a Focus on the Role of Cardiac Magnetic Resonance. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:97.
36. Verdonschot JAJ, Merken JJ, Brunner-La Rocca HP, Hazebroek MR, Eurlings CGMJ, Thijssen E, et al. Value of Speckle Tracking-Based Deformation Analysis in Screening Relatives of Patients With Asymptomatic Dilated Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:549-558.
37. Kuruvilla S, Adenaw N, Katwal AB, Lipinski MJ, Kramer CM, Salerno M. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance predicts adverse cardiovascular outcomes in nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:250-257.
38. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34:2636-2648.
39. Lassner D, Kühl U, Siegismund CS, Rohde M, Elezkurtaj S, Escher F, et al. Improved diagnosis of idiopathic giant cell myocarditis and cardiac sarcoidosis by myocardial gene expression profiling. *Eur Heart J*. 2014;35:2186-2195.
40. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-3726.
41. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2022;43:3997-4126.
42. Xu T, Huang Y, Liu Z, Bai Y, Ma Z, Cai X, et al. Heart Failure Is Associated with Increased Risk of Long-Term Venous Thromboembolism. *Korean Circ J*. 2021;51:766.
43. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khaliq Z, Gregson J, Newsome S, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet*. 2019;393(10166):61-73.
44. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145:E895-1032.
45. Musunuru K. CRISPR and cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res*. 2022;cvac048.
46. Wheeler FC, Tang H, Marks OA, Hadnott TN, Chu PL, Mao L, et al. Tnni3k Modifies Disease Progression in Murine Models of Cardiomyopathy. *PLoS Genet*. 2009;5:e1000647.
47. Sinagra G, Elliott PM, Merlo M. Dilated cardiomyopathy: so many cardiomyopathies! *Eur Heart J*. 2020;41:3784-3786.