

Restrictive cardiomyopathy – an overview according to the latest guidelines

Reštrikčná kardiomyopatia – prehľad vzhľadom na nové odporúčania

Zuzana Bujdošová

Fakultná nemocnica s poliklinikou J. A. Reimana, Prešov, Slovenská republika

Bujdosova Z. **Restrictive cardiomyopathy – an overview according to the latest guidelines.** Cardiology Lett. 2025;34(1):41–49

Abstract. Restrictive cardiomyopathy is still considered to be the least common form of cardiomyopathy in daily clinical practice. Various myocardial diseases are included, characterized by noncompliant, stiffened ventricular walls that resist diastolic filling, and leading to heart failure. In developed countries the most common etiology of restrictive cardiomyopathy is cardiac amyloidosis, cardiac sarcoidosis, cardiomyopathy developed in hemochromatosis, hypereosinophilia and radiation induced heart disease. Diagnosis of restrictive cardiomyopathy should include the patient's anamnesis, ecg and echocardiography, laboratory tests, and cardiac magnetic resonance imaging. Sometimes it is necessary to continue with invasive hemodynamic examination and endomyocardial biopsy. The speckle-tracking echocardiography method is important because of the specific patterns in some types of restrictive cardiomyopathy. Therapy in restrictive cardiomyopathy is divided into the therapy of cardiac failure and specific therapy, differing in etiology of the restrictive cardiomyopathy. Fig. 2, Tab. 3, Ref. 26, on-line full text (Free, PDF), www.cardiologyletters.sk

Key words: restrictive cardiomyopathy – cardiac amyloidosis – cardiac sarcoidosis – hemochromatosis – hypereosinophilia – echocardiography

Bujdošová Z. **Reštrikčná kardiomyopatia – prehľad vzhľadom na nové odporúčania.** Cardiology Lett. 2025;34(1):41–49

Abstrakt. Reštrikčná kardiomyopatia (RCM) sa stále považuje za najmenej častú kardiomyopatiu v klinickej praxi. Ide o skupinu rôznych ochorení myokardu, ktorých spoločným znakom sú non-kompliantné steny komory, ktoré svojou nepoddajnosťou bránia normálnemu diastolickému plneniu, čoho výsledkom je srdcové zlyhávanie. V rozvinutých krajinách sveta je najčastejším typom reštrikčnej kardiomyopatie kardiálna amyloidóza, kardiálna sarkoidóza, kardiomyopatia pri hemochromatóze, hypereozinofílii a post-radiačnom postihnutí. Diagnostika reštrikčnej kardiomyopatie má zahŕňať kvalitne pripravenú anamnézu pacienta, elektrokardiografické a echo-kardiografické vyšetrenie, laboratórne odbery a MRI vyšetrenie srdca. Niekedy je nevyhnutné

doplniť invazívne vyšetrenie hemodynamiky a endomyokardiálnu biopsiu. Do popredia vystupujú deformačné zobrazovacie vyšetrenia, vzhľadom na typický obraz pri niektorých typoch reštrikčnej kardiomyopatie. Liečba reštrikčnej kardiomyopatie zahŕňa jednak liečbu srdcového zlyhávania, jednak špecifickú liečbu v závislosti od etiológie ochorenia. Obr. 2, Tab. 3, Lit. 26, on-line full text (Free, PDF), www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: reštrikčná kardiomyopatia – kardiálna amyloidóza – kardiálna sarkoidóza – hemochromatóza – hypereozinofília – echokardiografia

Kardiomyopatia (KMP) je podľa posledných Odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti pre manažment kardiomyopatií definovaná ako „ochorenie myokardu, pri ktorom je srdcový sval štrukturálne a funkčne abnormálny, pri podmienke, že nie je prítomná koronárna artériová choroba, artériová hypertenzia, chlopňová chyba a vrodená vývojová chyba srdca dostatočná na to, aby spôsobila pozorovanú abnormalitu myokardu“. Reštrikčná kardiomyopatia (RCM) je definovaná reštrikčnou patofyziológiou ľavej a/alebo pravej komory za prítomnosti normálnych alebo redukovaných diastolických objemov (jednej alebo oboch komôr), normálnych alebo redukovaných systolických objemov, a normálnej hrúbky steny komôr (1). Ide o vzácne ochorenie charakterizované zvýšenou tuhosťou myokardu a závažnou diastolickou dysfunkciou nedilatovanej komory s jej zachovanou systolickou funkciou. Reštrikčná patofyziológia nemusí byť prítomná počas celého ochorenia, môže byť prítomná len v začiatočnom štádiu, s následným vývojom napríklad k hypokineticko-dilatačnej fáze. Naopak, pri niektorých ochoreniach je stupeň diastolickej dysfunkcie skutočne na úrovni reštrikčného plnenia až v pokročilých štádiách ochorenia a väčšina pacientov má na začiatku ochorenia len ľahšie stupne diastolickej dysfunkcie (2).

Tento článok je zhrnutím základných faktov o RCM, pričom v druhej časti článku som sa zamerala na najčastejšie typy RCM na Slovensku, s ktorými sa môžeme stretnúť.

Diagnostika

V klinickom obraze u pacientov s RCM dominujú známky a symptómy typické pre srdcové zlyhávanie so zachovanou ejekčnou frakciou komory. V diagnostike všetkých kardiomyopatií, nielen RCM, sa zdôrazňuje

multiparametrický prístup. Okrem dôsledného odberu anamnézy, fyzikálneho vyšetrenia, ktoré zahŕňa aj elektrokardiografické vyšetrenie (EKG), echokardiografické vyšetrenie (ECHOKG), magnetickú rezonanciu (MRI) srdca, laboratórne vyšetrenia, RTG hrudníka, u niektorých pacientov aj genetické a hemodynamické vyšetrenie. Ďalšie vyšetrenia sa dopĺňajú podľa predpokladanej etiológie ochorenia (1).

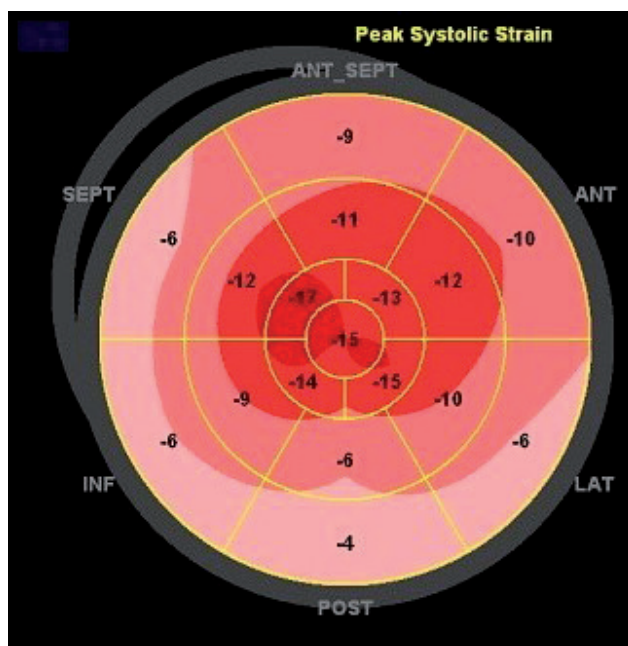
Pozitívna rodinná anamnéza RCM, história ožarovania v oblasti hrudníka, či typické extrakardiálne prejavy systémových ochorení u pacienta s klinickými prejavmi srdcového zlyhávania svedčia pre možnú prítomnosť RCM. Ďalej je to história užívania chemoterapie, prekonanie cievnej mozgovej príhody, ochorenie obličiek, syndróm bilaterálneho karpálneho tunela, prítomnosť parestézií/neuropatickej bolesti, stav po ruptúre šľachy bicepsu, anamnéza mnohopočetného myelómu alebo monoklonálnej gamapatie s nejasným významom (MGUS) (2, 3).

U pacienta s podozrením na RCM by sa v prvom kroku mali odobrať tieto základné laboratórne odbery: kreatínkináza, feritín, hladina železa v sére, krvný obraz, hepatálne a renálne parametre, sérový ACE (enzým konvertujúci angiotenzín), BNP (brain natriuretic peptide) a NT-proBNP, troponín, vyšetrenie proteinúrie, imunofixácia bielkovín v moči a sére, ľahké reťazce imunoglobulínov v sére (1).

Neinvazívne zobrazovacie vyšetrenia predstavujú základ diagnostiky a následného sledovania pacientov s RCM. RTG hrudníka môže demonštrovať zväčšenie srdcového tieňa, známky stázy v malom obehú či pleurálny výpotok. Dôležitý je nález hĺbovej lymfadenopatie či pľúcneho postihnutia, ktorý navodzuje podozrenie na prítomnosť sarkoidózy. Echokardiografia má kľúčovú úlohu v rozpoznaní RCM. Pomocou nej dokumentujeme typicky už spomínanú normálnu alebo zmenšenú veľkosť ľavej komory (ĽK), zachovanú systolickú funkciu ĽK, di-

latáciu oboch predsiení a diastolickú dysfunkciu. Stupeň diastolickej dysfunkcie sa môže počas vývoja ochorenia meniť, **pokročilé štádiá RCM** sú charakterizované prítomnosťou **typického obrazu reštriktívneho plnenia**: pomer $E/A > 2,5$, deceleračný čas (DTE) < 150 ms, izovolumický relaxačný čas (IVRT) < 50 ms, zníženie rýchlosti laterálnej a septálnej vlny $e'(3 - 4 \text{ cm/s})$, pomer $E/e' > 14$, významne dilatovaná ľavá predsieň (LP) (indexovaný objem LP $> 50 \text{ mL/m}^2$). Takýto pokročilý obraz reštriktívneho plnenia sa spája s najhoršou prognózou (4).

MRI srdca sa dostala na popredné miesto v diagnostike. Jej hlavný prínos tkvie v možnosti zobrazenia tkanivovej charakteristiky myokardu, predovšetkým pomocou neskorého sytienia kontrastnou látkou na podklade gadolína (late gadolinium enhancement – LGE) a T1/T2 váženého mapovania. K LGE dochádza v miestach expanzie intersticiálneho priestoru myokardu nahradzujúci sa fibrózou či patologickou infiltráciou. Niektoré špecifické etiológie RCM majú v MRI vyšetrení srdca typické tkanivové charakteristiky. Pre endomyokardiálnu fibrózu/hypereozinofiliu je typická čiastočná apikálna obliterácia LK alebo pravej komory (PK) + LGE na úrovni endokardu, pre amyloidózu srdca je typické difúzne subendokardiálne LGE oblasti s vysokými natívnymi hodnotami T1 mapovania (3). Kontrastné MRI vyšetrenie srdca sa odporúča u pacientov s KMP pri úvodnom zhodnotení, slúži na monitorovanie progresie ochorenia a terapeutickú odpoveď, taktiež ako nástroj pri stratifikácii rizika. V prípadoch familiárneho výskytu KMP by sa malo zväžiť MRI srdca u genotypovo pozitívnych/fenotypovo negatívnych členov rodiny s cieľom včasnej detekcie ochorenia (1). Rádionuklidové vyšetrenia majú podstatnú úlohu pri podozrení na kardiálne postihnutie pri amyloidóze a sarkoidóze. Speckle tracking echokardiografia je jednoduchá na použitie a vykazuje malú interindividuálnu odchýlku merania. Je užitočná napríklad pri amyloidóze myokardu (**obrázok 1**), kde je typický obraz "apical sparing" na "bull's eye" zobrazení (5). Hemodynamické vyšetrenie (kardiálna katetrizácia) je prínosné najmä v diferenciálnej diagnostike RCM a konstriktívnej perikarditídy. Zostáva zlatým štandardom, ak sú neinvazívne vyšetrenia nejednoznačné. Endomyokardiálna biopsia (EMB) môže potvrdiť diagnózu u pacientov so sarkoidózou, amyloidózou, hemochromatózou, u pacientov s podozrením na mitochondriálne ochorenia. Avšak štúdie naznačujú



Obrázok 1 „Apical sparing“ a GLS (zdroj: archív autora)
GLS – globálny longitudinálny strain

pomerne nízku diagnostickú úspešnosť EMB – len u 29 % pacientov s prejavmi srdcového zlyhávania s nevysvetliteľnou RCM.

Genetické testovanie sa stáva v prípade kardiomyopatií nevyhnutnosťou. V prípade familiárnych RCM ide zvyčajne o autozomálne dominantnú dedičnosť. Kľúčovým aspektom pozorovania bola koexistencia fenotypu RCM s génmi zodpovednými za HCM (hypertrofickú kardiomyopatiu), najmä patologické mutácie génov pre ťažký reťazec beta myozínu (MYH7) a troponínu I (TNNI3). Avšak všetky hlavné sarkomérové gény a ich mutácia môžu spôsobiť RCM. Najčastejšie sa uvádza **gén TNNI3**, ktorý je zodpovedný za tvorbu tenkého filamentu troponínu I (1, 6).

Liečba

Liečbu RCM možno rozdeliť do dvoch skupín: terapia ovplyvňujúca prejavy srdcového zlyhávania, arytmií a prevenciu tromboembolických príhod a špecifická liečba podľa etiológie. V liečbe srdcového zlyhávania sa využíva štandardná farmakoterapia zahŕňujúca podávanie diuretik, antagonistov aldosterónových receptorov. Podá-

vanie ACE-i, sartanov či sacubitril-valsartanu je častokrát limitované sklonom k hypotenzii, betablokátory sú pri RCM zle tolerované, pre užívanie gliflozínov nie sú žiadne dáta o ich prognostickom benefite u pacientov s RCM. V liečbe pokročilého srdcového zlyhávania je potrebné uvažovať aj o transplantácii srdca, podľa individuálneho posúdenia.

Klasifikácia RCM

Reštrikčné ochorenia srdca sa rozdeľujú do troch veľkých skupín (1):

1. skupina ochorení s dysfunkciou samotného myocytu (Andersonova-Fabryho choroba, hemochromatóza)
2. skupina zahŕňa ochorenia endomyokardu (hypereozinofília)
3. skupina zahŕňa ochorenia extracelulárnej kardiálnej matrix (kardiálna amyloidóza, kardiálna sarkoidóza, rádioterapiou indukovaná RCM)

Andersonova-Fabryho choroba

Andersonova-Fabryho choroba sa podľa najnovšieho rozdelenia reštrikčných ochorení srdca zaraďuje medzi ochorenia s dysfunkciou samotného myocytu, konkrétne ako podskupina lyzozomálnych ochorení. Ide o dedičné ochorenie viazané na X-chromozóm, spôsobené mutáciou génu kódujúceho lyzozomálny enzým alfa-galaktozidáza A (AGALA). Výsledkom mutácie je intracelulárna akumulácia neutrálnych glykosfingolipidov v lyzozómoch buniek rôznych tkanív a tým postihnutie ich funkcie.

Klinický obraz u mužov odpovedá multisystémovému postihnutiu, ktoré začína už v detstve. Objavujú sa akroparestézie, febrilné ataky, hypohidróza s intoleranciou tepla a gastrointestinálne problémy s hnačkami. Neskôr sa pridávajú závraty, poruchy sluchu, epileptické záchvaty, bolestivé postihnutia nosných kĺbov. Typické sú kožné prejavy (angiómy až angiokeratómy na koži trupu), postihnutie rohovky s depozitmi (cornea verticillata) a častým závažným postihnutím je nefropatia s proteinúriou a progresívnym renálnym zlyhaním. Endotelálna dysfunkcia môže viesť k vazospastickým prejavom – Raynaudov fenomén a koronárne vazospazmy, v štvrtom decéniu nie sú vzácne koronárne či mozgové príhody. Kardiálna

manifestácia je u všetkých mužov a u viac ako polovici žien, väčšina pacientov má príznaky v zmysle palpitácií, dýchavice, bolestí na hrudníku. Klinický priebeh u žien kopíruje klinický priebeh mužov, ale s oneskorením približne 10 rokov (7).

EKG je typický s nálezom poruchy vedenia vzruchu so skrátením PQ intervalu v začiatočných fázach ochorenia, až po kompletný átrioventrikulárny blok. Voltáž QRS komplexu nie je redukovaná (8). Echokardiograficky je prítomný obraz progresívnej koncentrickej hypertrofie, väčšinou bez obštrukcie výtokového traktu LK, v pokročilých prípadoch ochorenia je prítomná systolická dysfunkcia LK a v niektorých prípadoch aj stenčenie steny LK s aneuryzmatickou formáciou (9). Častá dilatácia aorty nie je závislá od zvýšeného krvného tlaku, je spojená s degeneratívnymi zmenami v stene aorty (intima media) v dôsledku excesívneho ukladania glykosfingolipidov. **Definitívnym** dôkazom ochorenia je dôkaz zníženej aktivity alfa-galaktozidázy v leukocytoch či v plazme a genetický dôkaz kauzálnej mutácie (u žien je diagnóza možná len genetickým dôkazom). Dostupná je substitučná enzýmová **liečba** – rekombinantou alfa-galaktozidázou alebo beta-galaktozidázou, existuje aj pegylovaná forma alfa-galaktozidázy u pacientov so zlou toleranciou alebo malou efektivitou enzýmovej substitučnej liečby (10). „Chaperone-therapy“ – migalstat – ako molekula viažuca sa na defektný enzým, zlepšujúca jeho reziduálnu aktivitu, je doteraz jediná liečba s dokumentovanou signifikantnou redukciou masy ľavej komory (11).

Hemochromatóza

Primárna alebo „hereditárna“ hemochromatóza (HH) je dedičné ochorenie, pri ktorom dochádza k zvýšenému vstrebávaniu železa z tráviaceho traktu a jeho ukladaniu v pečeni, pankrease, myokarde, koži, kĺboch a pohlavných žľazách. V sére je prítomná vysoká koncentrácia feritínu, väzbová kapacita pre železo v sére je znížená. Saturácia transferínu v plazme nad hodnotu 55 % a sérový feritín s hodnotou nad 200 ng/ml u žien (300 ng/ml u mužov) sú patognomické pre preťaženie železom (12). V roku 1996 bol objavený gén pre hemochromatózu – HFE gén a jeho majoritná patogénna mutácia C282Y (typ 1), dedičnosť HH je autozomálne recesívna. Diagnóza je väčšinou potvrdená dôkazom mutácie génu HFE alebo biopsiou pečene (13).

ECHOKG v prvotných štádiách myokardiálneho preťaženia železom poskytne obraz diastolickej dysfunkcie, v prípade chýbania včasnej chelatačnej liečby sa vyvinie u väčšiny pacientov dilatácia ĽK s redukovanou systolickou funkciou ĽK. U minoritnej časti pacientov s ťažkým preťažením železa sa vyvinie obraz RCM, pľúcnej hypertenzie, dilatácie PK a pravokomorovej dysfunkcie so zachovanou systolickou funkciou (4). **Metódou voľby** zistenia hemochromatózy myokardu je MR vyšetrenie srdca, ktoré rozpozná typickú charakteristiku tkaniva myokardu, vrátane kvantifikácie preťaženia myokardu železom. Najlepšia metodika je v tomto prípade hodnota T2* váženého času, typický v interventrikulárnom septe. Čím väčšie je preťaženie myokardu železom, tým kratší je T2* vážený čas. Základom **liečby** je opakovaná venepunkcia a chelatačná terapia. Venepunkcia nie je vhodná u pacientov s anémiou ani u pacientov s ťažkým srdcovým zlyháváním, kde je vhodnejšia liečba chelatačná. Chelatačná terapia desferioxamínom môže viesť k zabráneniu progresie kardiomyopatie. V pokročilom štádiu je ďalšou možnosťou až transplantácia srdca (12, 14).

Ochorenia endomyokardu

Ďalšou skupinou RCM sú ochorenia endomyokardu, kde sa treba zmieniť najmä o postihnutí endomyokardu pri hypereozinofilii. Hypereozinofília, definovaná ako absolútny počet eozinofilov $\geq 1,5 \times 10^9$, je extrémne zriedkavá. Hypereozinofilný syndróm je definovaný ako pretrvávajúca hypereozinofília s orgánovým poškodením v dôsledku hypereozinofílie, pri vylúčení inej príčiny poškodenia orgánu (15). **Príčiny** hypereozinofílie sú rôzne – idiopatický hypereozinofilný syndróm je definovaný ako vzostup eozinofilov bez zjavnej príčiny, sekundárna hypereozinofília vzniká na podklade autoimunitného ochorenia, parazitárnej infekcie alebo hematologickej malignity, najčastejšie Hodgkinov lymfóm. Loefflerova endokarditída je zriedkavé endomyokardiálne ochorenie vznikajúce v dôsledku hypereozinofílie. V súčasnosti prevláda názor, že degranulácia eozinofilov vedie k uvoľneniu faktorov stimulujúcich fibroblasty, čoho výsledkom je fibróza endokardu s prevažujúcim postihnutím hrotu, vtokovej časti komôr a závesného aparátu átrioventrikulárnych chlopní. **V klinickom obraze** dominujú teploty, strata hmotnosti, kašeľ a neskôr prejavy srdcového zlyhávania. Samotné kardiálne ochorenie má

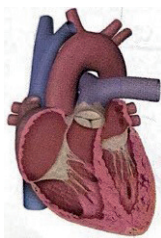
tri štádiá: 1. **akútne nekrotické štádium** (možný obraz eozinofilnej myokarditídy), 2. **trombotické štádium**, 3. **neskoré fibrotické štádium** (16). **Echokardiografický** obraz je s nálezom progresívneho zhrubnutia endomyokardu, obliteráciou hrotu jednej alebo oboch komôr echogénnym materiálom, často aj zavzatie zadného cípu mitrálnej chlopne, vrátane papilárnej dysfunkcie vedúce k mitrálnej regurgitácii. Prítomný je perikardiálny výpotok, ako aj typický obraz RCM s malými komorami a veľkými predsieňami. **Liečba** závisí od príčiny hypereozinofílie, zahŕňa kortikoidy, imunosupresívnu liečbu, chemoterapiu (inhibitor proteintyrozínkinázy – efektívna najmä u pacientov s dokázanou prítomnosťou onkogénnej mutácie FIP1L1- PDGFRFA) a symptomatickú liečbu srdcového zlyhávania. Pri pokročilých formách sa uvádza endokardiálna dekortikácia ako paliatívny zákrok a náhrada mitrálnej/trikuspidálnej chlopne. Všeobecne je ale prognóza u týchto pacientov nepriaznivá (17).

Poslednou skupinou RCM sú ochorenia extracelulárnej kardiálnej matrix, kde najbežnejšou etiologickou jednotkou je reštrikčné ochorenie myokardu v dôsledku amyloidózy a sarkoidózy.

Amyloidóza myokardu

Kardiálna amyloidóza (CA) je závažné a progresívne infiltratívne ochorenie, ktorého príčinou je ukladanie amyloidu v extracelulárnom priestore myokardu. Len deväť amyloidových proteínov sa akumuluje v myokarde. Niektoré formy (AApoAI, AApoAII, AApoAIV, A β 2M, AFib, AGel) sú veľmi vzácne, sekundárna CA v dôsledku chronického zápalu alebo infekčného ochorenia (AA) je teraz menej častá. V súčasnosti je viac ako 98 % diagnostikovanej CA v dôsledku ukladania fibrilárneho proteínu zloženého z ľahkých kappa a lambda reťazcov imunoglobulínov (produkovaných proliferujúcimi klonmi plazmatických buniek – AL), alebo ukladania abnormálneho transtyrektínu (transtyrektín amyloidóza – ATTR) (18).

Jestvujú dve rôzne formy transtyrektínovej amyloidózy – **dedičná varianta (ATTRv)** alebo **získaná forma (ATTRwt)**. Mutácia Val30Met (aktuálne nazvaná Val50Met) je najčastejšia TTR mutácia na svete (19). ATTRwt je charakterizovaná normálnou génovou sekvenciou transtyrektínu a stále nejasnou etiológiou ochorenia. Prevalencia ATTRwt CA stúpa s vekom, takmer všetci pacienti majú nad 60 rokov (20). V posledných odporúčaniach boli stanovené tzv. "red flags", kedy by

Tabuľka 1 Skríning srdcovej amyloidózy (modifikované podľa 1)

Hrúbka steny ľavej
komory ≥ 12 mm + ≥ 1 z

Srdcové zlyhávanie alebo aortálna stenóza vo veku nad 65 rokov
Hypotenzia alebo normotenzia u predtým hypertenzného pacienta
Autonómna dysfunkcia alebo periférna neuropatia
Proteinúria
Modriny na koži
Ruptúra šľachy bicepsu/syndróm bilaterálneho karpálneho tunela
Subendokardiálne/transmurálne LGE/zvýšený extracelulárny objem
Redukovaný GLS, zachovaný v oblasti apexu
Znížený pomer QRS voltáže k mase myokardu
Pseudo Q kmity na EKG/porucha AV prevodu
Možná rodinná anamnéza ATTR/známy mnohopočetný myelóm/MGUS
Chronicky zvýšené hodnoty troponínu

ATTR – transtyreťín amyloidóza, GLS – globálny longitudinálny strain, LGE – late gadolinium enhancement

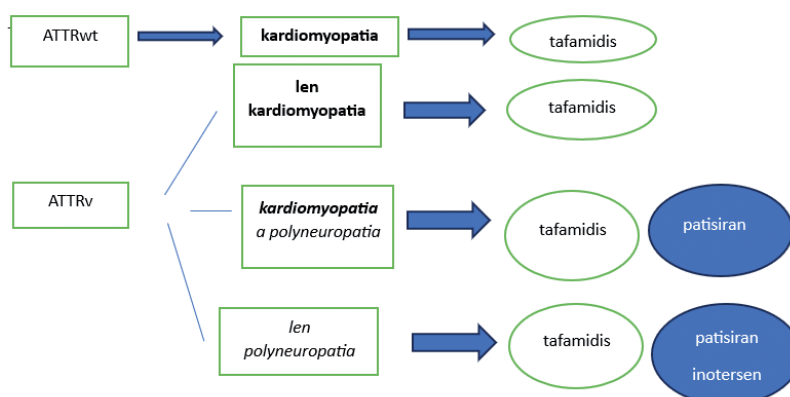
sme mali myslieť na diagnózu kardiálnej amyloidózy (tabuľka 1). Sú však **špecifické situácie**, pri ktorých by sa mala diagnóza CA stále zvažovať, ako mnohopočetný myelóm, MGUS, nefrotický syndróm, periférna neuropatia, chronické zápalové ochorenia (21). V diagnostike kardiálnej amyloidózy sa navrhujú invazívne aj neinvazívne diagnostické kritériá (tabuľka 2). Medzi invazívne diagnostické kritériá (platia pre všetky typy kardiálnej amyloidózy) patrí EMB (endomyokardiálna biopsia) pozitívna na prítomnosť amyloidu alebo extrakardiálna biopsia pozitívna na prítomnosť amyloidu a zároveň splnené echokardiografické, prípadne CMR kritériá. Medzi neinvazívne diagnostické kritériá (platné len pre ATTR kardiálnu amyloidózu) patrí 2. alebo 3. stupeň kardiálneho vychytávania na DPD scintigrafii a zároveň

neprítomnosť ľahkých reťazcov imunoglobulínov v sére, plus negatívna imunofixácia v sére a moči a zároveň splnené echokardiografické, prípadne CMR kritériá. Iba v prípade nejasných nálezov neinvazívnych metód sa indikuje EMB. Genetické poradenstvo a genetická analýza sú nevyhnutné u pacientov s potvrdenou ATTR CA, keďže rozoznanie hereditárnej a získanej formy ATTR nie je možné len na základe rodinnej anamnézy alebo klinických kritérií (19). Výhodná sa javí kombinácia globálneho longitudinálneho strainu (GLS) a tkanivového doppleru, ktorá môže prispieť k odlíšeniu iných príčin hypertrofie stien komory. Pri CA býva prítomný pri GLS obraz "apical sparing" na "bull's eye plot" (senzitivita 93 %, špecifická 82 %), kým pri iných príčinách hypertrofie steny komory (aortálna stenóza, hypertrofická

Tabuľka 2 Echokardiografické a CMR kritériá pre neinvazívnu a invazívnu diagnostiku kardiálnej amyloidózy (modifikované podľa 21)

Echokardiografia – nevysvetliteľné zhrubnutie steny LK ≥ 12 mm a zároveň bod 1 alebo 2	Kardiálna magnetická rezonancia – charakteristický nález (bod 1 a 2 musí byť prítomný)
1. Bod (aspoň dva z nasledujúcich): diastolická dysfunkcia 2 alebo vyššieho stupňa/ redukovaný TDI $s', e', a' (< 5$ cm/s)/ redukovaný GLS (absolútna hodnota < -15 %) 2. Multiparametrické echo skóre ≥ 8 bodov: a. RWT $> 0,6$ (3 body) b. pomer $E/e' > 11$ (1 bod) c. TAPSE ≤ 19 (2 body) d. GLS ≤ -13 % (1 bod) e. systolický longitudinálny strain, pomer hrot/báza $> 2,9$ (3 body)	1. Difúzne subendokardiálne alebo transmuralne LGE 2. Abnormálna kinetika gadolína 3. Extracelulárny objem $\geq 0,4$ % (nemusí byť prítomný, ale podporuje diagnózu)

CMR – kardiálna magnetická rezonancia, GLS – globálny longitudinálny strain, LGE – late gadolinium enhancement, LK – ľavá komora, RWT – relatívna hrúbka steny komory, TAPSE – amplitúda pohybu laterálneho trikuspidálneho anulu, TDI – tkanivová dopplerovská echokardiografia



Obrázok 2 Liečba ATTR (modifikované podľa 21)

ATTR – transtyreín amyloidóza, ATTRwt – získaná forma transtyreínovej amyloidózy, ATTRv – dedičná varianta transtyreínovej amyloidózy

kardiomyopatia) je redukovaný longitudinálny strain v miestach najväčšej hypertrofie.

Terapia CA zahŕňa terapiu a prevenciu komplikácií a zastavenie/spomalenie ukladania depozít amyloidu. V liečbe srdcového zlyhávania je na prvom mieste kombinácia slučkových diuretík a antagonistov mineralkortikoidových receptorov, ACE-i nie sú vhodné pre častý sklon k hypotenzii pacienta. Špecifická liečba AL-CA by mala prebiehať v špecializovaných centrách, zahŕňať spoluprácu hematológov a kardiológov. V prípade ATTRwt a ATTRv kardiálnej amyloidózy efektívna liečba redukuje produkciu mutovaného TTR alebo stabilizuje cirkulujúcu molekulu TTR, čím bráni jej rozpadu na amyloidové fragmenty. Medzi lieky **stabilizujúce** molekuly patrí tafamidis, ktorý by mal byť liekom voľby u pacientov s ATTR kardiálnou amyloidózou. V súčasnosti je jediným liekom, ktorého morbiditná a mortalitná účinnosť bola potvrdená aj v randomizovaných štúdiách u pacientov s ATTRwt a ATTRv kardiomyopatiou. Tzv. genetické tlmivé – **genetic silencers**, ako napríklad patisiran, inotersen, možno zvážiť u pacientov s ATTRv kardiálnou amyloidózou, kde sa predpisujú kvôli symptomatickým neurologickým prejavom ochorenia (**obrázok 2**). Sú

dôkazy, že genetické tlmivé majú pozitívny efekt aj pri CA. Bolo evidované zmiernenie redukovaného GLS, hypertrofie ĽK a hodnôt NT-proBNP (22).

Kardiálna sarkoidóza

Kardiálna sarkoidóza (CS) predstavuje prototyp nefamiliárneho/negenetického inflamatórneho ochorenia s reštrikčnou hemodynamikou. CS postihuje približne 25 % chorých so systémovou sarkoidózou, symptómy sa prejavujú len u 5 % chorých. Jej prevalencia stúpa, klinika CS je rozmanitá a závisí od lokalizácie, rozsahu postihnutia myokardu, aktivity granulomatózneho zápalu. Pacienti môžu byť úplne asymptomatickí, alebo u nich nachádzame atriálne arytmie, komorové arytmie (vrátane náhlej srdcovej smrti, častejšie u mužov a typicky v chronickom štádiu ochorenia), rôzne stupne átrioventrikulárneho bloku (typicky v akútnom štádiu), alebo sú v popredí prejavy srdcového zlyhávania, ktoré horšie reaguje na konvenčnú liečbu (23). Diagnostika CS je vzhľadom na nešpecifické a rôznorodé prejavy zložitá. Základom je kombinácia multimodálnych zobrazovacích vyšetrení s multidisciplinárnym prístupom (**tabuľka 3**). Dôležité je poznamenať, že v prípade CS musia byť vylú-

Tabuľka 3 Varovné príznaky kardiálnej sarkoidózy (modifikované podľa 24)

“Red flags” kardiálnej sarkoidózy

1. Nevysvetliteľný AV blok vyššieho stupňa u pacientov < 60 rokov
2. Nevysvetliteľné komorové arytmie
3. Echokardiografický nález – redukovaná systolická funkcia ĽK, aneurizma steny komory alebo stenčenie bazálnej časti komorového septa v neprítomnosti koronárnej choroby srdca/v neprítomnosti iného vysvetlenia

ĽK – ľavá komora

čené iné príčiny kardiomyopatie. Diagnostický prístup by mal zahŕňať detailnú anamnézu, fyzikálne vyšetrenie, EKG a ECHOKG zobrazenie. V ďalšom kroku je prínosné najmä MR vyšetrenie srdca v kombinácii s PET CT (pozitronová emisná tomografia a počítačová tomografia) (24). Laboratórne markery majú nízku senzitivitu na diagnostiku izolovanej CS (pozitivita solubilného ACE v 15 %, lyzozým v 44 %, zvýšená kalcúria v 38 %). **Echokardiografia** je metódou voľby pri CS, pričom častý je obraz dilatačnej KMP. Za vysoko suspektný obraz kardiálnej sarkoidózy sa považuje prítomnosť aneuryzmy pravej komory alebo stenčenie bazálnej časti komorového septa (6).

MRI srdca sa odporúča v diferenciálnej diagnostike, kde T2 vážené obrazy a typický obraz subepikardiálneho a midmyokardiálneho LGE v oblasti bazálneho septa, so zasahovaním do oblasti inferolaterálnej steny a priľahlých oblastí PK sú typické pre kardiálnu sarkoidózu. Endokardiálne oblasti bývajú nepostihnuté, ale patologický MR obraz pre kardiálnu sarkoidózu neexistuje. MR vyšetrenie pri CS má viac prognostickú informáciu, pacienti so významným LGE majú vyššie riziko náhlej srdcovej smrti, a vyššie riziko neúspešnej odpovede na liečbu kortikosteroidmi. **Nukleárne zobrazovacie techniky** majú byť komplementárnym vyšetrením k MRI srdca, ich prínosom je zistenie aktivity ochorenia, takisto majú byť doplnené u pacientov pri vysokom podozrení na CS, ak je MR srdca negatívne. Najmä 18F- FDG-PET CT (18-fluorodeoxyglukózová PET CT), kde hlavným znakom kardiálnej sarkoidózy je prítomnosť multifokálneho vychytávania FDG, najmä ak je spojené s pokojovými perfúznymi defektami alebo v spojení s extrakardiálnym zápalom. Jestvuje všeobecne akceptovaný názor, že pacienti majú vysoko pravdepodobnú CS, ak obe vyšetrenia (PET CT a MRI srdca) sú totožné s nálezom typickým pre kardiálnu sarkoidózu a pacient má typickú klinickú manifestáciu CS (6). V súčasnosti sú široko akceptované dva algoritmy na diagnostiku kardiálnej sarkoidózy (Heart Rhythm Society, Japanese Circulation Society).

Liečba by sa mala začať u pacientov s **definitívnou diagnózou** (t. j. histologická detekcia nekazeózných granulómov, bez inej alternatívnej diagnózy) a vysoko pravdepodobnou diagnózou kardiálnej sarkoidózy. **Vysoko pravdepodobná CS** vyžaduje splnenie všetkých štyroch kritérií: potvrdená diagnóza extrakardiálnej sarkoidózy, klinické nálezy konzistentné s kardiálnou sarkoidózou, nálezy zobrazovacích metód (MR/ FDG-PET) konzistentné

s kardiálnou sarkoidózou, vylúčenie iných príčin (23). **Prvolíniová liečba** je liečba kortikosteroidmi, **druholíniová liečba** zahŕňa imunosupresíva, ak napriek tejto liečbe je na kontrolnom FDG-PET prebiehajúci zápal, pridáva sa liečba **tretej línie** – TNF α (infliximab, adalimumab) pri prísnej kontrole echokardiografickým vyšetrením (24).

Kardiálna toxicita radiačnej terapie

Rádioterapiou indukovaná RCM je súčasťou skupiny ochorení srdca indukovaných rádioterapiou (RIHD): kardiomyopatie, perikarditídy, koronárna choroba srdca, chlopňové chyby, abnormality prevodového systému. Vo všeobecnosti nadväzuje na predchádzajúce vysoké dávky ožiarovania hrudníka (> 60 Gy). Môže sa objaviť aj po nižších dávkach žiarenia, ak je v kombinácii s podávaným antracyklínom. Medzi najčastejšie ochorenia spájané s rádioterapiou indukovanou RCM patria lymfómy a karcinóm prsnej žľazy, u ostatných ochorení liečených ožarovaním hrudníka presné dáta nie sú k dispozícii, vzhľadom na horšie prežívanie pacientov (25). Symptómy pacienta sa objavujú v priemere viac ako 10 rokov po rádioterapii. RCM vzniká v tomto prípade ako dôsledok difúznej myokardiálnej fibrózy. Predpokladá sa, že na mechanizme poškodenia sa uplatňuje zápalová reakcia, cytokíny, oxidačný stres a najmä endoteliálna dysfunkcia vyúsťujúca do zúženia kapilár, redukcie toku krvi do myocytov a nakoniec smrti myocytu (26). Echokardiografické zobrazenie je s typickým obrazom RCM. V súčasnosti neexistuje žiadna efektívna liečba, len prevencia v zmysle vyvarovania sa preexpozície. Ako možná prevencia všeobecne pri RIHD sa udáva použitie statínov a ACE-i (25).

Záver

Reštriktívna KMP je vzácna skupina KMP. Zahŕňa skupinu rôznych ochorení so širokým etiologickým spektrom, ktorých výskyt môže byť familiárny, ale aj sporadický. RCM by sme mali zvažovať jednako u pacientov so znakmi a symptómami typickými pre pacientov so srdcovým zlyhávaním so zachovanou ejekčnou frakciou LK a u pacientov s tzv. „varovnými príznakmi“. V popredí diagnostiky pacientov s RCM sa zdôrazňuje multiparametrický prístup, do popredia sa dostáva aj

genetické vyšetrenie pri niektorých typoch RCM a nukleárne vyšetrenia. Všetky vyšetrovacie metodiky by mali byť komplementárne. Ako už bolo uvedené, najdôležitejšie a potrebné je zvažovať diagnózu RCM, lebo práve včasná diagnostika a následne včasná liečba „na mieru“ danému pacientovi má najlepšie výsledky.

Literatúra

- Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023;44: 3503-3626, doi: 10.1093/eurheartj/ehad194.
- Vojáček J, Kettner J, Dušek J. *Klinická kardiologie*. Piate vydanie. Praha: Maxdorf s.r.o.; 2022:1323.
- Táborský M, Kautzner J, Linhart A, Hatala R, Goncalvesová E, Hlívák P, et al. *Kardiologie I*. Praha: Mladá fronta a.s.; 2018:712.
- Habib G, Bucciarelli-Ducci Ch, Caforio LPA, Cardim N, Charron P, Cosyns B, et al. Multimodality Imaging in Restrictive Cardiomyopathies: An EACVI expert consensus document in collaboration with the "Working Group on myocardial and pericardial diseases" of the European Society of Cardiology Endorsed by The Indian Academy of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18:1090-1121, doi: 10.1093/ehjci/jex034.
- Goliash G, Blinder T. *Echofacts*. Wien: Karin Dreher; 2014:252.
- Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of Restrictive and Infiltrative Cardiomyopathies: Part 1 of a 2-Part Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1130-1148, doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.016.
- Pieroni M, Moon J, Arbustini E, Barriales-Villa RB, Campo-reale A, Vujkovic AC, et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:922-936, doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.024.
- Yim J, Yau O, Yeung DF, Tsang TSM. Fabry Cardiomyopathy: Current Practice and Future Directions. *Cells*. 2021;10:1532, doi: 10.3390/cells10061532.
- Linhart A, Arad M, Elliott PM. Diagnosis and Management of Cardiac Manifestations in Anderson Fabry Disease and Glycogen Storage Diseases. In: *ESC myocardial and pericardial work group*. [online]. 2020;22:1076-1096 [cit.2024-06-09]. Dostupné na: <https://www.escardio.org/static/file/Es-cardio/Subspecialty/Working%20Groups/Myocardial%20and%20Pericardial%20Diseases/y.%20Documents/Booklet-WG-Diseases-Fabry&Glycogen.pdf>.
- Germain DP, Linhart A. Pegunigalsidase alfa: a novel, pegylated recombinant alpha - galactosidase enzyme for the treatment of Fabry disease. *Front Genet*. 2024;15:1395287, doi: 10.3389/fgene.2024.1395287.
- Behl C. Breaking BAG: The Co-Chaperone BAG3 in Health and Disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2016;37:672-688, doi: 10.1016/j.tips.2016.04.007.
- Aronow WS. Management of cardiac hemochromatosis. *Arch Med Sci*. 2018;14:560-568, doi: 10.5114/aoms.2017.68729.
- Kremastinos DT, Farmakis D. Iron overload cardiomyopathy in clinical practice. *Circulation*. 2011;124:2253-2263, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.050773.
- Cheong B, Huber S, Muthupillai R, Flamm DS. Evaluation of myocardial iron overload by T2* cardiovascular magnetic resonance imaging. *Texas Heart Institute Journal*. 2005;32:448-449, PMID: 16392242.
- Klion AD. Approach to the patient with suspected hypereosinophilic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022;2022:47-54, doi: 10.1182/hematology.2022000367.
- Brener MI, Ravalli S. Left ventricular Cavity Obliteration From eosinophilic myocarditis in a Patient With Classic Hodgkin Lymphoma. *JACC Case Rep*. 2020;2:210-215, doi: 10.1016/j.jaccas.2019.10.046.
- Benezet-Mazuecos J, De La Fuente A, Marcos-Alberca P, Farre J. Loeffler endocarditis: what have we learned? *Am J Hematol*. 2007;82:861-862. Doi: 10.1002/ajh.20957.
- Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva JM, Sekijima Y, et al. Amyloid nomenclature recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2018;25:215-219, doi: 10.1080/13506129.2018.1549825.
- Papathanasiou M, Carpinteiro A, Rischpler C, Hagenacker T, Ras-saf T, Luedike P. Diagnosing cardiac amyloidosis in every-day practice: A practical guide for the cardiologist. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;28:100519, doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100519.
- Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola I-L, Sulkava R, Hardy J, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Ann Med*. 2008;40:232-239, doi: 10.1080/07853890701842988.
- Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, 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;42:1554-1568, doi: 10.1093/eurheartj/ehab072.
- Maurer MS, Fontana M, Berk JL, Gustafsson F, Simoes M, Grogan M, et al. Primary Results from APOLLO-B, A Phase 3 Study of Patisiran in Patients with Transthyretin-Mediated Amyloidosis with Cardiomyopathy. *J CARD FAIL*. 2023;389:1553-1565, doi: org/10.1016/j.cardfail.2022.10.013.
- Cheng RK, Kittleleson MM, Beavers CJ, Birnie DH, Blankstein R, Bravo PE, et al. Diagnosis and Management of Cardiac Sarcoidosis: A Scientific Statement From the American Heart Association Diagnosis and Management of Cardiac Sarcoidosis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2024;149:1197-1216, doi: org/10.1161/CIR.000000000000012.
- Rojulpote C, Bhattaru A, Jean C, Adams SL, Patel V, Vidula MK, et al. Effect of immunosuppressive therapy and biopsy status in monitoring therapy response in suspected cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15:1944-1955, doi: 10.1016/j.jcmg.2022.05.015.
- Wang H, Wei J, Zheng Q, Meng L, Xin Y, Yin X, et al. Radiation-induced heart disease: a review of classification, mechanism and prevention. *Int J Biol Sci*. 2019;15 2128-2138, doi: 10.7150/ijbs.35460.
- Belzile-Dugas E, Eisenberg MJ. Radiation-Induced Cardiovascular Disease: Review of an Underrecognized Pathology. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e021686. Doi: 10.1161/JAHA.121.021686.