

Transthyretinová kardiomyopatie – přehled problematiky v roce 2025

Miloš Kubánek

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

European Reference Network for Rare, Low Prevalence and Complex Diseases of the Heart, ERN GUARD-Heart, IKEM, Prague

Transthyretinová kardiomyopatie je onemocnění spojené s významnou mortalitou a morbiditou, které jsou dány především projevy srdečního selhání, fibrilací síní a atrioventrikulárními blokádami. V našich podmínkách se častěji vyskytuje ve své získané formě (wild-type), vzácně formě hereditární, která je provázena variabilně senzoricko-motorickou polyneuropatií s významnou vegetativní složkou. Cílem práce je poskytnout aktuální přehled znalostí o etiologii, patofyziologii, klinickém obrazu, diagnostice, epidemiologii a terapii onemocnění.

Klíčová slova: transthyretinová kardiomyopatie, diagnostika, léčba.

Transthyretin cardiac amyloidosis – overview of the issue in 2025

Transthyretin cardiomyopathy is associated with a significant mortality and morbidity, which are caused by congestive heart failure, atrial fibrillation and atrioventricular block. In the Czech Republic, we can diagnose mainly wild-type form of the disease. Rarely, a hereditary form may be detected associated with a variable occurrence of sensorimotor polyneuropathy with a significant vegetative component. This review should provide an update of current knowledge regarding aetiology, pathophysiology, clinical presentation, diagnostics, epidemiology and treatment of transthyretin cardiomyopathy.

Key words: transthyretine cardiomyopathy, diagnosis, treatment.

Úvod

Transthyretinovou kardiomyopatii (ATTR-CM) jsme na začátku tohoto tisíciletí vnímali jako vzácné onemocnění vysokého věku, známé pod názvem senilní amyloidóza. Onemocnění bylo tehdy obtížně diagnostikovatelné a nemělo žádnou specifickou léčbu. Situace se zásadně změnila po roce 2005, kdy byla publikována první práce o neinvazivní diagnostice ATTR-CM pomocí bifosfonátových radioizotopů (1), a následně po roce 2018 při průkazu zásadního snížení kardiovaskulární mortality a morbidity po podání perorálního stabilizátoru transthyretinu tafamidisu (2). Cílem této publikace je přinést aktuální pohled na etiologii, patofyziologii, klinický obraz, diagnostiku, epidemiologii a léčbu tohoto onemocnění.

Etiologie a patofyziologie onemocnění

Amyloidózy jsou podmíněné infiltrací intersticia tkání amyloidními fibrilami, které vznikají z rozpustných amyloidogenních proteinů změnou

konformace (3). Srdeční amyloidóza vzniká nejčastěji (> 95 %) v rámci systémové AL amyloidózy nebo transthyretinové amyloidózy. V klinické praxi je zásadní tato dvě onemocnění od sebe odlišit. Méně často dochází k poškození srdce v rámci depozice amyloidu AA při chronických zánětech, nebo ukládáním β_2 -mikroglobulinu u nemocných v dialyzačním programu. Vzácně při hereditární amyloidóze z depozice apolipoproteinu A III nebo A IV, které bývají doprovázeny těžkou nefropatií s nefrotickým syndromem (4). Podezření na tyto méně časté typy srdeční amyloidózy většinou získáme z klinických souvislostí, odlišíme je od běžných typů pouze pomocí biopsie a popřípadě molekulárně-genetickým vyšetřením.

Příčinou transthyretinové amyloidózy je nestabilita tetramerů plazmatické bílkoviny transthyretinu. Z uvolněných monomerů potom vznikají amyloidogenní fibrily. Nestabilita transthyretinu je podmíněna v našich podmínkách nejčastěji stárnutím organismu ve své wild-type formě, vzácně se jedná o geneticky podmíněné onemocnění (3, 4).

Klinický obraz

ATTR-CM se nejčastěji projevuje jako srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí, srdečním selháním v terénu méně významné aortální stenózy, fibrilací síní nebo atrioventrikulárními blokádami. Srdeční selhání má obvykle poměrně výraznou pravostrannou složku s výskytem ascitu a hepatomegalie. Z extrakardiálních manifestací je často doprovázena syndromem karpálních tunelů, méně frekventně spontánní rupturou distální šlachy bicepsu, zúžením páteřního kanálu, hypakusis a variabilně senzomotorickou a/nebo vegetativní polyneuropatií, která doprovází některé typy hereditární transthyretinové amyloidózy (3). Na druhou stranu AL amyloidóza vyznačuje mnohem rozsáhlejším systémovým postižením. Postižení myokardu se projevuje rychle progresujícím a těžkým srdečním selháním při méně nápadném echokardiografickém nález. Postižení ledvin vede k nefrotickému syndromu až selhání ledvin. Infiltrace gastrointestinálního traktu způsobuje poruchy motility a malabsorpční syndrom, typická je makroglosie s otisky zubů na okraji jazyka. Tyto projevy jsou doprovázeny snadnou tvorbou kožních hematomů, polyneuropatií a ortostatickou hypotenzí (5).

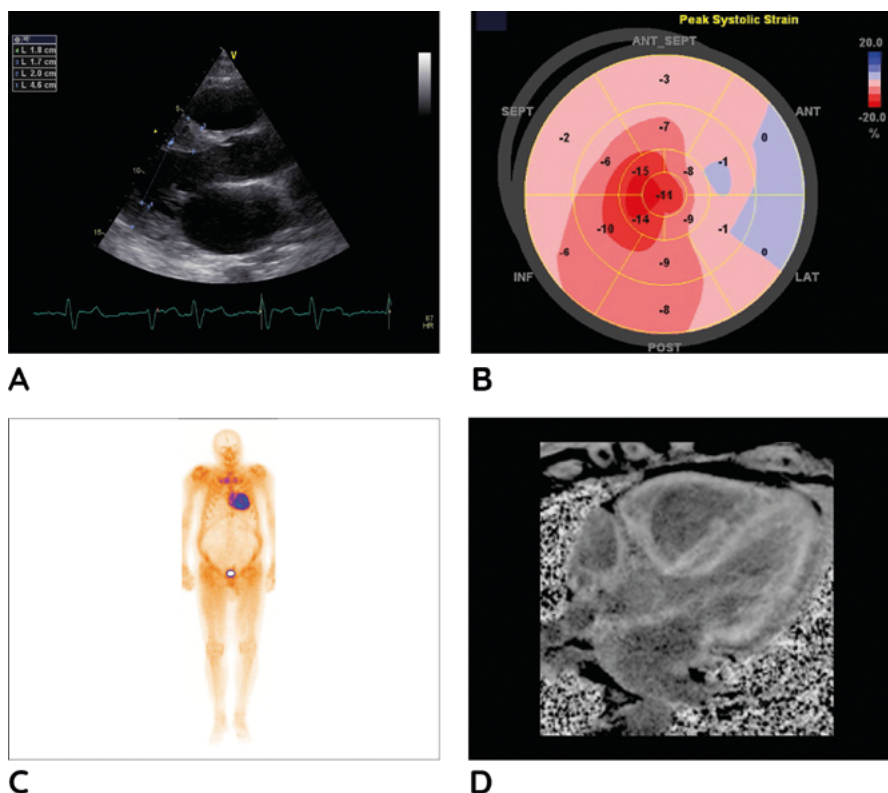
Diagnostické modality

Při echokardiografickém vyšetření můžeme zachytit koncentrické ztlustění stěn levé komory srdeční, doprovázené ztlustěním volné stěny pravé komory, srdečních chlopní nebo síňového septa. Charakteristickou známkou je snížení longitudinální kontrakce levé komory s převládajícím

postižením bazálních segmentů oproti segmentům apikálním. Toto můžeme zobrazit pomocí mapování globálního longitudinálního strainu, kde je typickým nálezem tzv. apical sparing – zachovalá podélná kontraktilita apikálních segmentů (Obr. 1). Častá je přítomnost perikardiálního výpotku a granulární echostruktura levé komory srdce (3, 4). V EKG mají pacienti se srdečními amyloidózami nízkou voltáž QRS komplexů, která je nekoreluje se ztlustěním stěny levé komory srdce při echokardiografii. U pacientů s ATTR-CM nemusí být vždy nízká voltáž v EKG vyjádřena, mohou být zachyceny raménkové blokády, obraz jizvy na přední stěně, nebo atrioventrikulární blokády. V recentní práci byl nejvíce senzitivním a přesným indikátorem onemocnění poměr mezi celkovou sumou voltáží QRS komplexů a tloušťky stěn LKS (LVWT) < 7,8 (senzitivita 94 %, negativní prediktivní hodnota 97 %, přesnost 82 %) (6). Nemocní s ATTR-CM mívají také výrazně zvýšené kardiální biomarkery jako N-terminální-pro-B-natriuretický peptid nebo srdeční troponiny I a T. Zvýšení těchto biomarkerů je disproporcionální k tíži onemocnění, zvýšené jsou výrazně již v počátečních stádiích onemocnění (NYHA I, II) (3, 4).

Při scintigrafii pomocí kostních izotopů využíváme vysokou afinitu difosfonátů k myokardu postiženému transthyretinovou amyloidózou (Obr. 1), která je vysvětlována přítomností mikrokalcifikací v amyloidních depozitech. Jako nosiče se využívají DPD (3,3-difosfono-1,2-propandikarboxylová kyselina), případně MDP (methylenidifosfonát), HDP (oxidronát) nebo pyrofosfát, značené metastabilním ^{99m}Tc-techneciem. DPD scintigrafie má v diagnostice ATTR amyloidózy vysokou senzitivitu,

Obr. 1. Typické nálezy transthyretinové kardiomyopatie na zobrazovacích metodách (z archivu IKEM)



Panel A – Nález koncentrické hypertrofie levé komory srdeční na echokardiografii (parasternální projekce)

Panel B – Mapa longitudinálního strainu levé komory srdeční ilustruje významné snížení v bazálních segmentech oproti segmentům apikálním (apical sparing), které je typické pro srdeční amyloidózu

Panel C – DPD scintigrafie ukazuje intenzivní akumulaci izotopu v srdci oproti skeletu (Perugini grade III) u pacienta s transthyretinovou kardiomyopatií

Panel D – Difúzní pozdní syčení myokardu obou srdečních komor gadoliniem při magnetické rezonanci srdce

kteřá v některých pracích dosahuje 95–98 % (1, 7, 8). Falešně negativní může být u některých typů hereditární TTR amyloidózy (Phe84Leu TTR, Ser97Tyr TTR). Specificita DPD scintigrafie se pohybuje kolem 80–85 %. Vyšetření může být falešně pozitivní až u 20 % AL amyloidózy, proto je vždy nutné vyloučit monoklonální gamapatií. Vzácně je DPD scintigrafie falešně pozitivní u amyloidózy z akumulace apoproteinu A (typu I, II, IV), což bývá doprovázeno nefropatií s nefrotickým syndromem, nebo u amyloidózy z beta-2 mikroglobulinu u pacientů, kteří byli dlouho na hemodialýze (více než 9 let). Falešně pozitivní DPD sken byl popsán také při střádání hydroxychlorochinu při léčbě Plaquenilem (4). Pro popis akumulace izotopu v srdci se používá Peruginiho škála o 4 stupních (stupeň 0, 1, 2, 3) (1, 7, 8). Pro přítomnost ATTR kardiomyopatie jsou diagnostické poslední dva stupně, kdy se izotop v srdci akumuluje se stejnou (stupeň 2) nebo vyšší intenzitou (stupeň 3) než v okolním skeletu (1).

Na magnetické rezonanci srdce (CMR) je charakteristickým obrazem srdeční amyloidózy rozsáhlé pozdní sycení gadolinem (Obr. 1), které nejdříve postihuje subendokardiální vrstvy stěny obou komor, později je postižení transmuralní (13). Méně pokročilé fáze srdeční amyloidózy můžeme lépe identifikovat pomocí T1 mapování. Pokud známe nativní a postkontrastní T1 signál a hematokrit, dokážeme vypočítat extracelulární objem v postiženém myokardu (ECV) (9). U pacientů se srdečními amyloidózami nacházíme také zvýšený nativní T1 signál a výrazné

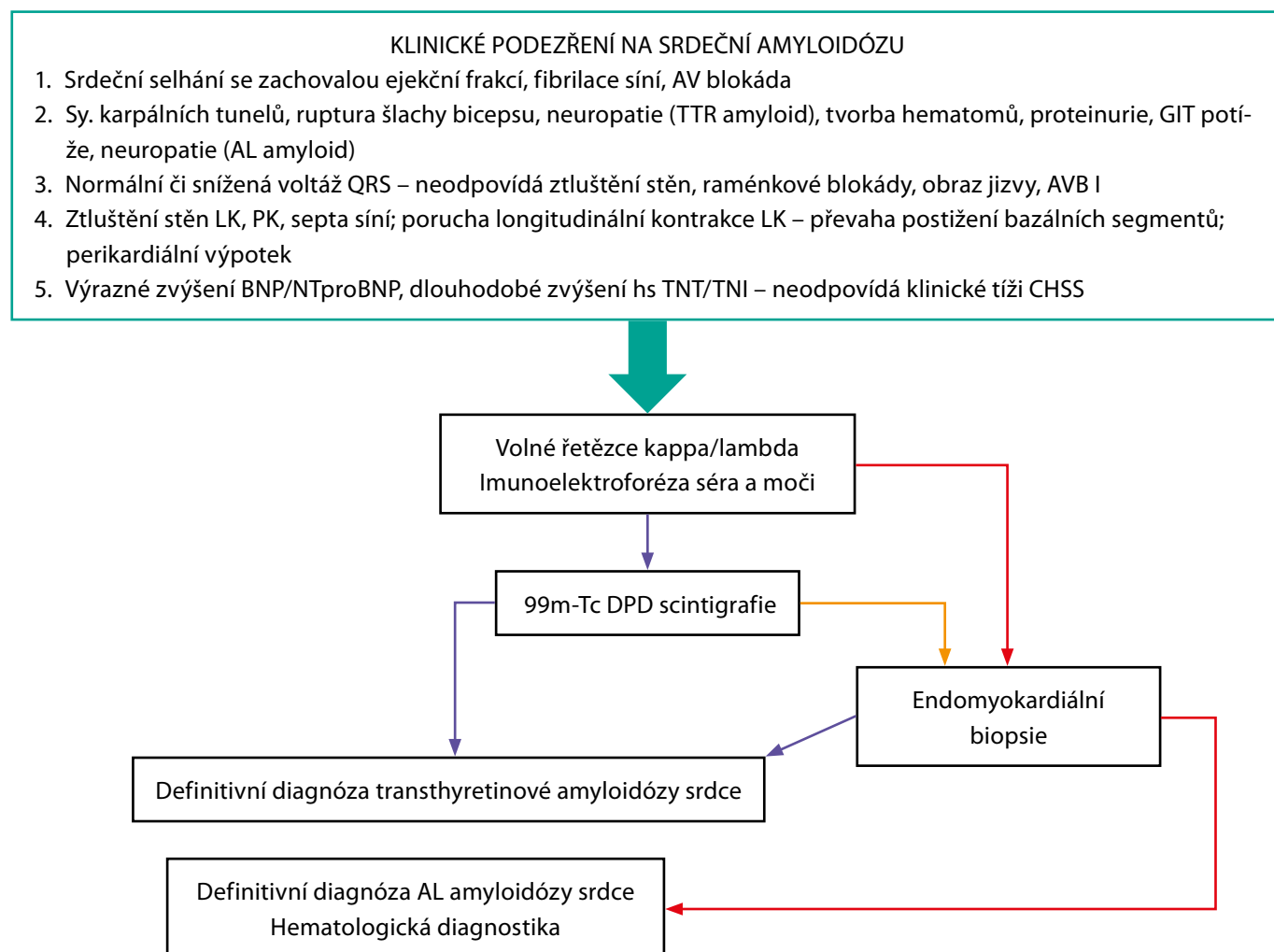
zvýšení extracelulárního objemu, typické jsou hodnoty ECV nad 40 % (9). Stejný CMR obraz vidíme u transthyretinové i AL amyloidózy, typ amyloidózy musí být upřesněn dalšími vyšetřeními.

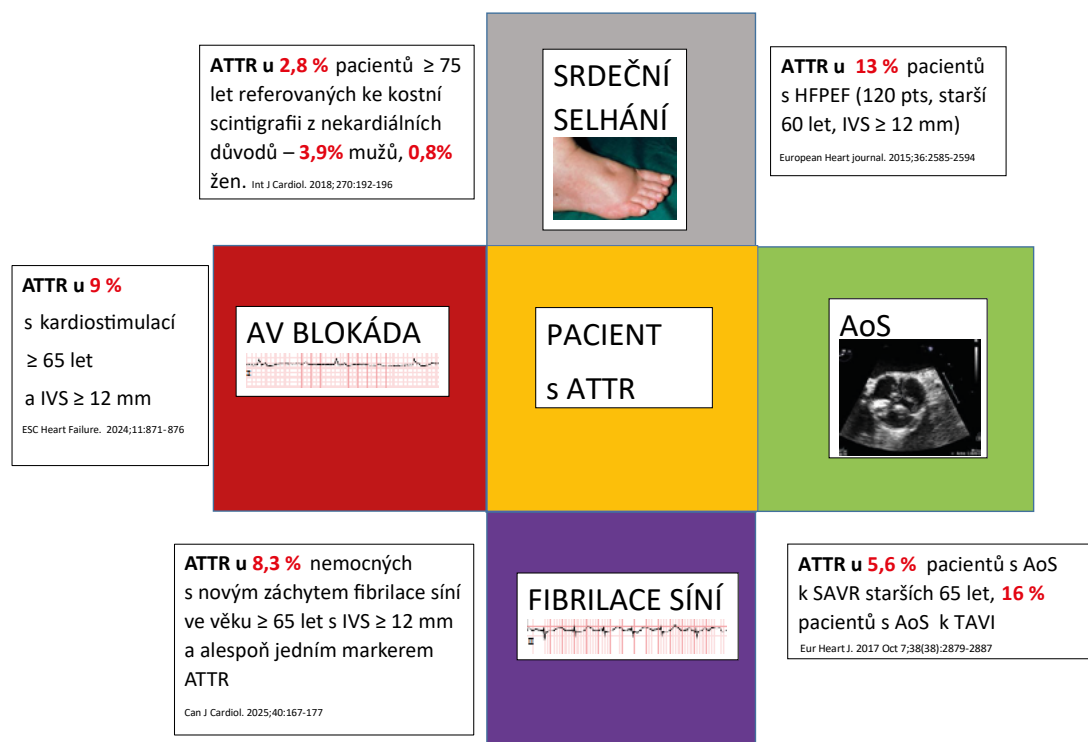
Diagnostický algoritmus při podezření na srdeční amyloidózu

Podezření na srdeční amyloidózu vzniká u nemocných se srdečním selháním, dále fibrilací síní nebo atrioventrikulárními blokádami, v přítomnosti varovných klinických známek a/nebo abnormálního nálezu na echokardiografii (Obr. 2). Při echokardiografii je suspektní především ztlustění stěn LKS, které je doprovázeno dalším typickým nálezem, jako je ztlustění volné stěny pravé komory nebo septa síní, porucha longitudinální kontrakce s převahou postižení bazálních segmentů, či perikardiální výpotek. Suspekci zvyšuje abnormální EKG křivka, dále elevace hladin natriuretických peptidů a srdečních troponinů, která však v počátečních fázích onemocnění nemusí být vyjádřena. Dále je třeba doplnit DPD scintigrafii a testy k vyloučení monoklonální gamapatie, konkrétně stanovení volných řetězců kappa a lambda v séru v kombinaci s imunofixací séra a moči.

Při pozitivní DPD scintigrafii a normálních testech na monoklonální gamapatií je možno stanovit diagnózu ATTR-CM neinvazivně. Naopak při hraniční nebo negativní DPD scintigrafii často doplňuje-

Obr. 2. Schéma pro diferenciální diagnostiku srdečních amyloidóz obsahuje seznam klinických ukazatelů svědčících pro diagnózu srdeční amyloidózy a další diagnostický postup



Obr. 3. Přehled nejčastějších klinických manifestací transthyretinové kardiomyopatie a výsledků screeningů na tuto diagnózu v dané klinické situaci

me ještě CMR a typ amyloidu ověřujeme endomyokardiální biopsií. Endomyokardiální biopsie je nutná také u pozitivního výsledku DPD scintigrafie doprovázeného abnormalitami v testech na monoklonální gamapatii, především v přítomnosti monoklonálního paraproteinu (4, 7, 8). Výjimkou je mírné zvýšení kappa řetězců u nemocných s renální insuficiencí při absenci monoklonální gamapatie. Recentně byly definovány poměry řetězců kappa a lambda (κ/λ) podle stupně renální insuficience – odhadované glomerulární filtrace (eGFR), které nezhoršily přesnost neinvazivního diagnostického algoritmu. Při eGFR > 90 ml/min je akceptován poměr κ/λ 0,26–1,65, při eGFR 60–90 ml/min – κ/λ 0,26–2,00, při eGFR 30–60 ml/min – κ/λ 0,26–2,50, při eGFR < 30 ml/min potom κ/λ 0,26–3,10 (8). V nejasných případech je nutná endomyokardiální biopsie nebo molekulárně-genetické vyšetření na hereditární typy amyloidů (4).

Epidemiologie

Neinvazivní diagnostika TTR amyloidózy srdce pomocí DPD scintigrafie umožnila screening tohoto onemocnění mezi nejrizičnějšími skupinami kardiologických pacientů a ukázala její prevalenci v řádu procent v rizikových skupinách (10–13). Podrobněji ukazuje výsledky těchto studií obrázek 3. Screenování byli pacienti s HFPEF starší 60 let s tloušťkou septa komor ≥ 12 mm, pacienti podstupující chirurgickou náhradu aortální chlopně ve věku nad 65 let, dále pacienti s katetrizační intervencí aortální chlopně. Novější studie sledovaly prevalenci TTR amyloidózy srdce u nemocných s recentním záchytem fibrilace síní nebo jedinců s implantovaným kardiostimulátorem, v obou případech ve věku nad 65 let a s tloušťkou septa komor ≥ 12 mm (12, 13). Akumulace izotopů v srdci při kostním skenu byla sledována i v neselektovaných populacích. Při

retrospektivním zhodnocení kostních scintigramů u pacientů ve věku ≥ 75 let bez předchozího podezření na TTR amyloidózu byla zjištěna prevalence myokardiálního vychytávání DPD u 3,9 % mužů a 0,8 % žen. Prevalence rostla s věkem, dosahovala 13,9 % u mužů starších 85 let (2,7 % u žen) (14). Pozitivita DPD scintigrafie není ekvivalentem amyloidní kardiomyopatie, onemocnění může řadu let předcházet. Nicméně výsledky těchto studií ukazují na rizikové skupiny, kde je třeba TTR amyloidózu srdce hledat.

Léčba srdeční transthyretinové amyloidózy

V minulosti byla jedinou léčebnou metodou transplantace jater u jedinců s hereditárními formami transthyretinové amyloidózy (3). V posledním desetiletí však došlo k vývoji řady léčebných intervencí. Rozdělujeme je na skupinu stabilizátorů transthyretinu (tafamidis, acoramidis), která stabilizuje cirkulující tetramery transthyretinu, zpomaluje proces tvorby monomerů, a tím tvorbu amyloidogenních fibril. Druhou skupinou jsou inhibitory syntézy transthyretinu, kam patří malé interferující RNA (patisiran, vutrisiran), dále antisense oligonukleotidy (inotersen, eplotersen), které pomocí interference s mRNA blokují syntézu TTR v játrech. Poslední skupinou jsou depletory TTR, které mají mobilizovat amyloidní prekuzory z tkání, které jsou ve stadiu studií (3, 4, 20). Příznivé doklady pro ovlivnění mortality a morbidit u pacientů s postižením srdce při transthyretinové kardiomyopatii mají stabilizátory transthyretinu tafamidis a acoramidis, dále inhibitor syntézy TTR vutrisiran (2, 15–19). Z tabulky 1 je patrné, že se zásadně změnil profil pacientů s transthyretinovou kardiomyopatií, kteří byli od roku 2015 postupně do studií zařazováni. Pacienti v recentnějších studiích mají méně pokročilé srdeční selhání s menším podílem NYHA III třídy a nižším NT-proBNP. Ve studiích s acoramidisem a vutrisiranem narůstal

INZERCE

Tab. 1. Porovnání baseline dat nejvýznamnějších studií léčby transthyretinové kardiomyopatie s charakteristikou souborů pacientů a nejdůležitějšími výsledky. Upraveno podle citace 20

	ATTR-ACT (n = 411 pts)	ATTRIBUTE- CM (n = 632 pts)	HELIOS-B (n = 655 pts)
Testovaný lék	tafamidis	acoramidis	lutrisiran
Mechanismus účinku	stabilizátor transthyretinu	stabilizátor transthyretinu	inhibitor syntézy transthyretinu
Způsob podávání, dávka	p. o., 20 mg nebo 80 mg 1x denně	p. o., 800 mg 2x denně	s. c., 25 mg každé 3 měsíce
Období náboru pacientů	12/2013–8/2015	4/2019–10/2020	12/2019–8/2021
Průměrný věk při zařazení (roky)	75	77	77
Podíl žen (%)	9 %	10 %	9 %
Hereditární forma (%)	24 %	10 %	12 %
Funkční třída NYHA (%)	I 8 % II 60 % III 32 %	I 11 % II 72 % III 17 %	I 13 % II 78 % III 9 %
NT-proBNP (pg/ml), medián	~3000	2326	~1900

podíl nemocných léčených tafamidisem (20 % a 40 % nemocných), ke kterému byla studijní intervence přidávána. Kromě významného ovlivnění mortalitních a morbiditních cílových ukazatelů zpomalují tyto tři léčebné intervence také zhoršování výkonnosti při šestiminutovém testu chůze a pokles kvality života hodnocené podle Kansaského dotazníku. V České republice je zatím jediným hrazeným lékem pro transthyretinovou kardiomyopatii tafamidis. Očekává se přiznání úhrady acoramidisu a lutrisiranu. Diskutuje se, zda bude optimálním léčebným postupem stabilizace nebo inhibice tvorby transthyretinu, popřípadě kombinace těchto postupů (20). Přímé srovnání těchto strategií však neexistuje. Vzhledem k nákladnosti patrně nebude kombinační léčba těmito preparáty dlouho možná. Pro úspěch léčiv v klinické praxi bude rozhodující tolerance léčby a finanční limitace v konkrétním zdravotním systému.

Závěr

ATTR-CM se projevuje známkami srdečního selhání, fibrilací síní, atrioventrikulárními blokádami a vede k časnější klinické manifestaci aortální stenózy. Podezření na ATTR-CM máme hlavně u jedinců starších šedesáti let, pokud jsou výše uvedené klinické manifestace provázeny ztlustěním stěn LKS. Diagnózu ATTR-CM dokážeme ve většině případů stanovit neinvazivně. Nezbytnou součástí diagnostického algoritmu jsou echokardiografie, scintigrafie s kostními izotopy a vyloučení monoklonální gamapatie pomocí stanovení volných řetězců v séru v kombinaci s imunofixací séra a moči. Při významném podezření na ATTR-CM je třeba pacienta časně referovat do specializovaného kardiologického centra k případnému doplnění CMR či endomyokardiální biopsie a zvážení dalších léčebných možností včetně nasazení adekvátní specifické terapie.

Zkrácené informace o přípravku Beyontra® najdete na stránce 293.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Podpořeno společností BAYER s.r.o. 7/2025 PP-BEY-CZ-0010-1. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- 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):1076-84.
- 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.
- Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:2451-2466.
- García-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, 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(16):1554-1568.
- Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation* 2005; 112:2047-60.
- Pagura L, Porcari A, Cameli M, et al. ECG/echo indexes in the diagnostic approach to amyloid cardiomyopathy: A head-to-head comparison from the AC-TIVE study. *Eur J Intern Med.* 2023;S0953-6205(23)00346-1.
- Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation.* 2016;133(24):2404-12.
- Rauf MU, Hawkins PN, Cappelli F, et al. Tc-99 m labelled bone scintigraphy in suspected cardiac amyloidosis. *Eur Heart J.* 2023;44(24):2187-2198.
- Martínez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, et al. Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(4):466-477.
- 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;36:2585–94.
- 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;38:2879-87.
- Remior-Pérez P, Gómez-Molina M, García-Rodríguez D, et al. Prevalence of Cardiac Amyloidosis Among Elderly Patients With Recent-Onset Atrial Fibrillation: The PREVAL-ATTR Study. *Can J Cardiol.* 2025;41(2):167-177.
- Cannie D, Patel K, Protonotarios A, et al. Prevalence of transthyretin cardiac amyloidosis in patients with high-degree AV block. *Open Heart* 2024;11:e002606.
- 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.
- Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, et al. Efficacy and safety of acoramidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2024;390: 132–42.
- Judge DP, Alexander KM, Cappelli F, et al. Efficacy of Acoramidis on All-Cause Mortality and Cardiovascular Hospitalization in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2025;85(10):1003-1014.
- Judge DP, Gillmore JD, Alexander KM, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Acoramidis in ATTR-CM: Initial Report From the Open-Label Extension of the ATTRIBUTE-CM Trial. *Circulation.* 2025;151(9):601-611.
- Maurer MS, Judge DP, Gillmore JD, et al. Early Increase in Serum Transthyretin by Acoramidis Independently Predicts Improved Survival in TTR Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2025;85(20):1911-1923.
- Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, et al. HELIOS-B Trial Investigators. Lutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2025; 392(1):33-44.
- Falk RH, Cuddy SAM, Itzhaki Ben Zadok O. Silencers versus stabilizers in amyloid cardiomyopathy. Are we asking the wrong questions? *Eur J Heart Fail.* 2025; 27(4):623-627.