



1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA  
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE

# Restriktivní kardiomyopatie: *diagnóza*

Tomáš Paleček

II. interní klinika- klinika kardiologie a angiologie

Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy



# Definice restriktivní kardiomyopatie

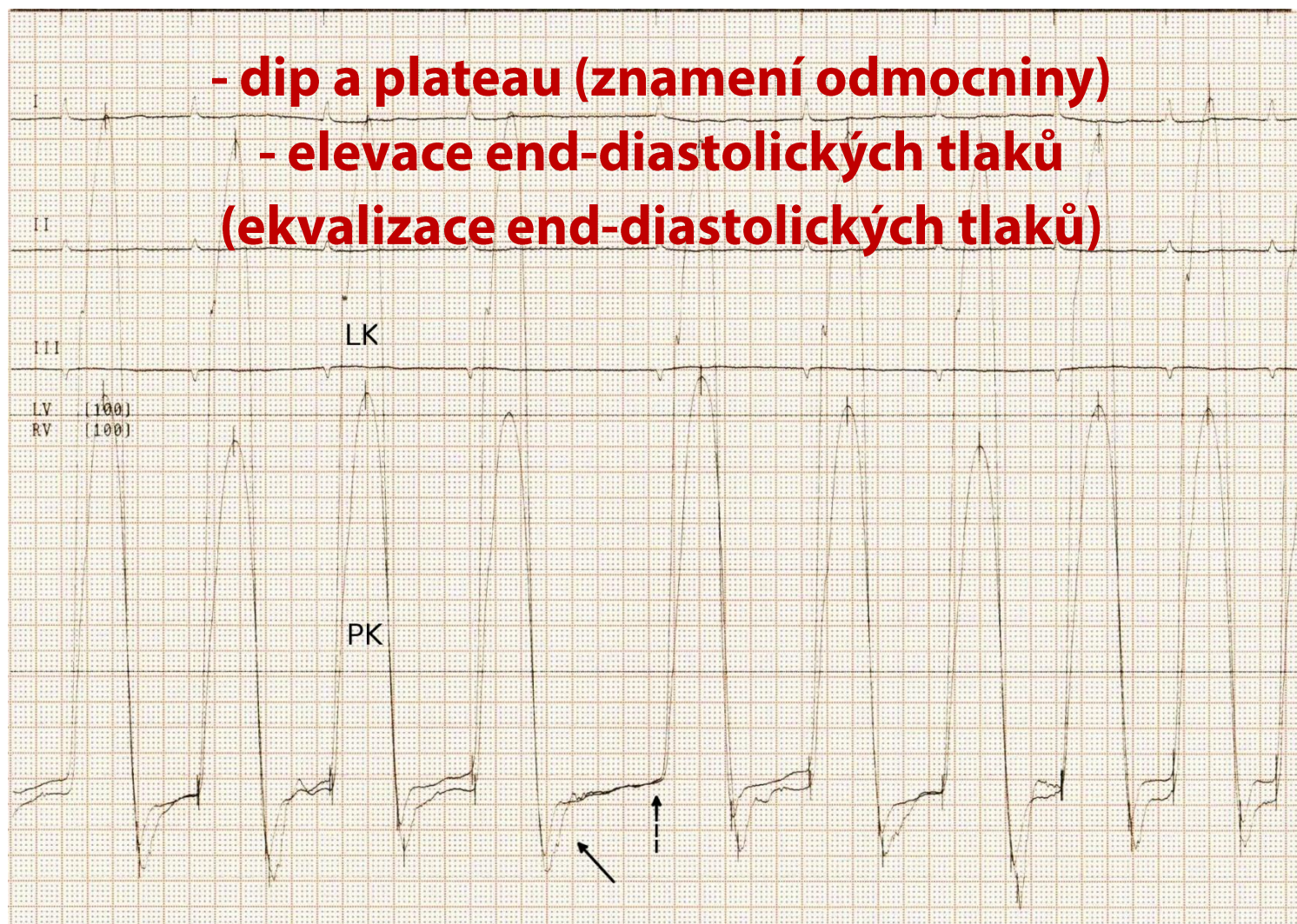
= **restriktivní porucha diastolické funkce levé a/nebo pravé komory, kdy diastolické i systolické komorové objemy jsou normální nebo snižené**

systolická funkce komory vyjádřená **EF je obvykle zachována**, ale kontraktilita je prakticky vždy snížena

teoreticky by měla by být přítomna i normální tloušťka stěny postižené komory (☹)

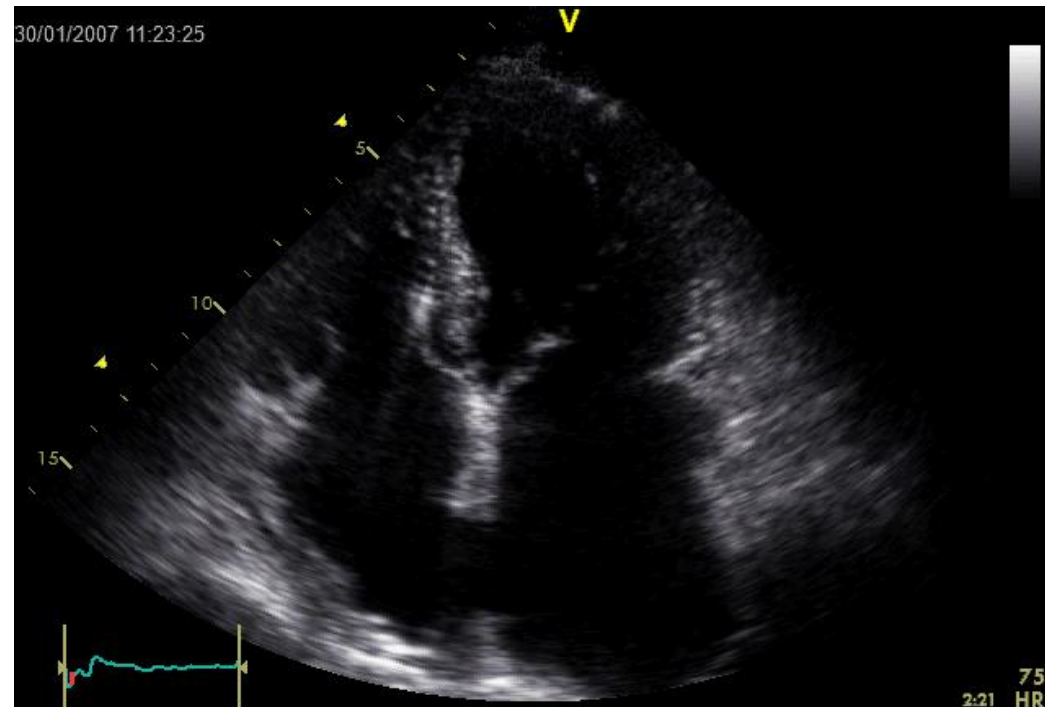
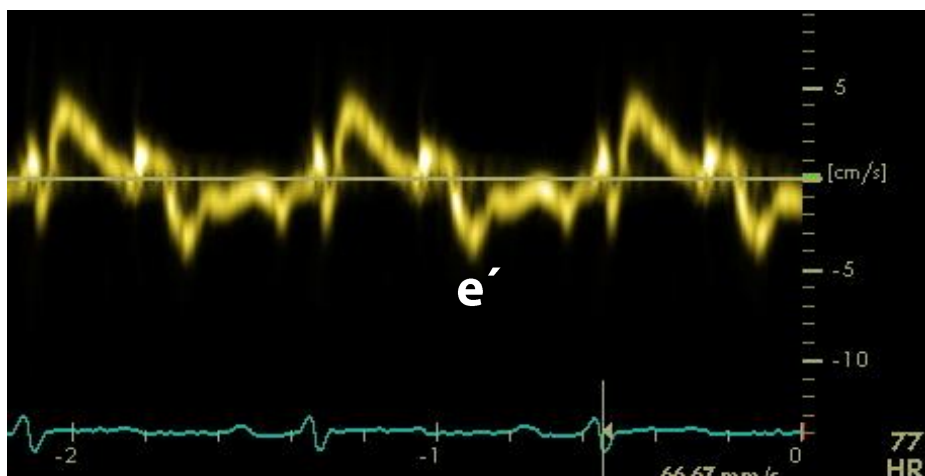
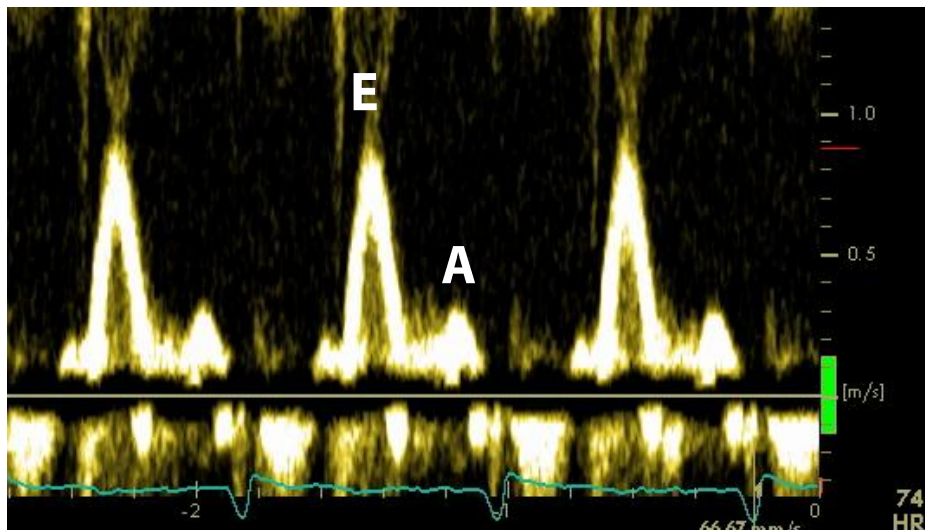


# Restriktivní hemodynamika





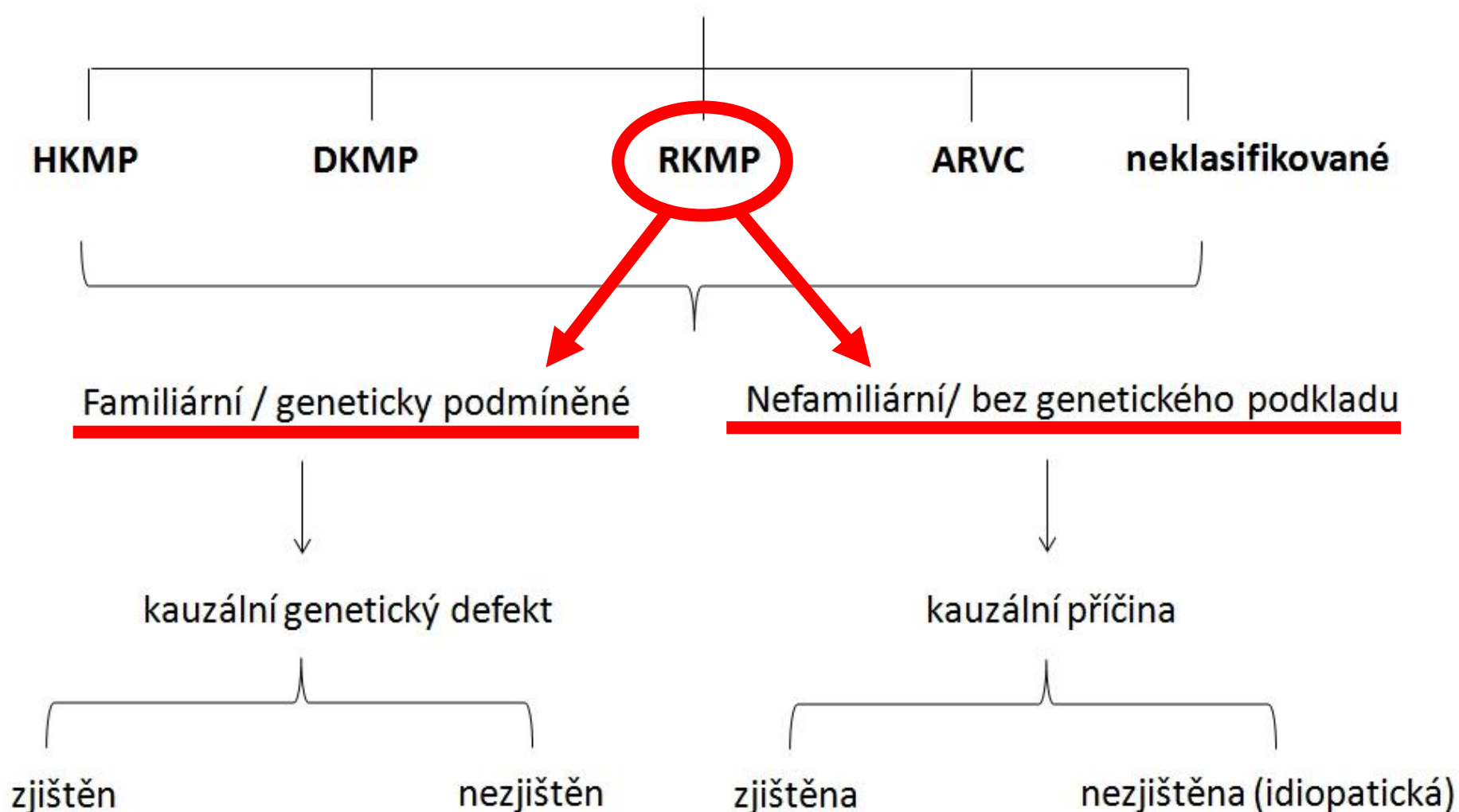
# Echokardiografie: hemodynamika i morfologie



**echokg**  
**= primární diagnostická metoda**  
**nutný multimodální přístup !**



# Etiologie restriktivní kardiomyopatie





# Etiologie restriktivní kardiomyopatie

## ➤ patologie myokardu

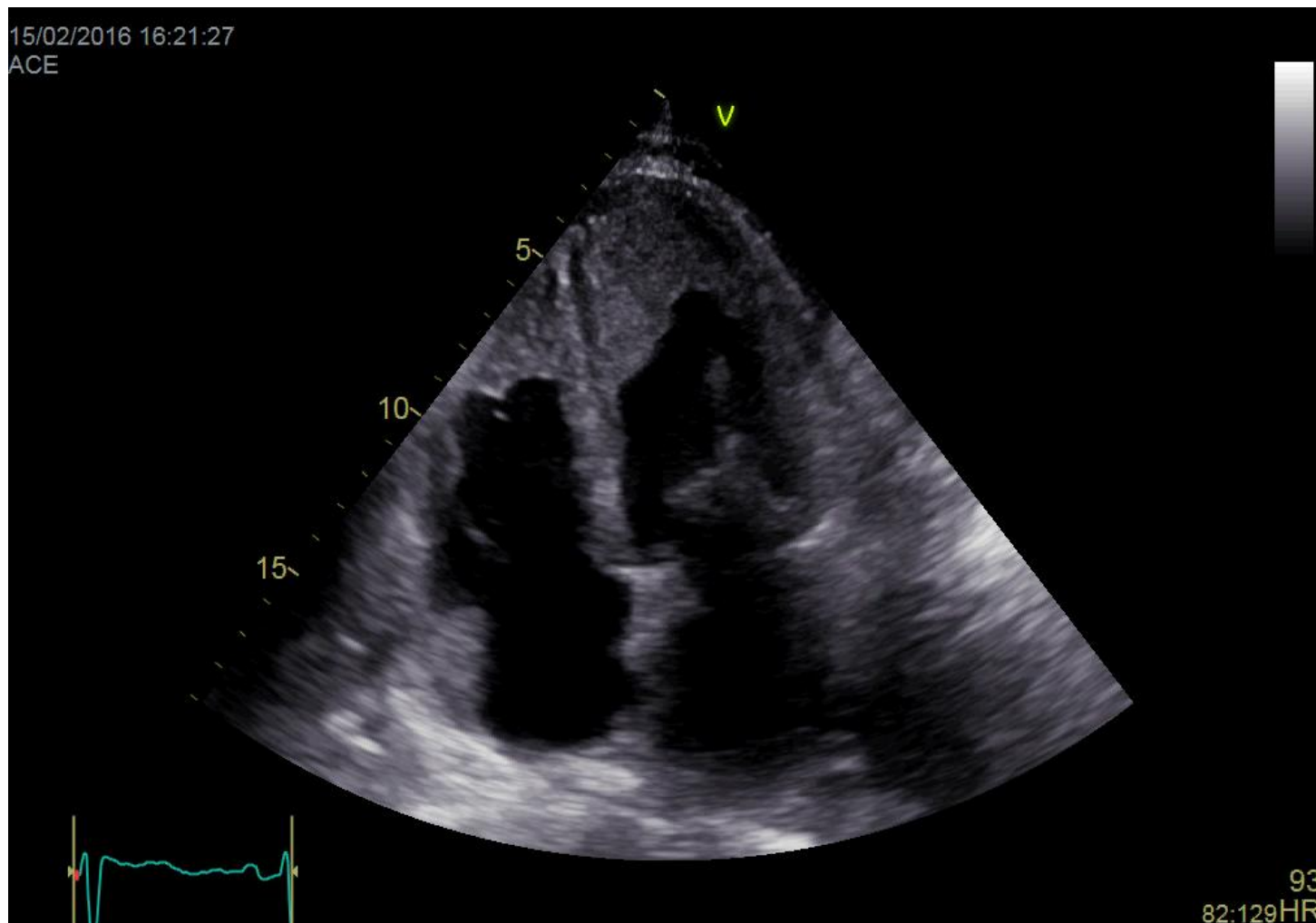
- fibróza: idiopatická či familiární RKMP, postradiační postižení, sklerodermie
- extracelulární infiltrace: amyloidóza
- intracelulární střádání metabolitů: glykogenózy, hemochromatóza

## ➤ patologie endokardu

- fibróza + trombóza: endomyokardiální onemocnění s (HES) / bez hypereozinofilie (EMF)

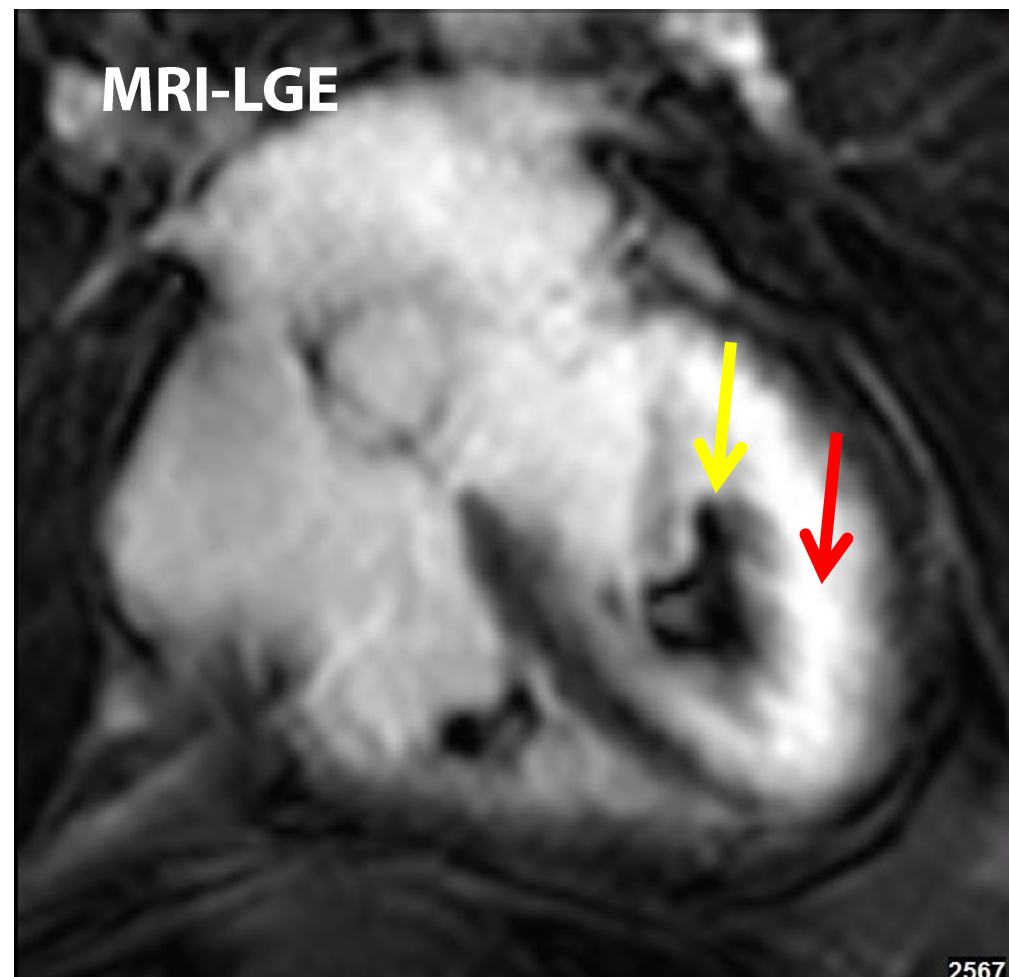
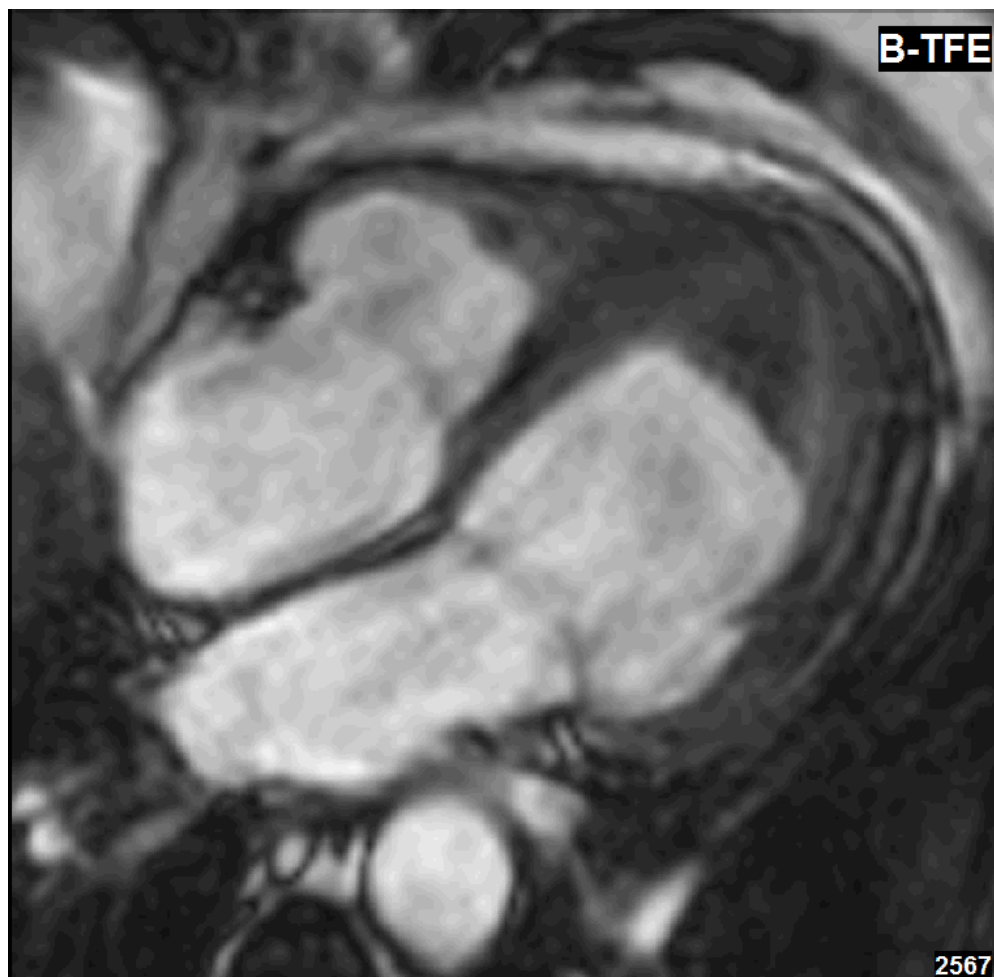


# Hypereozinofilní syndrom: echokardiografie





# Hypereozinofilní syndrom: MRI







# Restriktivní kardiomyopatie v důsledku patologie myokardu

fibróza / extracelulární infiltrace / intracelulární střádání

## Tloušťka stěny levé komory

### zesílená stěna

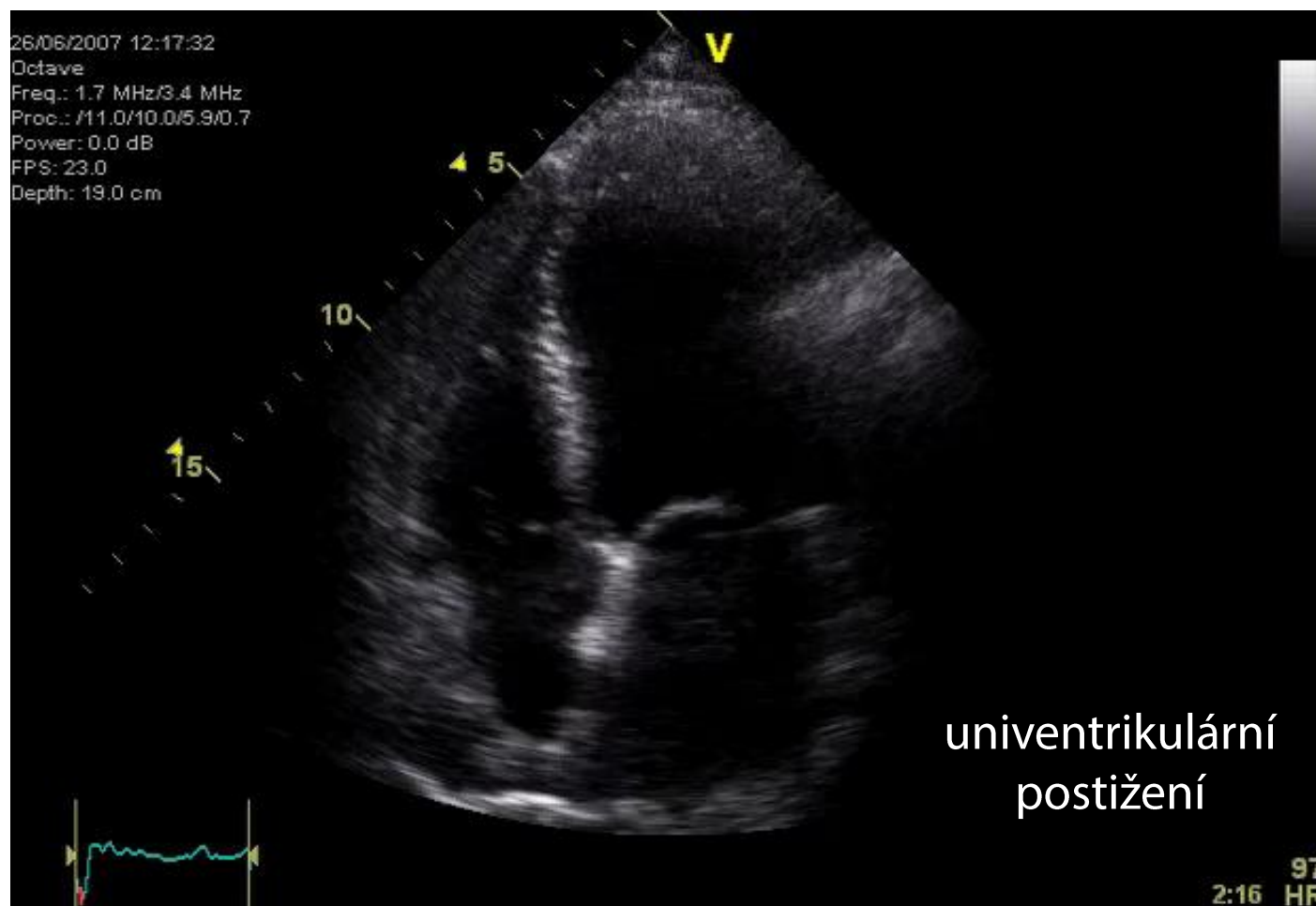
amyloidóza  
glykogenózy

### bez zesílení stěny

idiopatická  
geneticky podmíněná (familiární)  
postradiační (resp. kardiotoxická)  
přetížení železem (hemochromatóza)  
sklerodermie



# RKMP bez zesílení stěny LK: v důsledku postradiačního poškození





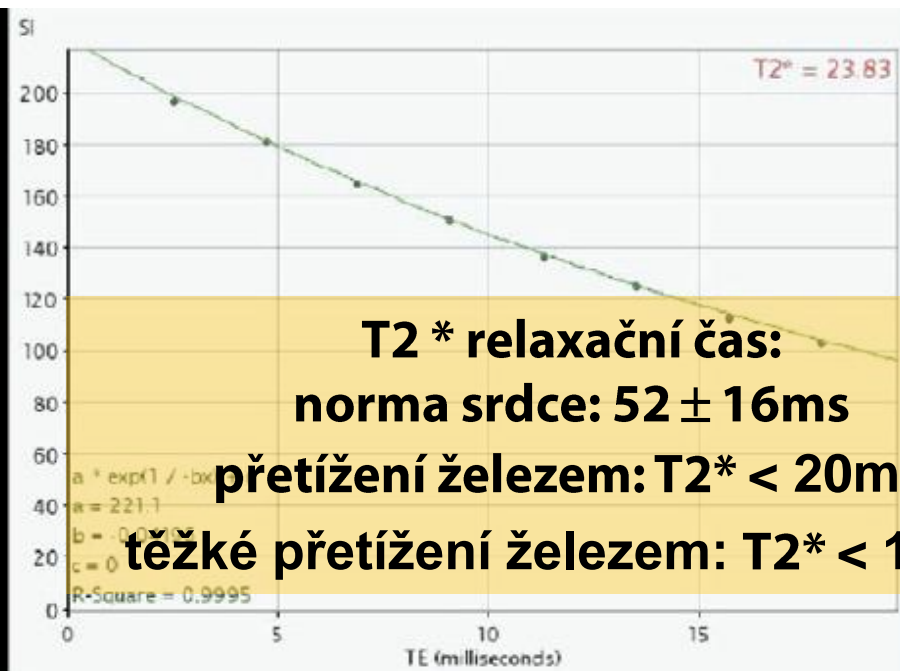
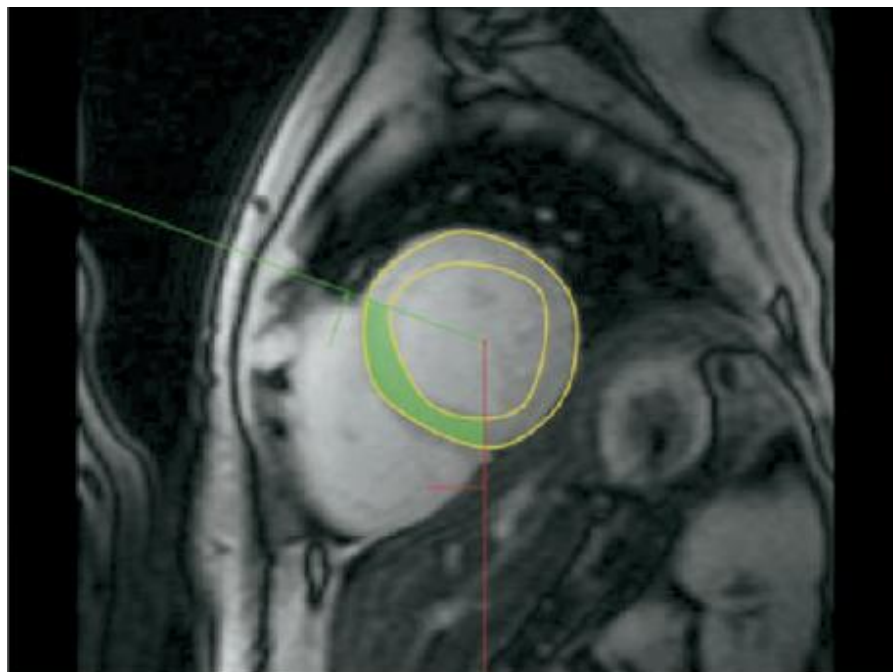
# RKMP bez zesílení stěny: přetížení železem

primární: hereditární hemochromatóza

sekundární: vrozené či získané anémie vyžadující pravidelné transfuze

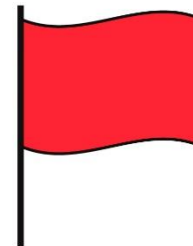
konvenční laboratorní diagnostika: sérový ferritin a saturace transferinu

**MRI s T2\* sekvencí: časná diagnostika srdečního postižení**





# „Red flags“ restriktivní kardiomyopatie s normální silou stěny LK



- EKG: AV blokáda *desminopatie*

- laboratoř: CK *desminopatie*

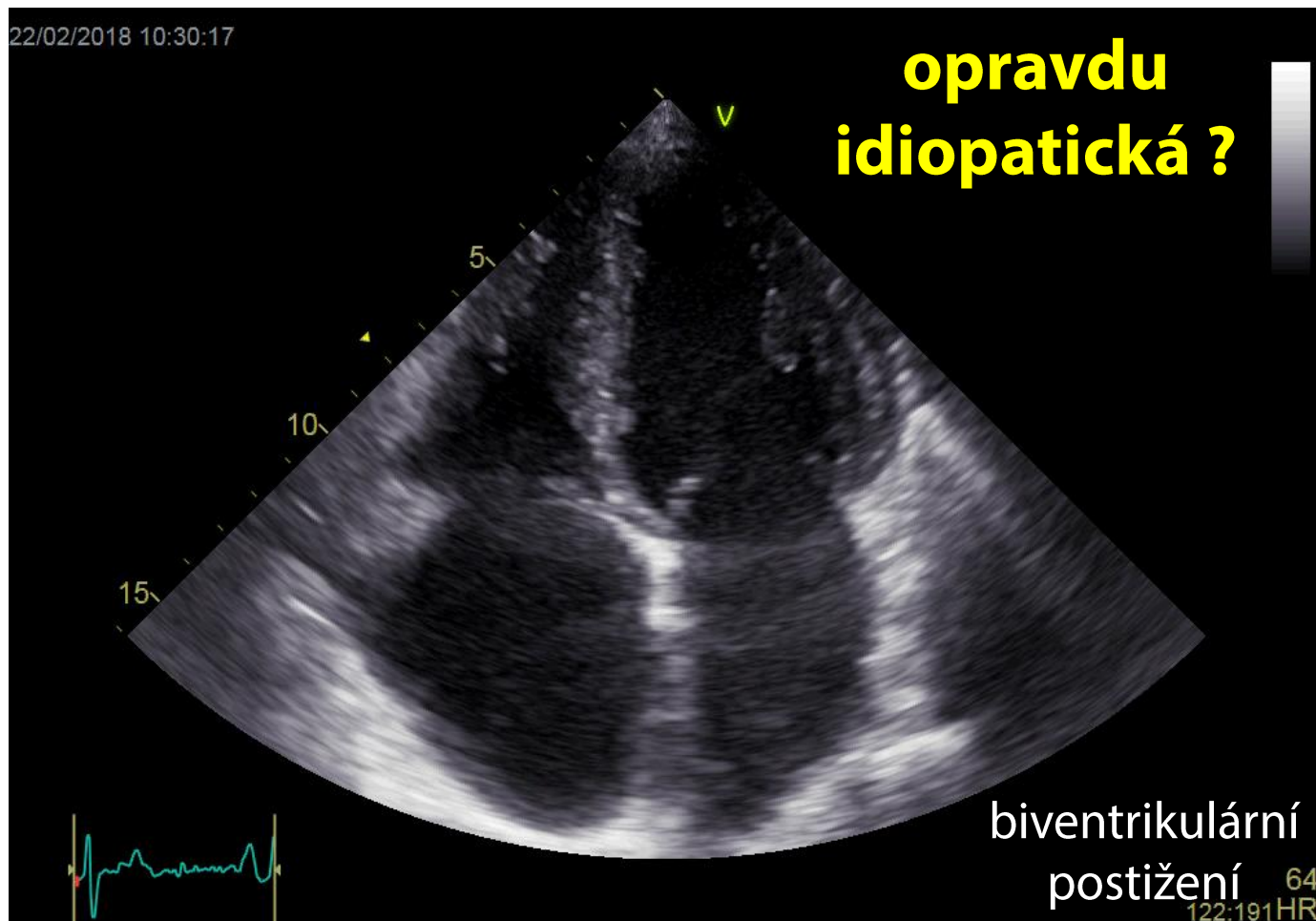
jaterní enzymatický soubor, KO

sérové železo a ferritin, saturace transferinu

*hemochromatóza*



# RKMP bez zesílení stěny LK: idiopatická





# Geneticky podmíněná, familiární restriktivní kardiomyopatie

pokud nejasná příčina – „idiopatická“ restriktivní kardiomyopatie:

→ **screening prvostupňových příbuzných (echokg + EKG)**

→ **genetické testování** (komerčně dostupné):

v případě positivity ⇒ kaskádový screening v rodině

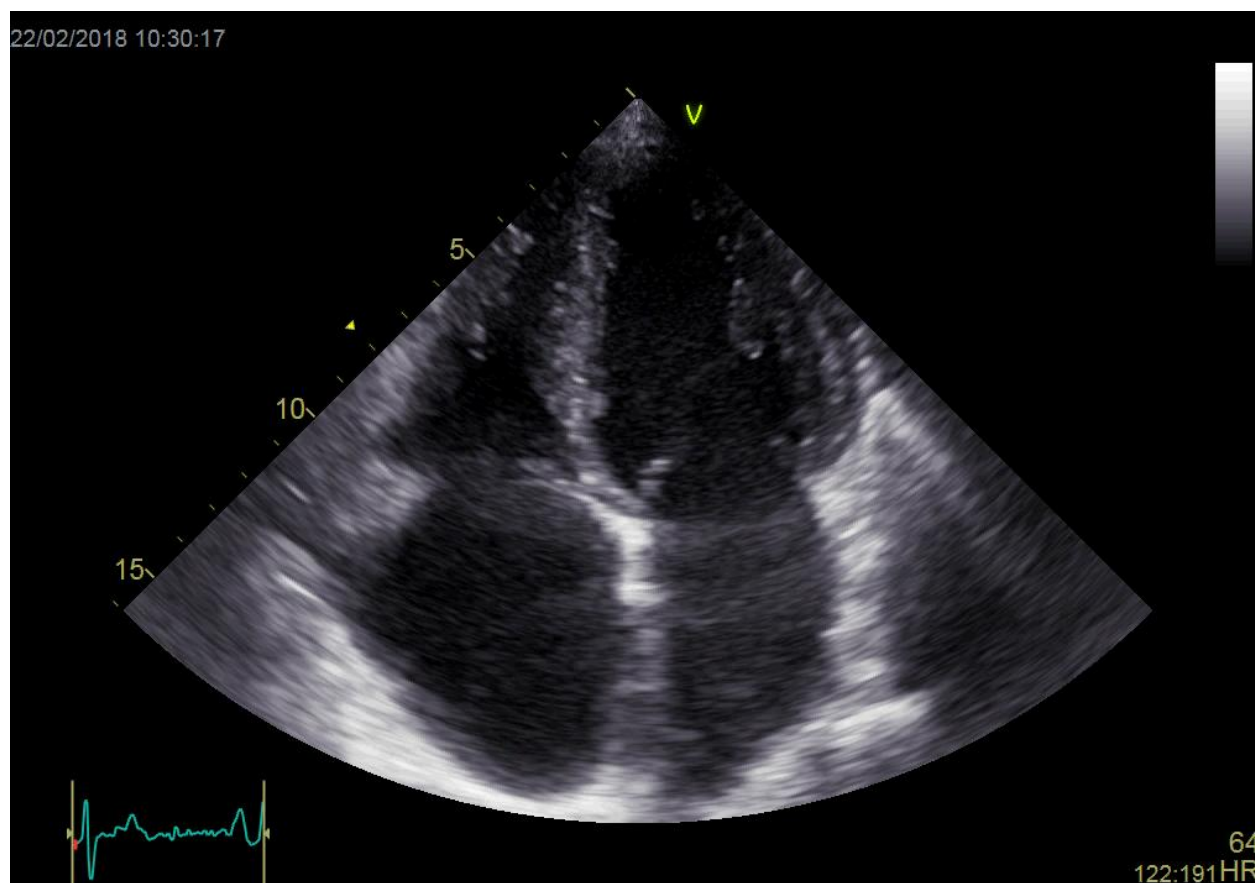
## ✓ **Geneticky podmíněná / familiární RKMP**

většinou autozomálně dominantní typ přenosu

typicky mutace v genech pro sarkomerické proteiny



# Idiopatická → geneticky podmíněná restriktivní kardiomyopatie



**patogenní mutace v genu pro troponin I**

# Restriktivní kardiomyopatie se zesílením stěn LK



**Amyloidóza srdce**  
**= nejčastější typ této RKMP v našich podmínkách**





# Amyloidóza srdce

## Typ amyloidózy

## Substrát

## Orgánové postižení

**AL amyloidóza**

**lehké řetězce Ig:  $\lambda$ ,  $\kappa$**

**ledviny, srdce, nervový systém,  
játra, měkké tkáně, ...**

**Familiární ATTR**

**mutovaný transthyretin (AD)**

**srdce, polyneuropatie**

**Senilní ATTR**

**„divoký“ typ transthyretinu**

**srdce, sy karpálního tunelu**

**Izolovaná atriální  
amyloidóza**

**ANP**

**myokard síní**

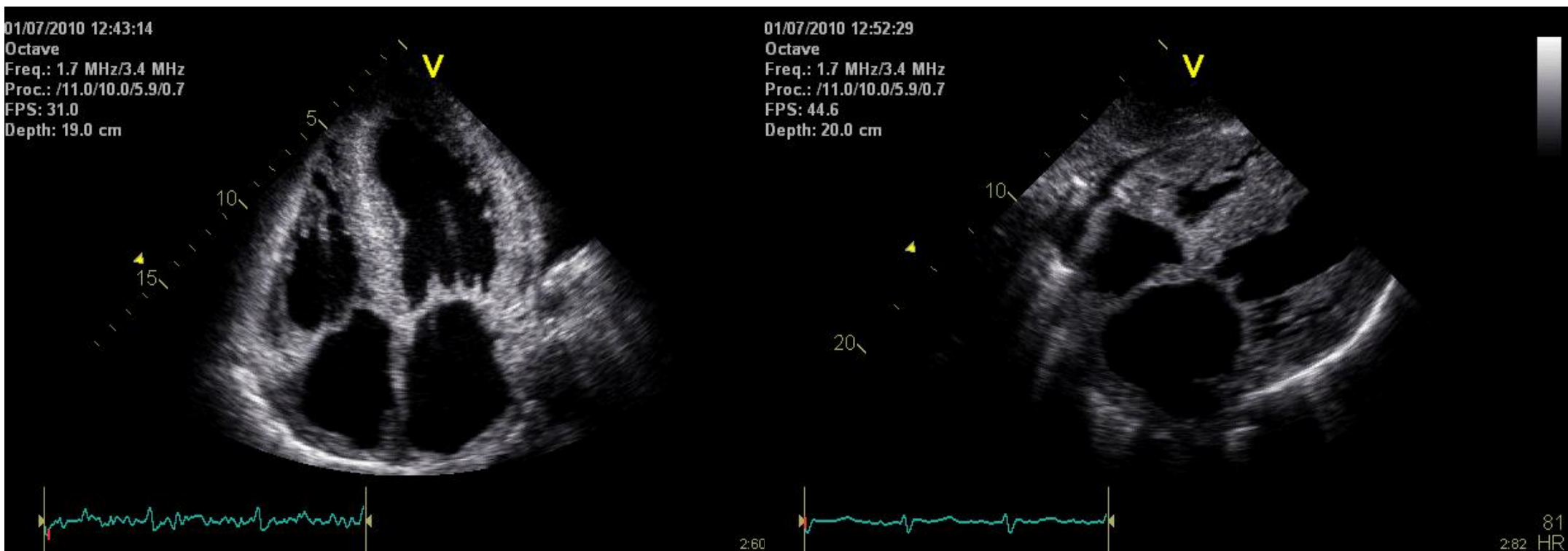
**AA amyloidóza**

**SAA**

**ledviny, velmi vzácně srdce**



# Amyloidóza srdce: echokardiografie



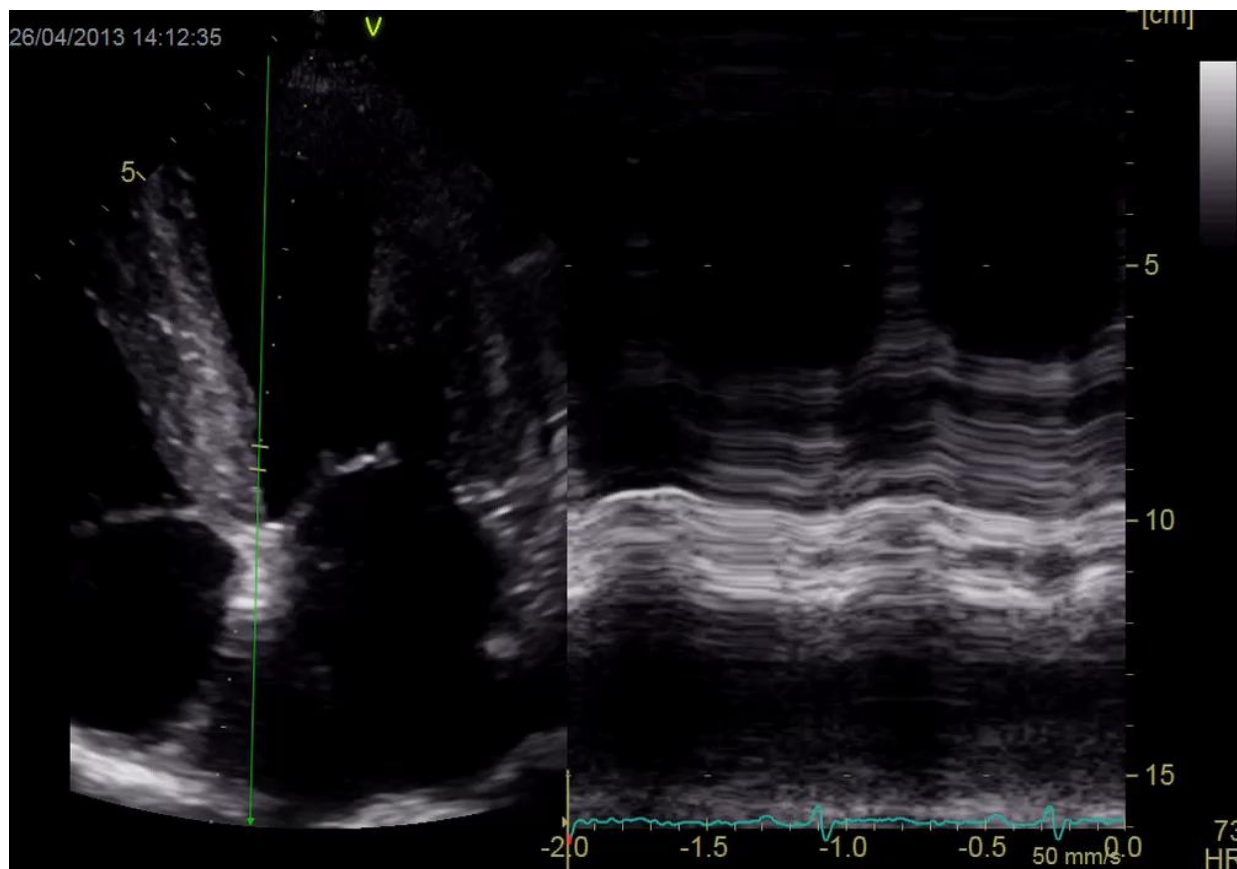
**koncentrické zesílení stěn levé komory (event. pravé komory),  
zachovalá / snižená EF, výrazná dysfunkce longitudinální kontrakce,  
dilatace síní (zesílení jejích stěn, septa síní), zesílení cípů chlopní  
perikardiální výpotek**



# Amyloidóza srdce: echokardiografie

↓↓ snížená longitudinální kontrakce stěn LK

MAPSE - pohyb mitrálního prstence



Norma:

MAPSE IVS  $\geq 10$ mm

MAPSE later  $\geq 12$ mm

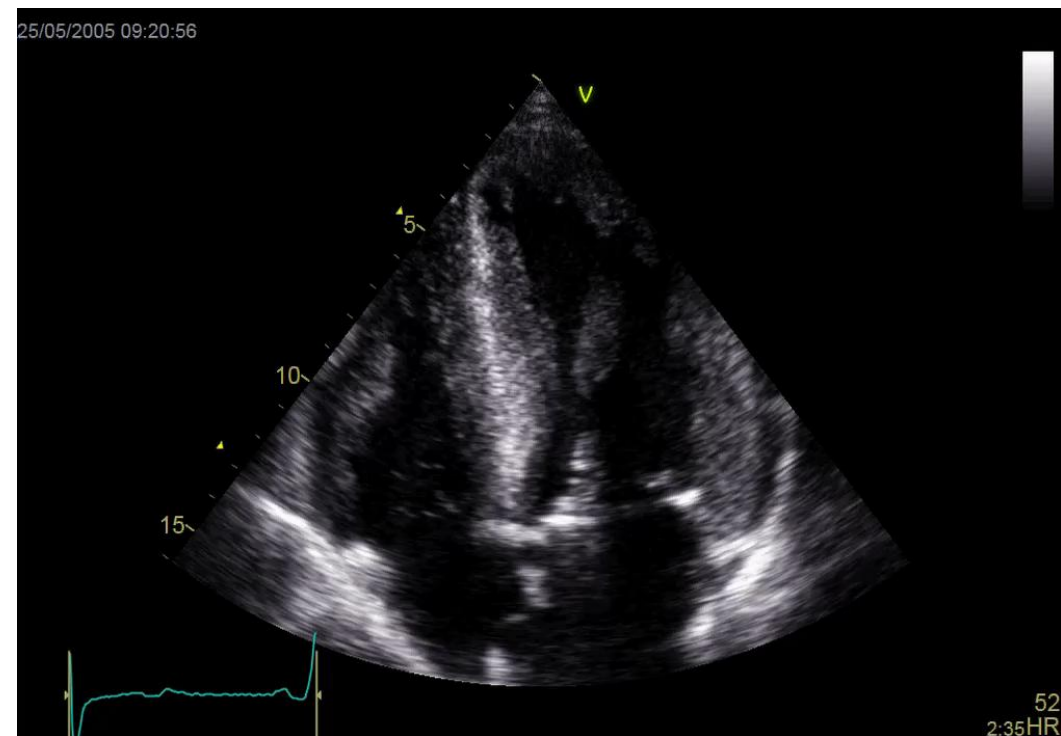
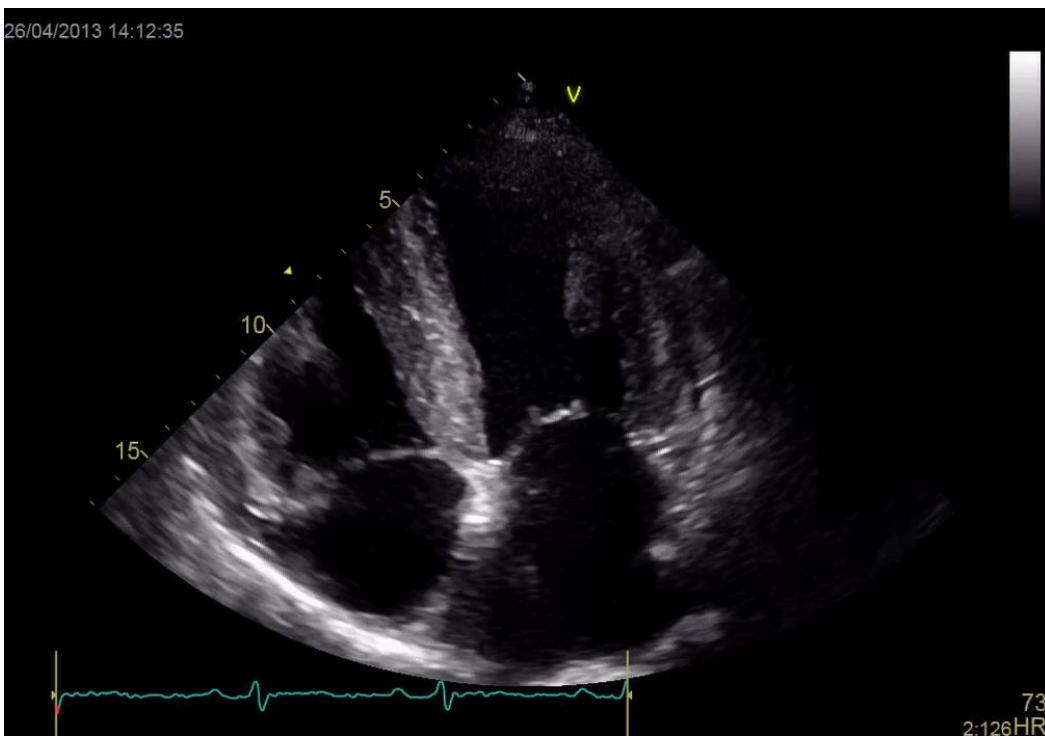


# Amyloidóza srdce: echokardiografie

↓↓ snížená longitudinální kontrakce stěn LK  
pohyb mitrálního prstence

Amyloid

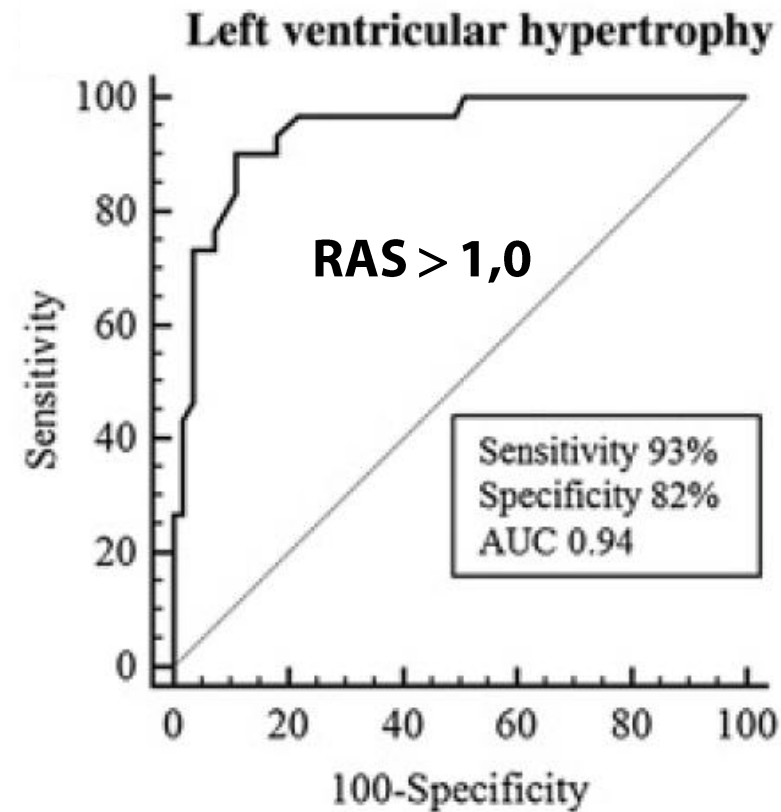
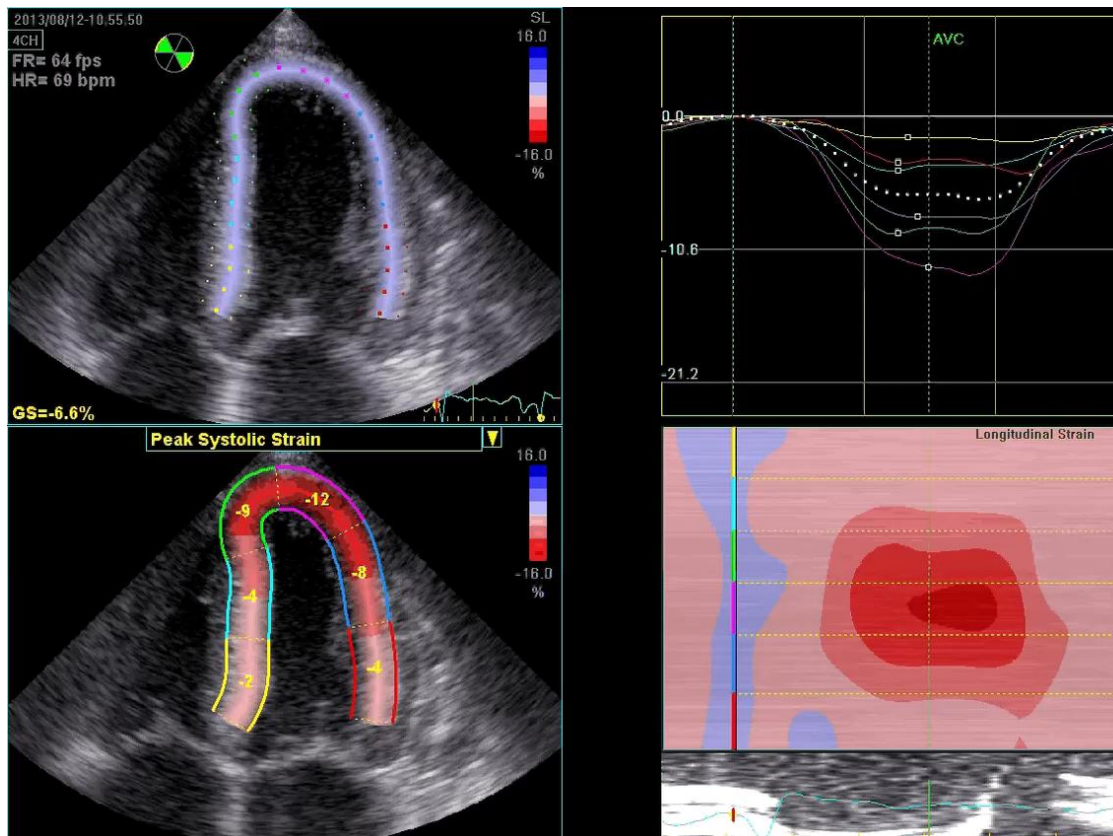
Fabry





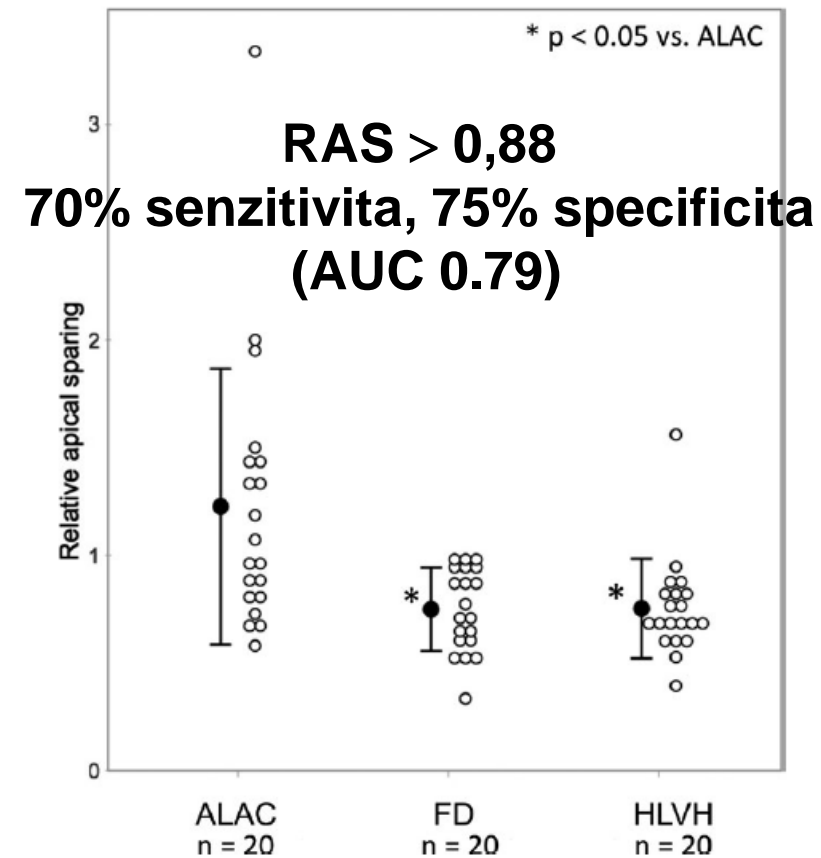
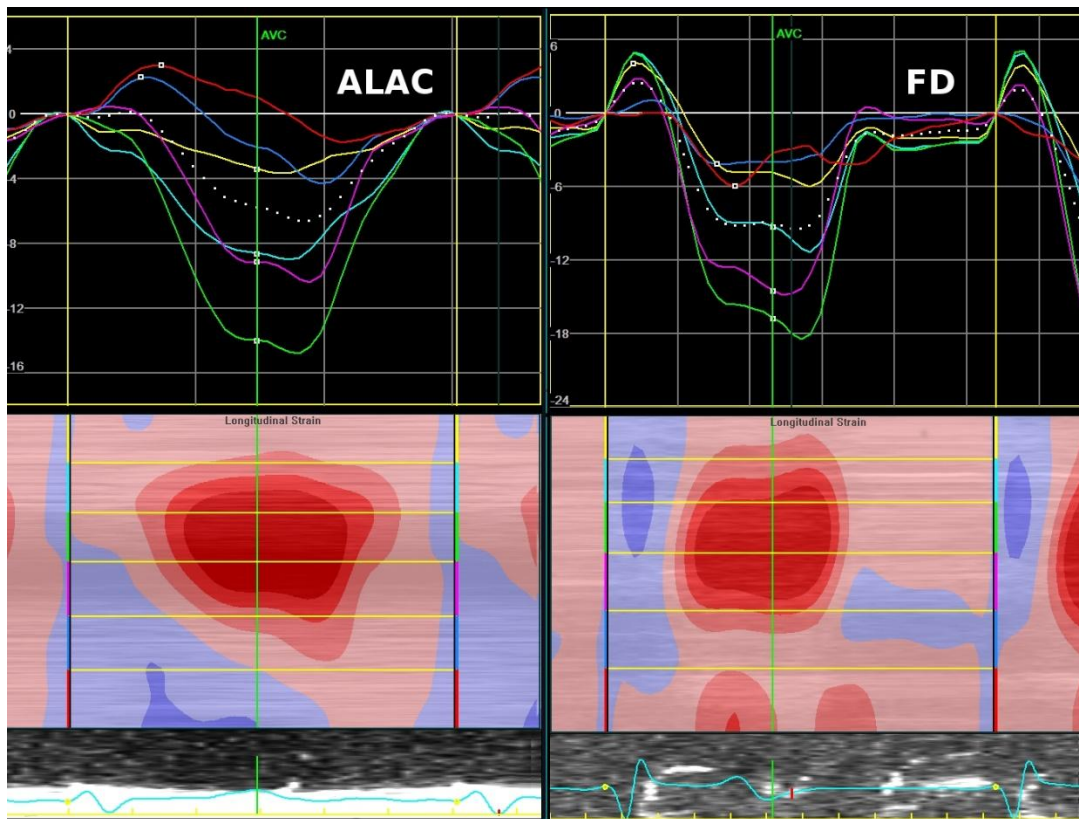
# Amyloidóza srdce: echokardiografie

## Fenomén „apical sparing“ ve 2D strain analýze





## Simplified apical four-chamber view evaluation of relative apical sparing of longitudinal strain in diagnosing AL amyloid cardiomyopathy



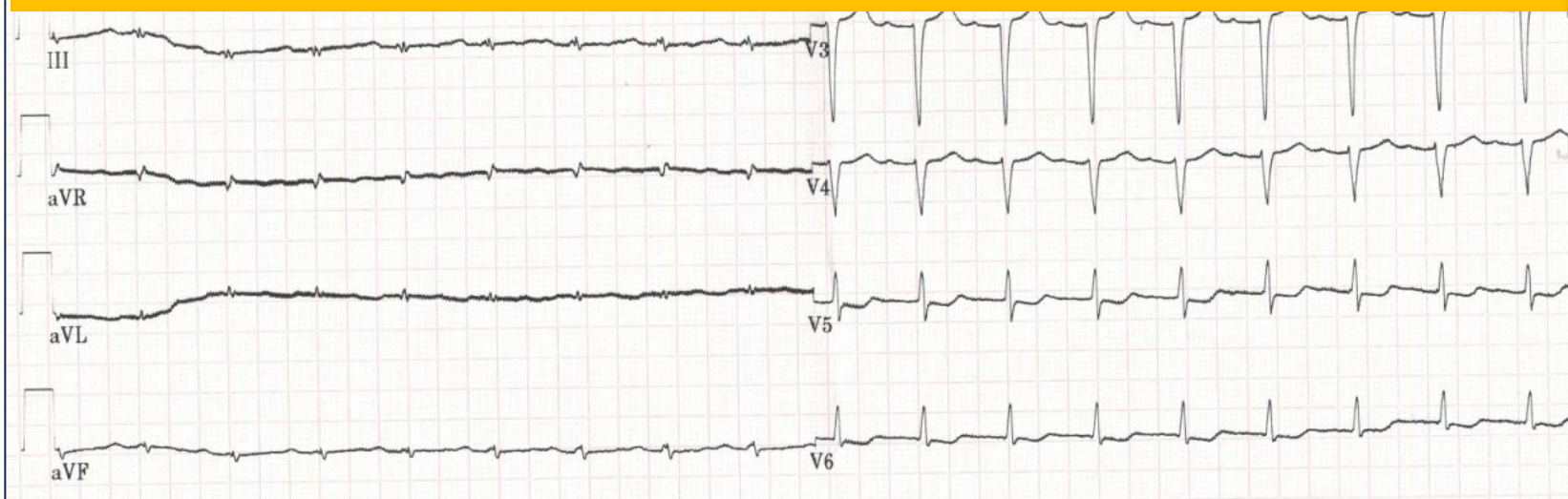


## Amyloidóza srdce: EKG

**Nízká voltáž QRS: u 60% případů AL amyloidózy, obraz pseudoIM**

(cave: senilní TTR amyloidóza- nízká voltáž jen u 20-40% pts, ve 40% LAHB)

**Kombinace zesílení stěn LK (~ hypertrofie LK)  
s nízkou voltáží QRS na EKG  
→ silné podezření na amyloidózu srdce (AL) !!!**



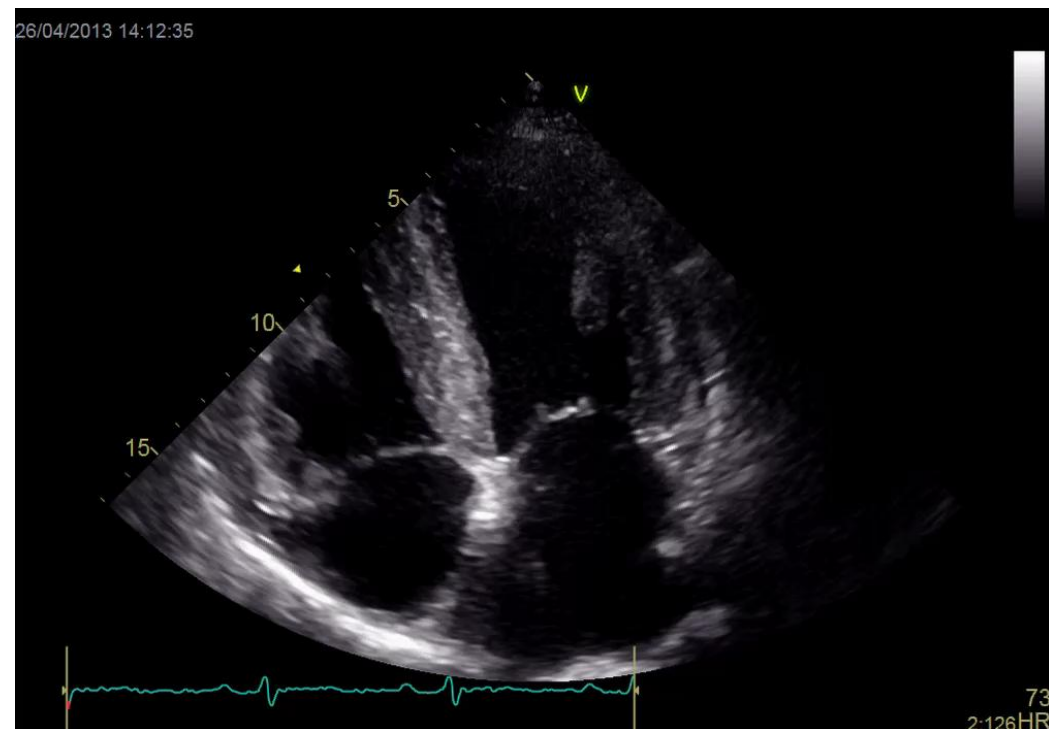
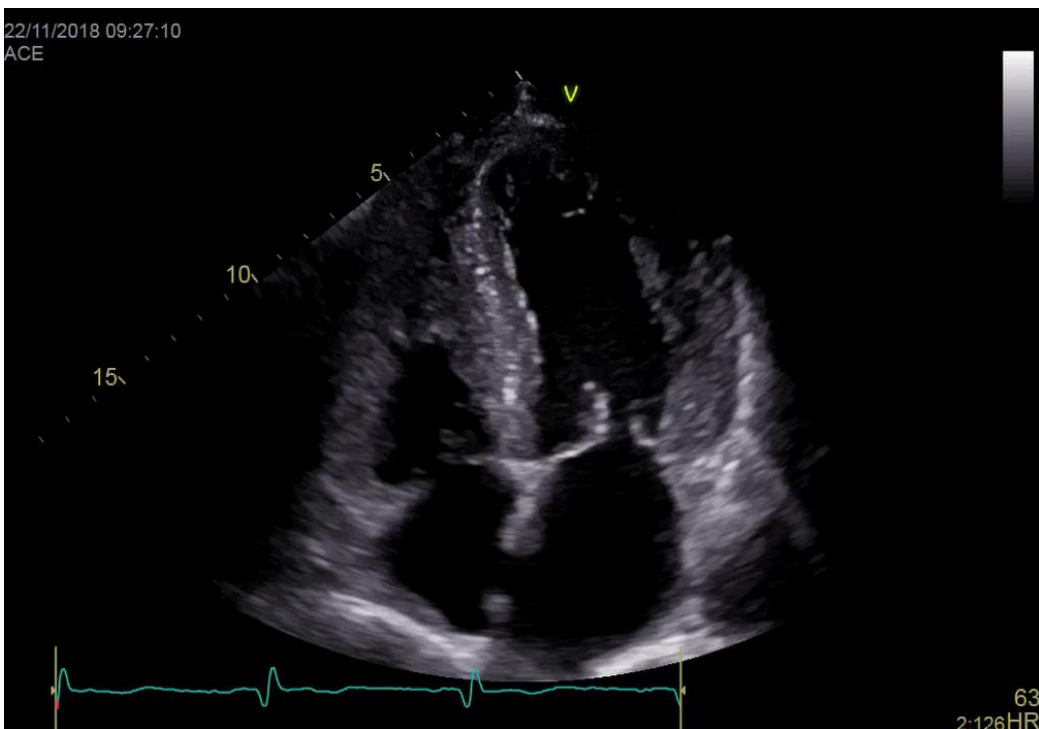


# Lze echokardiograficky odlišit AL a ATTR amyloidózu srdce ?

**nelze !**

ATTR

AL





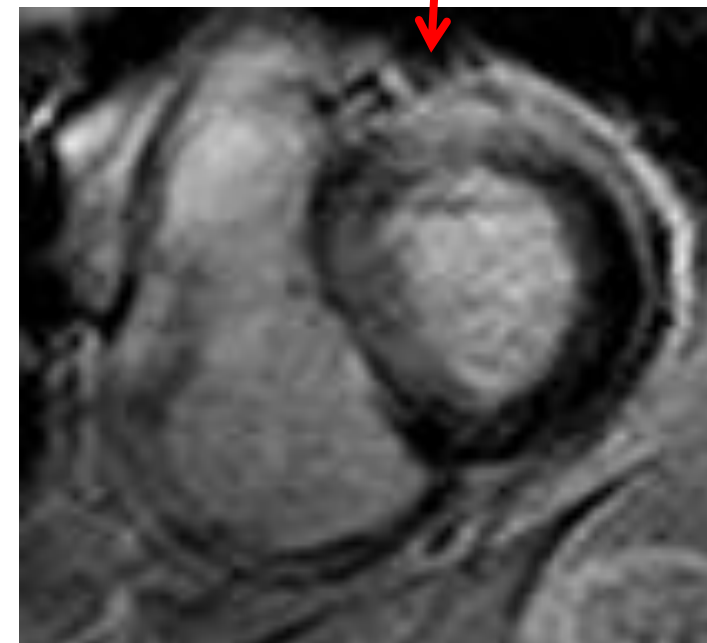
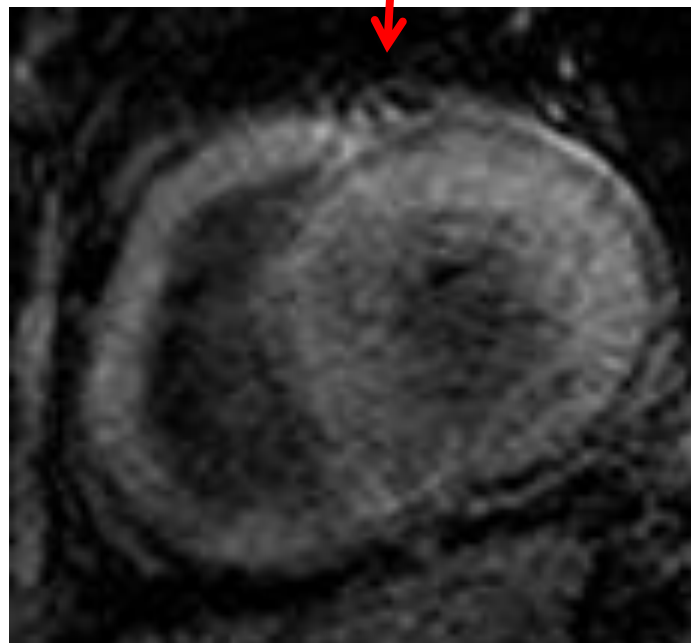


# Amyloidóza srdce: MRI-LGE

**Typické LGE nálezy pro amyloidovou kardiomyopatii:  
globální subendokardiální / transmurální homogenní či heterogenní LGE**

nalézány u 70-90% postižených jedinců

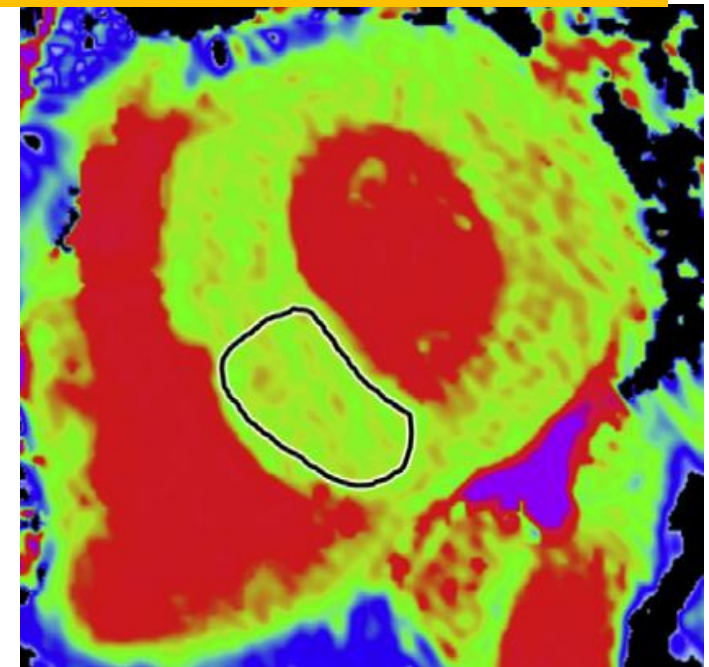
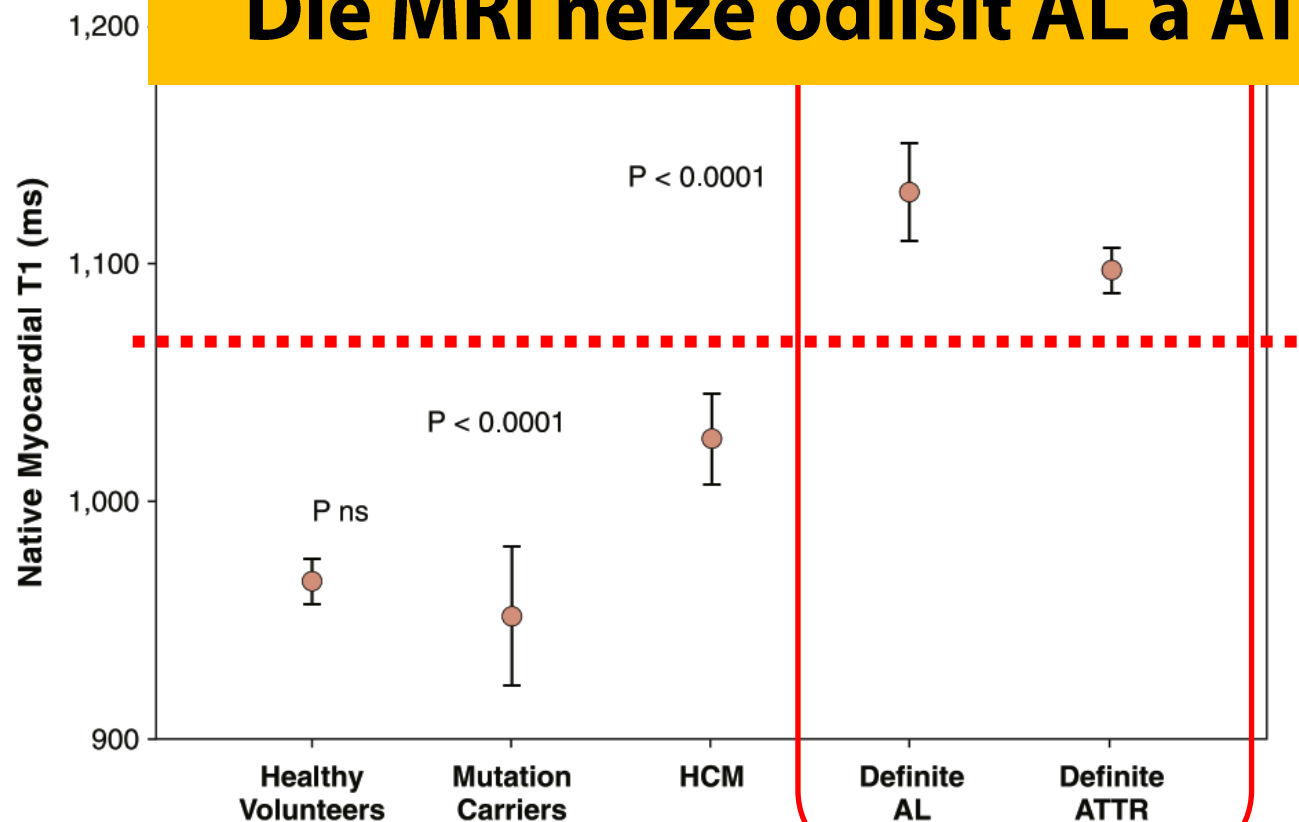
☹️ nutnost GFR > 30ml/min/1.73m<sup>2</sup> (riziko nefrogenní systémové fibrózy)





# MRI: amyloidóza srdce nativní T1 mapování, bez použití kontrastu

**Dle MRI nelze odlišit AL a ATTR amyloidózu !**





# Diagnostika srdeční amyloidózy

**Echokg / MRI nálezn  
+ EKG / klinický obraz suspektní z amyloidové kardiomyopatie**



**AL či transthyretinová (ATTR) amyloidóza ?**



**Poměr volných lehkých řetězců  $\kappa$  a  $\lambda$   
IELFO  
(sérum, event. moč)**



## Diagnostic Performance of Quantitative $\kappa$ and $\lambda$ Free Light Chain Assays in Clinical Practice

110 pacientů s AL amyloidózou

Assay	% Positive (CI) <sup>a</sup>
FLC $\kappa/\lambda$ ratio	91 (84–96)
Serum IFE	69 (60–78)
Urine IFE	83 (74–89)
Serum IFE + urine IFE	95 (90–99)
FLC $\kappa/\lambda$ ratio + urine IFE	91 (84–96)
FLC $\kappa/\lambda$ ratio + serum IFE	99 (95–100)
All 3 assays	99 (95–100)



# Diagnostika srdeční amyloidózy

Echokg (MRI) + EKG / klinický obraz suspektní z amyloidové kardiomyopatie



Abnormální poměr FLC  $\kappa/\lambda$ ,  
Pozitivní IELFO



Velmi suspektní  
AL amyloidóza



Extrakardiální / kardiální  
biopsie, trepanobiopsie



Normální poměr FLC  $\kappa/\lambda$ ,  
Negativní IELFO



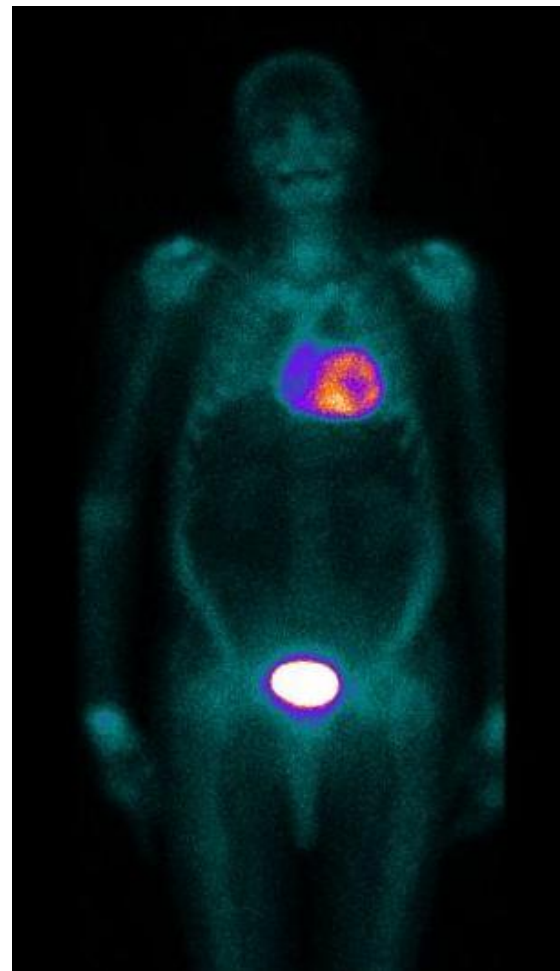
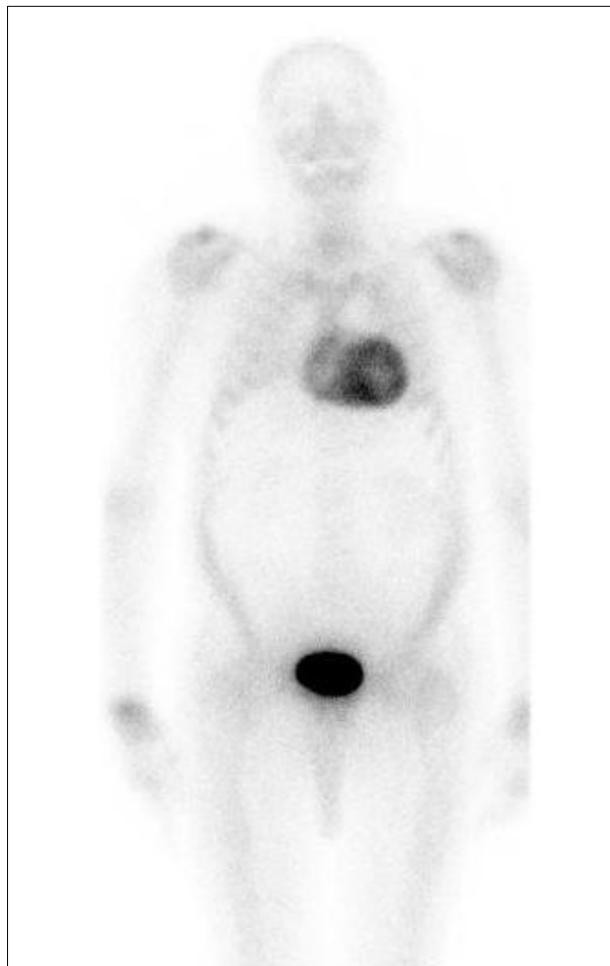
Transthyretinová  
amyloidóza ?



DPD či jiný „kostní“ scan



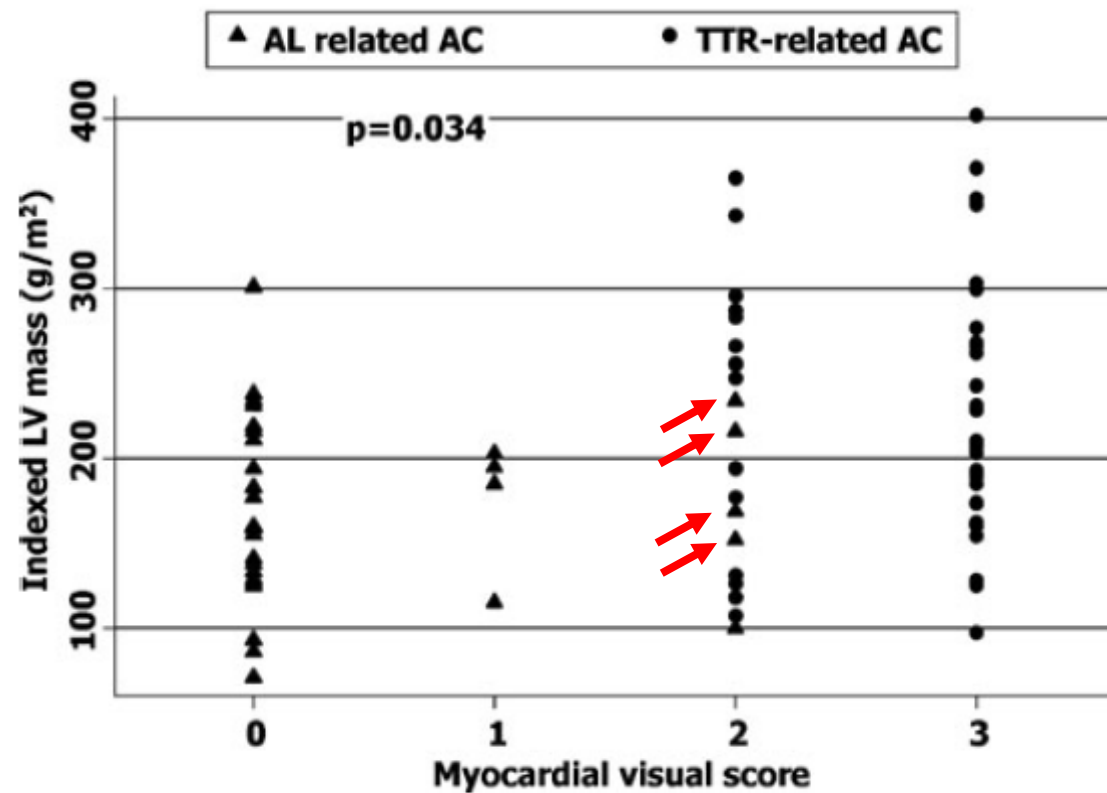
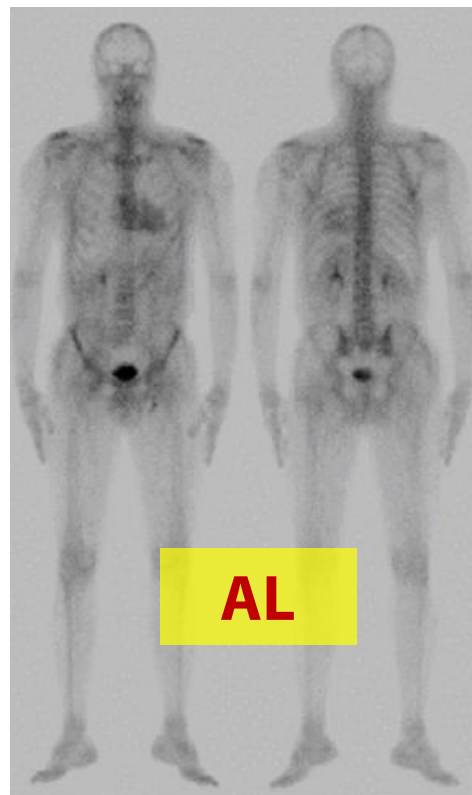
# Pozitivní DPD scan u transthyretinové amyloidózy





## Usefulness and limitations of $^{99m}\text{Tc}$ -3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy

45 pts s ATTR kardiomyopatií, 34 pts s AL amyloidovou kardiomyopatií, 15 kontrol





# Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis

multicentrická studie 1267 pacientů s ATTR kardiomyopatií, DPD/PYP/HDMP scany

Positive Radionuclide Scan vs Cardiac Amyloid Deposits (n=374)			
	Positive Scan (Grade 1, 2, or 3), n	Negative Scan (Grade 0), n	Sensitivity and Specificity (CI), %
Cardiac ATTR amyloid deposits	259	2	>99 (97–100) sensitive
No cardiac ATTR amyloid deposits	36	77	68 (59–77) specific
	Grade 2/3 Scan, n	Grade 0/1 Scan, n	
Cardiac ATTR amyloid deposits	238	23	91 (87–94) sensitive
No cardiac ATTR amyloid deposits	15	98	87 (79–92) specific

## Pozitivní scan+ absence abnormálního poměru FLC $\kappa/\lambda$ a sérového paraproteinu

Grade 2 or 3 Radionuclide Scan+Absence of Clone vs ATTR Amyloid Deposits on Histology From Any Organ (n=1217)				
	Grade 2/3 Scan+No Clone, n	Grade 0/1 Scan or Clone, n	Sensitivity and Specificity (CI), %	PPV and NPV (CI), %
Cardiac ATTR amyloid	391	139	74 (70–77) sensitive*	NPV, 83 (80–86)
No cardiac ATTR amyloid	0	687	100 (99–100) specific	PPV, 100 (99–100)





# Diagnostika ATTR srdeční amyloidózy

Echokg (MRI) + EKG / klinický obraz suspektní z amyloidové kardiomyopatie

↓

Normální poměr FLC  $\kappa/\lambda$ ,  
negativní IELFO

↓

DPD či jiný „kostní“ scan pozitivní  
(grade 2 nebo 3)

↓

ATTR amyloidóza srdce potvrzena



## Prevalence of Monoclonal Gammopathy in Wild-Type Transthyretin Amyloidosis

113 konsekutivních pacientů s wtATTR amyloidózou, sérová elfo+ielfo+FLC kappa/lambda

Variable	No MGUS (n=87)	MGUS (n=26)	P value
Age (y)	74.0 (70.0-81.0)	78.0 (73.0-80.0)	.16
Female	2 (2)	1 (4)	.56
BUN (mg/dL)	26.0 (20.0-35.0)	23.0 (17.0-32.0)	.30
Creatinine (mg/dL)	1.2 (1.0-1.6)	1.1 (1.0-1.6)	.47
κ FLC (mg/L)	21.6 (16.7-29.0)	24.5 (16.1-51.3)	.16
λ FLC (mg/L)	19.4 (14.0-23.7)	20.2 (14.0-26.3)	.96
FLC κ/λ ratio	1.2 (1.0-1.4)	1.6 (1.0-1.9)	.015
Type of MGUS			NA
Monoclonal protein	NA	24 (92)	
Light chain	NA	2 (8)	



# Diagnostika ATTR srdeční amyloidózy

Echokg (MRI) + EKG / klinický obraz suspektní z amyloidové kardiomyopatie

Abnormální poměr FLC  $\kappa/\lambda$ ,  
pozitivní IELFO

DPD scan pozitivní


ATTR amyloidóza srdce  
není jasně potvrzena

Biopsie myokardu



# Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis

600 konsekutivních pacientů se srdeční amyloidózou

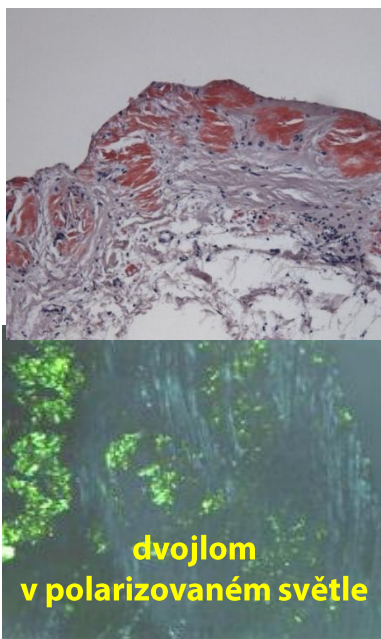
Amyloid type	<i>n</i>	Number positive by Congo red staining	Diagnostic sensitivity (CI)
Systemic AL amyloidosis	216	181	84% (78–88%)
ATTRm	113	51	45% (36–54%)
<i>Val122Ile</i>	69	23	33%
<i>Thr60Ala</i>	21	14	67%
ATTRwt	271	42	 15% (11–20%)



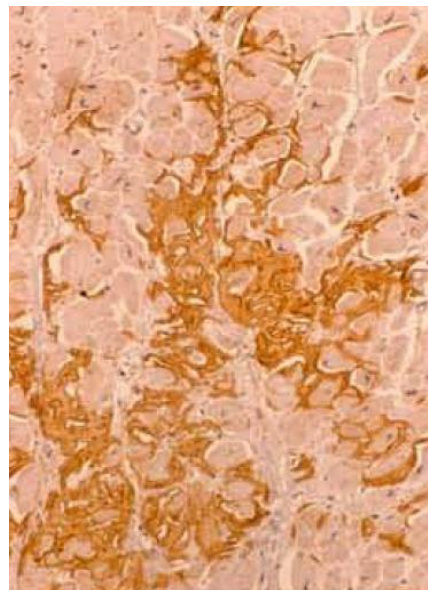
# Biopsie myokardu: diagnostika srdeční amyloidózy

**komplexní hodnocení s přesným určením typu amyloidu!**

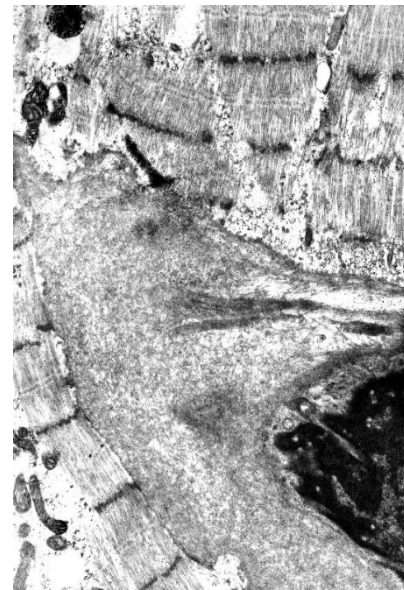
Kongo červeň



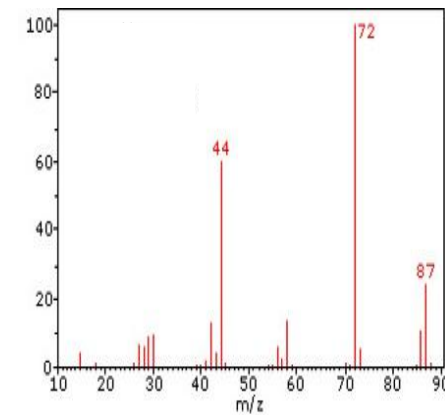
imunohistochemie



imunoelektronová  
mikroskopie



hmotnostní  
spektrometrie





## Závěry

- ✓ Restriktivní kardiomyopatie (RKMP) může být **podmíněna patologií myokardu** (fibróza, infiltrace, střádání) **či endokardu** (endomyokardiální choroba s/bez hypereozinofilie)
- ✓ RKMP **v důsledku patologie myokardu** může mít **normální sílu stěn LK** (idiopatická/geneticky podmíněná, postradiační, přetížení železem aj.) **či jsou stěny LK zesíleny (amyloidóza)**
- ✓ Srdce postihují prakticky výhradě **AL či ATTR amyloidóza** (v našich podmínkách senilní ATTR)
- ✓ V diagnostice a odlišení AL a ATTR amyloidózy hrají klíčovou úlohu **sérový poměr FLC  $\kappa/\lambda$  + IELFO a DPD scan**



1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA  
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE



**Děkuji za pozornost !**