

# Transthyretinová kardiomyopatie – významná příčina srdečního selhání s novými možnostmi diagnostiky a léčby

MUDr. Miloš Kubánek, Ph.D.<sup>1</sup>, MUDr. Marie Buncová, CSc.<sup>2</sup>, doc. MUDr. Eva Honsová, Ph.D.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

<sup>2</sup>Oddělení izotopových metod, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

<sup>3</sup>Oddělení transplantační patologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Kardiomyopatie způsobená transthyretinovou amyloidózou (ATTR-CM) se v podmínkách České republiky vyskytuje převážně jako získané onemocnění (tzv. senilní forma). Postihuje nejčastěji muže ve věku nad 70 let a vede k srdečnímu selhání se zachovalou ejekční frakcí (HFPEF), které může být provázeno fibrilací síní a atrioventrikulárními blokádami. Mezi nekardiální manifestace patří syndrom karpálních tunelů a periferní neuropatie. ATTR-CM lze nejčastěji zachytit mezi pacienty s HFPEF a výrazně ztlustělou stěnou levé komory, která kontrastuje s absencí voltážových kritérií hypertrofie v EKG. Při echokardiografii suspekci na srdeční amyloidózu vzbuzují také porucha longitudinální kontrakce levé komory, granulární struktura myokardu, přítomnost perikardiálního výpotku a dále ztlustění volné stěny pravé komory a síňového septa. Od jiných příčin hypertrofie levé komory lze ATTR-CM s vysokou senzitivitou a specificitou odlišit pomocí scintigrafie s <sup>99m</sup>TcDPD. Nezbytnou součástí diagnostického procesu je vyloučení monoklonální gamapatie pomocí vyšetření volných řetězců kappa a lambda v séru a imuno elektroforézy séra a moči. Recentně byly publikovány příznivé výsledky studie ATTR-ACT se stabilizátorem transthyretinu tafamidisem, které prokázaly snížení mortality a morbiditu pacientů s ATTR-CM v léčené skupině. Na Klinice kardiologie IKEM jsme vytvořili specializovanou ambulanci, kam je možné nemocné s podezřením na srdeční amyloidózu referovat k další diagnostice a léčbě.

**Klíčová slova:** transthyretinová kardiomyopatie, diagnostika, léčba, tafamidis.

## Transthyretin cardiomyopathy – an important cause of heart failure with novel opportunities of diagnostics and treatment

Cardiomyopathy due to transthyretin amyloidosis (ATTR-CM) is caused among Czech inhabitants mainly by wild-type (senile) form. ATTR-CM affects most often elderly males aged above 70 years and leads to heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF), which may be associated also with atrial fibrillation and conduction disease. Carpal tunnel syndrome and peripheral neuropathy belong to the most important extracardiac symptoms. ATTR-CM occurs most frequently among HFPEF patients with pronounced thickening of left ventricular walls, which contrasts with the absence of voltage criteria of left ventricular hypertrophy in ECG. Other echocardiographic findings raising suspicion of cardiac amyloidosis are impaired left ventricular longitudinal contraction, sparkling myocardial structure, presence of pericardial effusion, and thickening of right ventricular free wall and of interatrial septum. ATTR-CM can be differentiated from other causes of left ventricular hypertrophy using <sup>99m</sup>TcDPD scintigraphy with a high sensitivity and specificity. An essential step of the diagnostic process represents exclusion of monoclonal gammopathy with free light chain assay and immunoelectrophoresis of serum and urine. Recently encouraging results of ATTR-ACT study have been published. This study assessed transthyretin stabiliser tafamidis, which demonstrated significant reduction of mortality and morbidity in the active arm. Therefore, we have created in our institution a dedicated out-patient program where can be referred patients with suspected cardiac amyloidosis for diagnostics and treatment.

**Key words:** transthyretin cardiomyopathy, heart failure, diagnostics, treatment, tafamidis.

## Úvod

Amyloidóza je způsobena změnou konformace původně solubilních proteinů s následnou depozicí amyloidových fibril v intersticiu tkání. Dostupnost neinvazivních diagnostických metod a nových léčebných postupů u kardiomyopatie způsobené transthyretinovou amyloidózou (ATTR-CM) vedou k zvýšenému zájmu kliniků o tuto jednotku. Ukazuje se, že transthyretinová amyloidóza není tak vzácné onemocnění, za jaké bylo považováno. Klinicky manifestní srdeční amyloidóza je způsobena buď depozicí lehkých řetězců imunoglobulinů při monoklonální gamopatii (typ AL) nebo depozicí transthyretinu (typ TTR) (1–3). V podmínkách České republiky diagnostikujeme ATTR-CM nejčastěji u mužů starších 70 let bez detekovatelné mutace genu pro transthyretin, tato forma onemocnění se označuje jako wild-type neboli senilní transthyretinová amyloidóza. Vzácně je v našem regionu transthyretinová amyloidóza podmíněna geneticky, kdy je možno prokázat patogenní mutaci transthyretinu. Tento typ ATTR-CM se manifestuje časněji a může být provázen závažnou senzomotorickou a/nebo vegetativní polyneuropatií (1–3). Oba hlavní typy srdeční amyloidózy (AL a transthyretinová) se liší také prognózou. Typ AL srdeční amyloidózy musí být časně diagnostikován a léčen, neboť přežívání pacientů bez léčby se pohybuje kolem 4–6 měsíců (1). Medián přežívání u neléčené senilní ATTR-CM je 46 měsíců (4). Nicméně i zde je vzhledem k výrazné funkční limitaci a nově dostupné specifické léčbě onemocnění vhodná co nejrychlejší diagnostika a specializovaná péče.

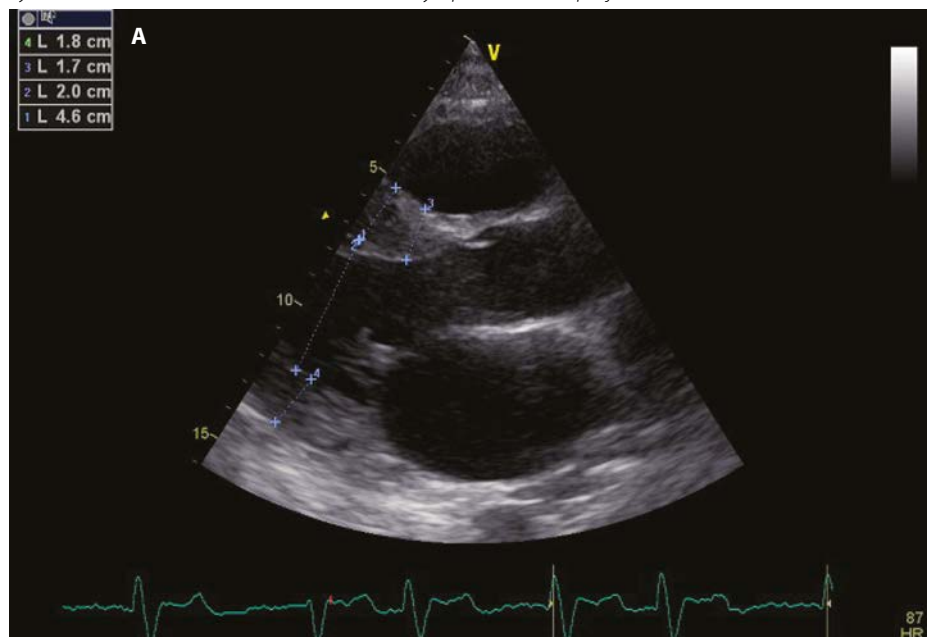
## Klinické projevy

V klinickém obraze senilní TTR amyloidózy dominují projevy srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí (HFPEF) a ztlustěním stěn srdečních komor, dále je častý výskyt fibrilace síní, atrioventrikulárních a raménkových bloků (1–3, 5). Srdeční selhání má převážně pravostranné projevy. Z extrakardiálních příznaků na ATTR-CM upozorňuje přítomnost makroglosie, syndrom karpálních tunelů, senzomotorická nebo vegetativní polyneuropatie, hluchota, méně často ruptura distální šlachy bicepsu na dominantní paži (1–3, 5).

## EKG a echokardiografie

V EKG je u pacientů s ATTR-CM nejčastěji přítomna fibrilace síní a obraz jizvy na přední stěně,

**Obr. 1. A.** Echokardiografický náález u pacienta s biopsicky ověřenou transthyretinovou amyloidózou – výrazné koncentrické ztlustění stěn levé komory z parasternální projekce na dlouhou osu

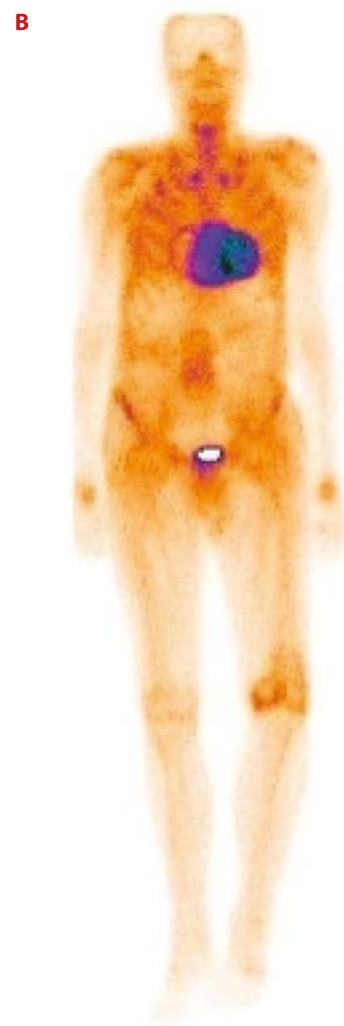


dalšími nálezy může být přítomnost raménkové blokády a prodloužený PQ intervalem. Nízká voltáž QRS komplexů se vyskytuje méně často, než je tomu v případech AL amyloidózy (1–3, 5). Při echokardiografii je korelátem srdeční amyloidózy výrazné, nejčastěji koncentrické, ztlustění stěny levé komory (Obrázek 1 A) se zachovalou ejekční frakcí a poruchou longitudinální systolické funkce vyjádřenou hlavně v bazálních segmentech (5, 6). Výraznější snížení longitudinální funkce v bazálních segmentech oproti apikálním lze precizně zobrazit pomocí echokardiografické techniky speckel tracking. Suspekci na srdeční amyloidózu vzbuzují také granulární echostruktura myokardu, přítomnost perikardiálního výpotku a dále ztlustění volné stěny pravé komory a síňového septa (5, 6). Výše uvedené nálezy na EKG a echokardiografii u ATTR-CM jsou typické, ale nejsou k zastížení ve všech případech (5). U hraničního echokardiografického nálezu lze někdy indikovat magnetickou rezonanci srdce, kde je relativně specifickým nálezem pro srdeční amyloidózu přítomnost cirkulárního subendokardiálního nebo difuzního pozdního syčení gadoliniem v myokardu levé a někdy i pravé komory. Nicméně senzitivita magnetické rezonance je zvláště v počátečních stádiích ATTR-CM nedostatečná (7, 8).

## Scintigrafické metody a magnetická rezonance srdce

Při klinickém podezření na ATTR-CM je po echokardiografii většinou dalším krokem

**Obr. 1. B.** Celotělová scintigrafie s 99m-DPD ukazuje výraznou akumulaci izotopu srdci, jež významně převyšuje akumulaci ve skeletu



provedení scintigrafie. Od jiných příčin ztlustění stěn levé komory lze ATTR-CM s vysokou senzitivitou a specifitou odlišit pomocí celotělové scintigrafie s preparáty pro kostní scintigrafii, které jsou vychytávány v postiženém myokardu (Obrázek 1 B). Největší zkušenosti jsou s použitím  $^{99m}\text{Tc}$ -3,3-difosfonom-1,2-propanodikarboxylové kyseliny (DPD). Již v roce 2005 byly publikovány první práce s tímto preparátem, které prokázaly schopnost DPD scintigrafie odlišit od sebe ATTR-CM od srdeční AL amyloidózy, kde vychytávání DPD nebylo přítomné nebo jen relativně slabé (9). DPD scintigrafie se většinou hodnotí pomocí semikvantitativní Peruginiho škály, pro ATTR-CM je diagnostický stupeň 2–4. V pozdějších publikacích byla prokázána v rozsáhlejších souborech vysoká senzitivita DPD scintigrafie v diagnostice ATTR-CM blížící se k 100 %, byla však zjištěna falešná pozitivita DPD scintigrafie až v 14 % případů s amyloidózou srdce AL (10, 11). Z toho vyplývá postavení DPD scintigrafie v současných doporučeních.

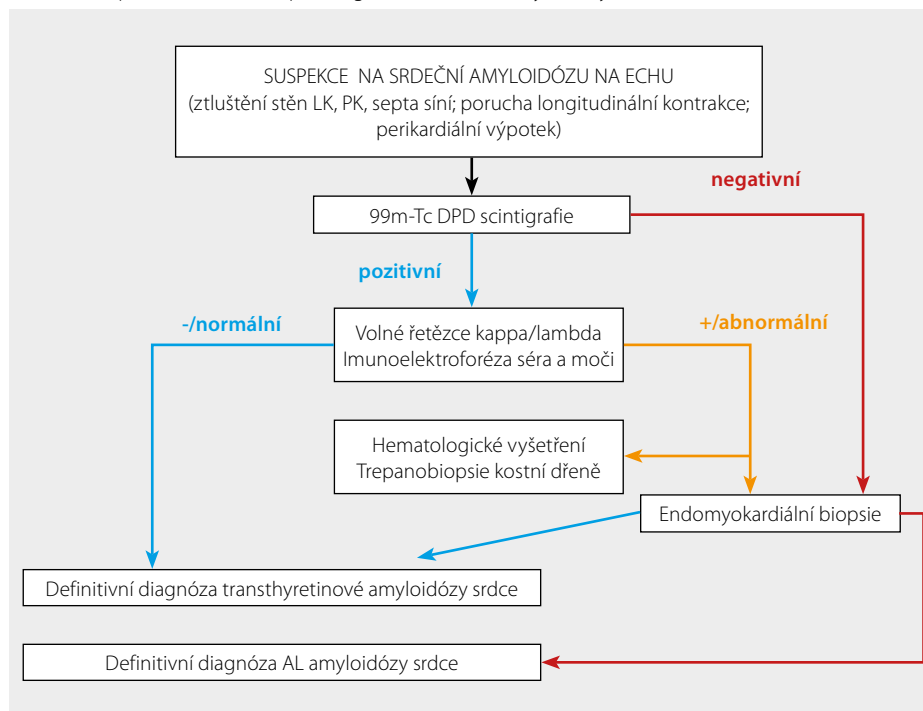
## Doporučení pro diagnostiku srdeční amyloidózy

Obrázek 2 ukazuje současné doporučení pro diagnostiku srdečních amyloidóz (12, 13). Při podezření na srdeční amyloidózu je vhodné provést DPD scintigrafii. K vyloučení AL amyloidózy je třeba vyšetřit přítomnost volných kappa a lambda řetězců pomocí Free light chain assay (FLC) a dále imunoelktroforézu séra a moči k vyloučení paraproteinu. K potvrzení diagnózy ATTR-CM stačí vyloučit monoklonální gamapatii a prokázat intenzivním myokardiálním vychytáváním izotopu DPD při scintigrafii. V této situaci není třeba provádět biopsii srdečního svalu (12, 13). Při negativním nebo hraničním výsledku DPD scintigrafie, nebo nejasném nálezu při FLC nebo imunofixaci je nutné biotické ověření typu srdeční amyloidózy pomocí endomyokardiální biopsie. Ostatní biotické metody jsou méně přesné. Diagnostika srdeční amyloidózy tak patří do specializovaného centra se zkušeností s endomyokardiální biopsií.

## Prevalence

V minulosti byla ATTR-CM považována za vzácné onemocnění. Neinvazivní diagnostika ATTR-CM pomocí DPD scintigrafie umožnila

**Obr. 2.** Doporučené schéma pro diagnostiku srdeční amyloidózy (12, 13)



skrining tohoto onemocnění mezi nejrůznějšími skupinami kardiologických pacientů a ukázala prevalenci ATTR-CM v řádu procent v rizikových skupinách. Na vztah mezi ATTR-CM a HFPEF poukázala autopská studie v roce 2014 (14). Transthyretinová amyloidóza byla histologicky potvrzena výrazně častěji při autopsii u pacientů s HFPEF než v kontrolní skupině (17 % ze 108 autopsií u pacientů s HFPEF vs. 5 % v kontrolní skupině) (14). Když byla pomocí DPD scintigrafie vyšetřena kohorta nemocných s HFPEF starších 60 let s tloušťkou septa komor  $\geq 12$  mm, byla dokumentována prevalence ATTR-CM 13 %. Vyšší hladiny NT-proBNP (6376 vs. 3173 pg/ml) u scintigraficky pozitivních pacientů s HFPEF ukazovaly na větší tíži srdečního selhání (15). Mezi pacienty podstupujícími chirurgickou a katetrizační náhradu aortální chlopně (TAVI) pro degenerativní aortální stenózu byla scintigrafie pozitivní u 6 % nemocných ve věku na 65 let v první skupině (16) a až v 16 % u pacientů podstupující TAVI (17). Při retrospektivním zhodnocení kostních scintigramů u pacientů ve věku  $\geq 75$  let bez předchozího podezření na TTR amyloidózu byla zjištěna prevalence myokardiálního vychytávání u 3,9 % mužů a 0,8 % žen. Prevalence rostla s věkem, dosahovala 13,9 % u mužů  $\geq 85$  let (2,7 % u žen). I po adjustaci na věk a pohlaví bylo spojeno myokardiální vychytávání radiofarmaka se zvýšeným rizi-

kem hospitalizací pro srdeční selhání (29 % vs. 14 %;  $p = 0,034$ ) (18). S transthyretinovou amyloidózou je tedy třeba u starších nemocných počítat.

## Pokroky v léčbě ATTR-CM

V září 2018 byly publikovány výsledky studie ATTR-ACT (The Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy Clinical Trial). V této randomizované multicentrické studii bylo poprvé v historii prokázáno příznivé terapeutické ovlivnění ATTR-CM. Léčba tafamidisem vedla ve srovnání s placebem k významnému snížení mortality a morbidit (19). V experimentu tafamidis stabilizuje strukturu tetramerů cirkulujícího transthyretinu, a zpomaluje tak tvorbu amyloidových fibril z monomerů proteinu a jejich ukládání do tkání. Ve zmíněné studii bylo randomizováno 441 pacientů s ATTR-CM v poměru 2 : 1 : 2 k 80 mg tafamidisu, 20 mg tafamidisu, nebo placebo po dobu 30 měsíců. Primárním cílovým ukazatelem byla mortalita ze všech příčin následovaná hospitalizacemi z kardiovaskulárních příčin. Bylo prokázáno snížení celkové mortality mezi pacienty léčenými tafamidisem oproti pacientům na placebo (78 z 264 [29,5%] vs. 76 z 177 [42,9%]; HR, 0,70; 95% CI, 0,51–0,96) ( $P < 0,001$ ). Tafamidis vedl také ke snížení výskytu kardiovaskulárních hospitalizací o 32 % (relativní riziko 0,68, 0,48 ročně vs. 0,70 ročně; 95% CI, 0,56–0,81). Ve 30 měsících bylo

podávání tafamidisu spojeno s menším zhoršením ujitě vzdálenosti při 6 minutovém testu a menšímu zhoršení kvality života hodnocené pomocí dotazníku KCCQ-OS. Byla tak prokázána snížení poklesu funkční kapacity a kvality života při podávání tafamidisu (19).

## Závěr

Senilní forma transthyretinové amyloidózy není v podmínkách České republiky vzácné onemocnění. Je závažnou příčinou srdečního

selhání mezi pacienty s HFPEF, která je léčebně ovlivnitelná. Tuto diagnózu je třeba zvažovat hlavně při echokardiografickém nálezů ztlustění stěn levé komory u starších nemocných, zvláště pokud je doprovázeno HFPEF, fibrilací síní nebo atrioventrikulární blokádou. Na našem pracovišti máme k dispozici všechny diagnostické postupy potřebné k ověření diagnózy transthyretinové amyloidózy a nově také dostupnou léčbu tafamidisem. V České republice je totiž tafamidis v indikaci léčby ATTR-CM nově dostupný v rámci

open-label extenze studie ATTR-ACT v centrech, která se na studii podílela. Pacienty s podezřením na toto onemocnění je k nám možno referovat.

*Podporováno výzkumným záměrem  
Ministerstva zdravotnictví České republiky  
pro rozvoj výzkumné organizace 00023001  
(IKEM, Praha, ČR) – institucionální podpora  
a dále grantem AZV-MZ 15-27682 A.  
Všechna práva vyhrazena.*

## LITERATURA

1. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation* 2005; 112(13): 2047–2060.
2. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Dec 1; 66(21): 2451–2466.
3. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med*. 2018; 28(1): 10–21.
4. Connors LH, Sam F, Skinner M, et al. Heart Failure Resulting From Age-Related Cardiac Amyloid Disease Associated With Wild-Type Transthyretin: A Prospective, Observational Cohort Study. *Circulation*. 2016; 133(3): 282–290.
5. González-López E, Gagliardi C, Dominguez F, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J*. 2017; 38(24): 1895–1904.
6. Pagourelas ED, Mirea O, Duchenne J, et al. Echo Parameters for Differential Diagnosis in Cardiac Amyloidosis: A Head-to-Head Comparison of Deformation and Nondeformation Parameters. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017; 10(3): e005588.
7. Perugini E, Rapezzi C, Piva T, et al. Non-invasive evaluation of the myocardial substrate of cardiac amyloidosis by gadolinium cardiac magnetic resonance. *Heart*. 2006; 92(3): 343–349.
8. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, et al. Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(4): 466–477.
9. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3'-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(6): 1076–1084.
10. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, et al. Role of (99m) Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011; 4(6): 659–670.
11. Kristen AV, Scherer K, Buss S, et al. Noninvasive risk stratification of patients with transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014; 7(5): 502–510.
12. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016; 133(24): 2404–2412.
13. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(12): 1323–1341.
14. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2014; 2(2): 113–122.
15. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015; 36(38): 2585–2594.
16. Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, et al. Occult Transthyretin Cardiac Amyloid in Severe Calcific Aortic Stenosis: Prevalence and Prognosis in Patients Undergoing Surgical Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016; 9(8).
17. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 2017; 38(38): 2879–2887.
18. Mohamed-Salem L, Santos-Mateo JJ, Sanchez-Serna J, et al. Prevalence of wild type ATTR assessed as myocardial uptake in bone scan in the elderly population. *Int J Cardiol*. 2018; 270: 192–196.
19. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018; 379(11): 1007–1016.