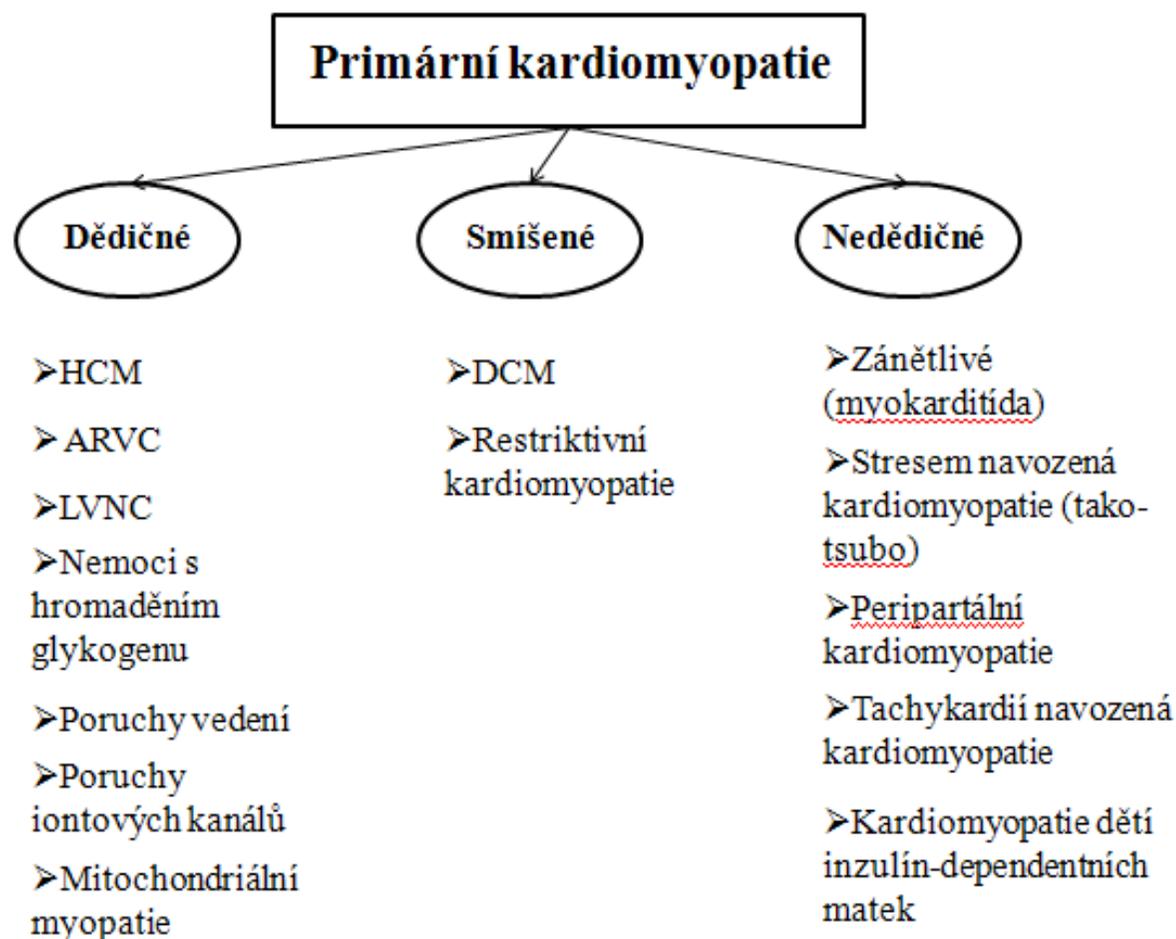


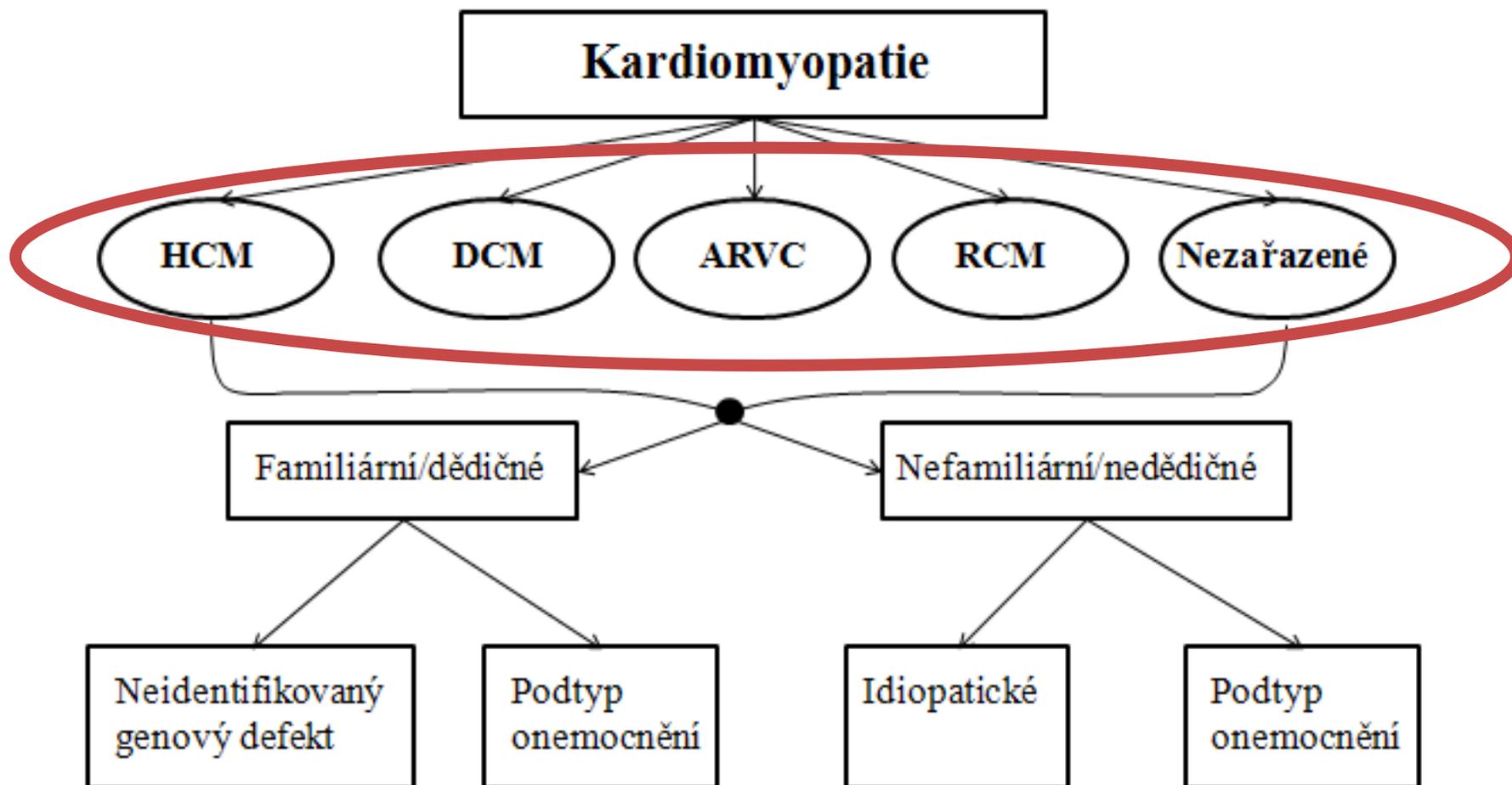
# DILATAČNÍ KARDIOMYOPATIE

MUDr. David Zemánek, PhD  
Kardiologická klinika 2. LF UK Praha a FN Motol, Praha

# AHA klasifikace – 2006



# ESC klasifikace – 2008



# Dilatační kardiomyopatie

- **je charakterizována zvětšením dutiny a snížením systolické funkce levé nebo obou srdečních komor** v nepřítomnosti abnormálních plicích podmínek (hypertenze, vrozená či získaná chlopenní vada) nebo postižení věnčitých tepen dostatečných ke způsobení globální systolické dysfunkce
- dilatace a dysfunkce pravé komory může být přítomná, ale není nutná pro diagnózu

# Minimálně dilatovaná (městnavá) kardiomyopatie

- je charakterizována snížením systolické funkce levé/obou srdečních komor bez současně přítomné restriktivní hemodynamiky nebo významné dilatace levé komory (< 10-15%)
- frekvence výskytu v porovnání s DKMP je 1:3
- klinický obraz a průběh onemocnění se významně neliší od DKMP
- prognóza pacientů je podobná nebo lepší než u pacientů s DKMP (Cioffi G, J Card Fail, 2004)

# Prevalence

- odhadovaná prevalence je **1:2500** v USA, v České republice bude asi podobná
- je příčinou terminálního srdečního selhání asi u 1/3-1/2 pacientů indikovaných k srdeční transplantaci a v České republice je nejčastější příčinou
- **vyskytuje se v každém věku** s maximem výskytu v třetí a čtvrté dekádě

# Etiologie

- **Familiární (dědičné)**
  - **Svalové dystrofie** (Duchenova a Beckerova dystrofie, Emery-Dreyfuss svalová dystrofie, ...)
- **Nefamiliární (získané)**
  - **Zánětlivá** (viry, borrelie, chlamydie, ...)
  - **Toxická** (alkohol, kokain, protinádorové léky, ...)
  - **Těhotenská kardiomyopatie**
  - **Ostatní**
    - hemochromatóza
    - endokrinní onemocnění (hyperthyreóza, ...)
    - metabolické onemocnění (deficit thiaminu, ...)

# Familiární DKMP

- je geneticky podmíněná (asi 20-48% nemocných)
- dědičnost může být autosomálně dominantní, recesivní i vázaná na X-chromozóm (u AD často neúplná penetrace)
- nejčastěji se jedná o **mutace genů kódujících strukturální bílkoviny buňky** (dystrofin, emerin, sarkomerické proteiny, phospholamban, ...)
- podle současných poznatků se také u nefamiliárních forem často jedná o **interakci zevního faktoru a genetické dispozice**

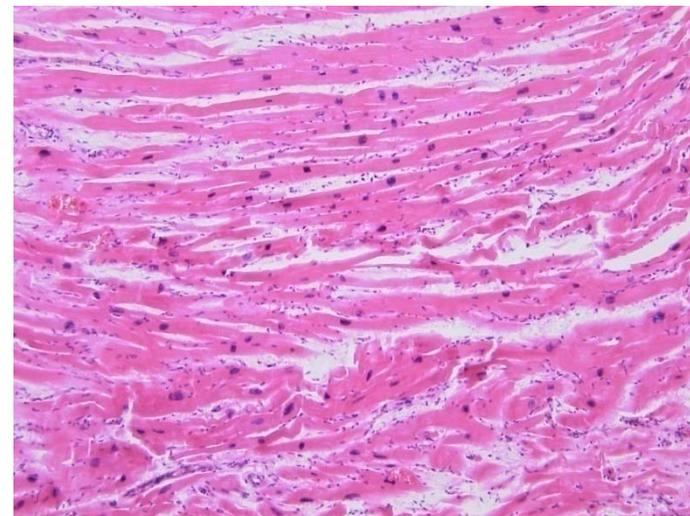
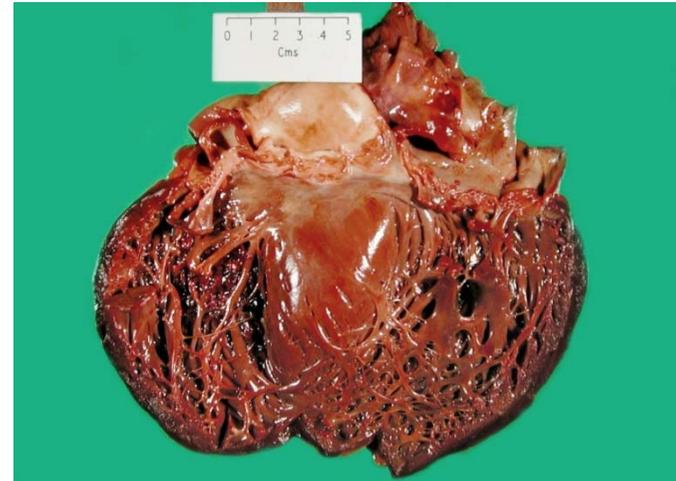
# Genetické mutace u DCM

	Gene	Protein	Protein location
Xp21.2	DMD	Dystrophin	Cytoskeleton/SL
Xq28	G4.5	Tafazzin	Phospholipid
1q12	TNNI1	Cardiac troponin I	Sarcomere
1q32	TNNT2	Cardiac troponin type 2	Sarcomere
2q31	TTN	Titin	Sarcomere
2q35	DES	Desmin	Cytoskeleton
5q34	SGCD	$\delta$ -sarcoglycan	Cytoskeleton/SL
6q12–q16	CMD1K	Unknown	Unknown
6q22.1	PLN	Phospholamban	Calcium
9q13–q22	CMD1B	Unknown	Unknown
9q22–q31	SEMA4D	Unknown	Unknown
10q22.1	MYPN	Myopalladin	Sarcomere
10q22.3–23.2	ZASP/Cypher (LDB3)	LIM domain binding protein 3	Sarcomere
1q42–q43	$\alpha$ 2-actinin	ACTN	Sarcomere

podle Lynn J, et al. Dilated cardiomyopathy, Lancet 2010

# Patologická anatomie

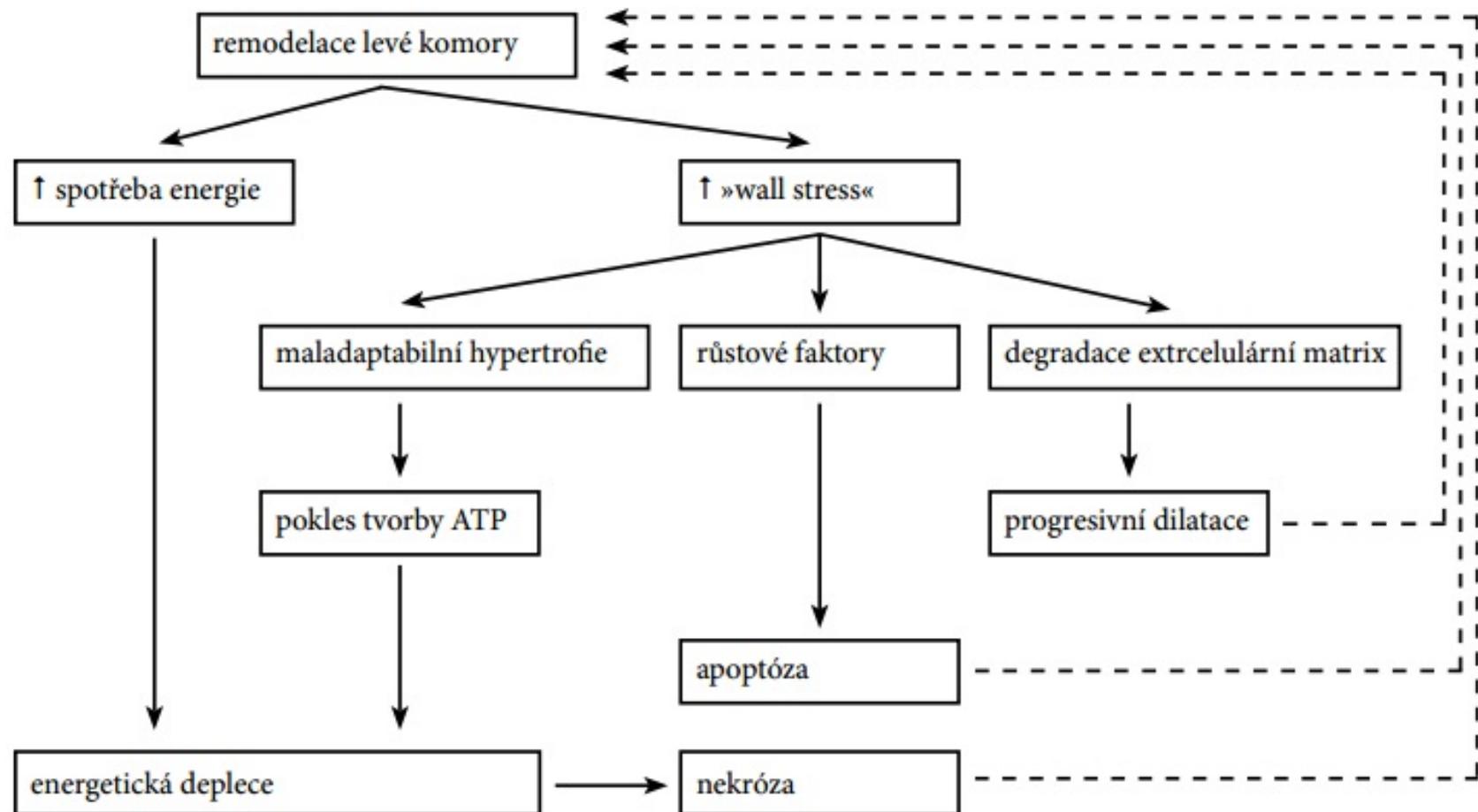
- **Makroskopický nález:**
  - dilatace srdečních dutin
  - dilatace chlopenních ústí
  - často přítomné tromby
- **Histologie:**
  - familiární – nespecifický nález (zvýšená fibróza intersticia, hypertrofie některých myocytů současně s atrofií a zánikem jiných)
  - některé nefamiliární formy mají charakteristický nález



# Patofyziologie

- ➔ primární je porucha funkce myocytů, ať už pro mutaci některého z důležitých strukturálních proteinů, nebo pomocí zevních vlivů
- ➔ dochází k poruše kontraktilní funkce myokardu
- ➔ dlouhodobá aktivace neurohumorálních mechanismů
- ➔ zvýšení oxidačního stresu, nepřiměřená hypertrofie myocytů, množení vaziva

# Patofyziologie



# Klinická manifestace - symptomy

## Příznaky srdečního selhání

- námahová dušnost
- paroxysmální noční dušnost
- nykturie
- únava
- nechutenství, bolest v epigastriu
- palpitace

## Specifické příznaky související s některými specifickými formami

- svalová slabost
- abstinenční příznaky (alkohol, ...)

# Klinická manifestace – fyzikální nález

## Příznaky srdečního selhání

- plicní chrůpky
- tachykardie, cval
- systolický šelest (mitrální regurgitace)
- zvýšená náplň krčních žil, hepatomegalie, periferní otoky (symetrické, většinou DK)
- periferní vazokonstrikce

## Specifické příznaky související s některými specifickými formami

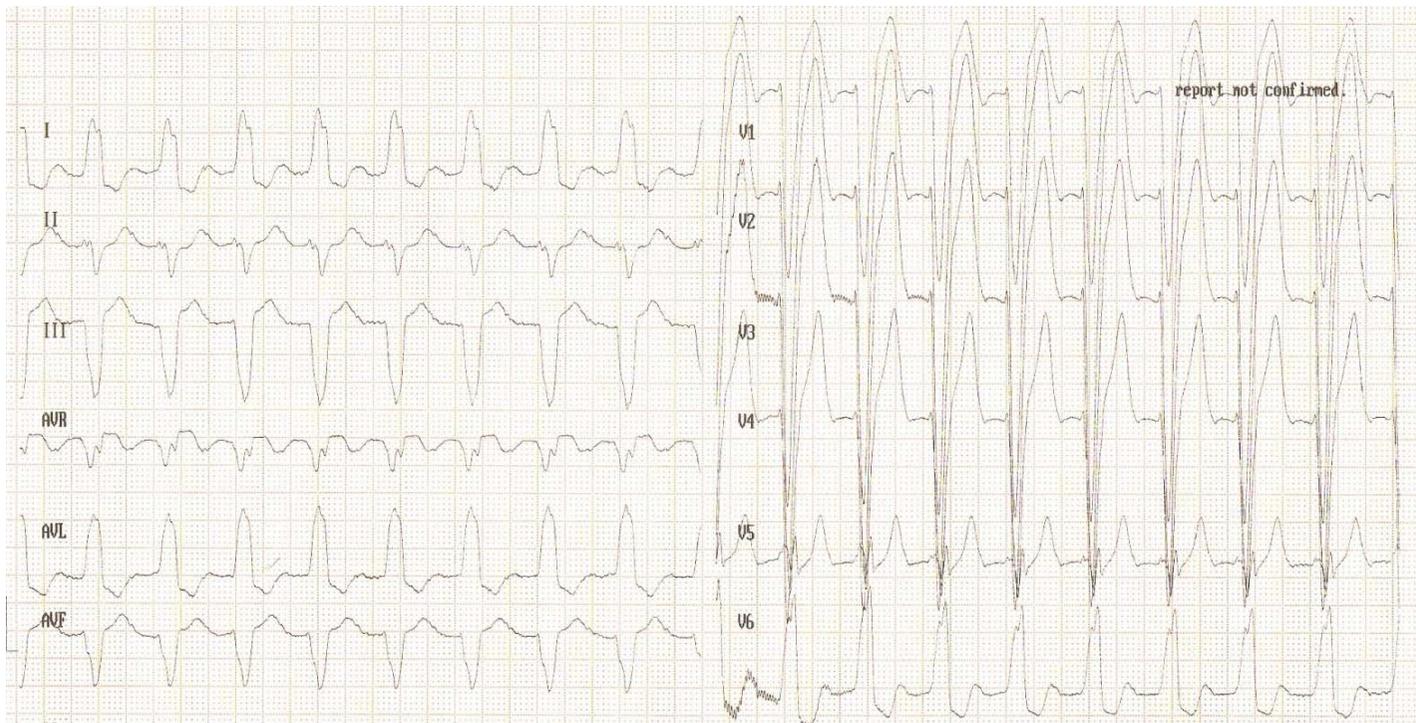
- svalová atrofie
- třes, subikterus

# Diagnostika

- **EKG**
  - senzitivní, nespecifické
- **Echokardiografie**
  - základní vyšetřovací metoda
- **Katetrizační vyšetření**
- **CT a MRI**
- **Laboratorní vyšetření**
  - natriální peptidy, krevní obraz, ...
- **Endomyokardiální biopsie**
  - především u některých nefamiliárních forem

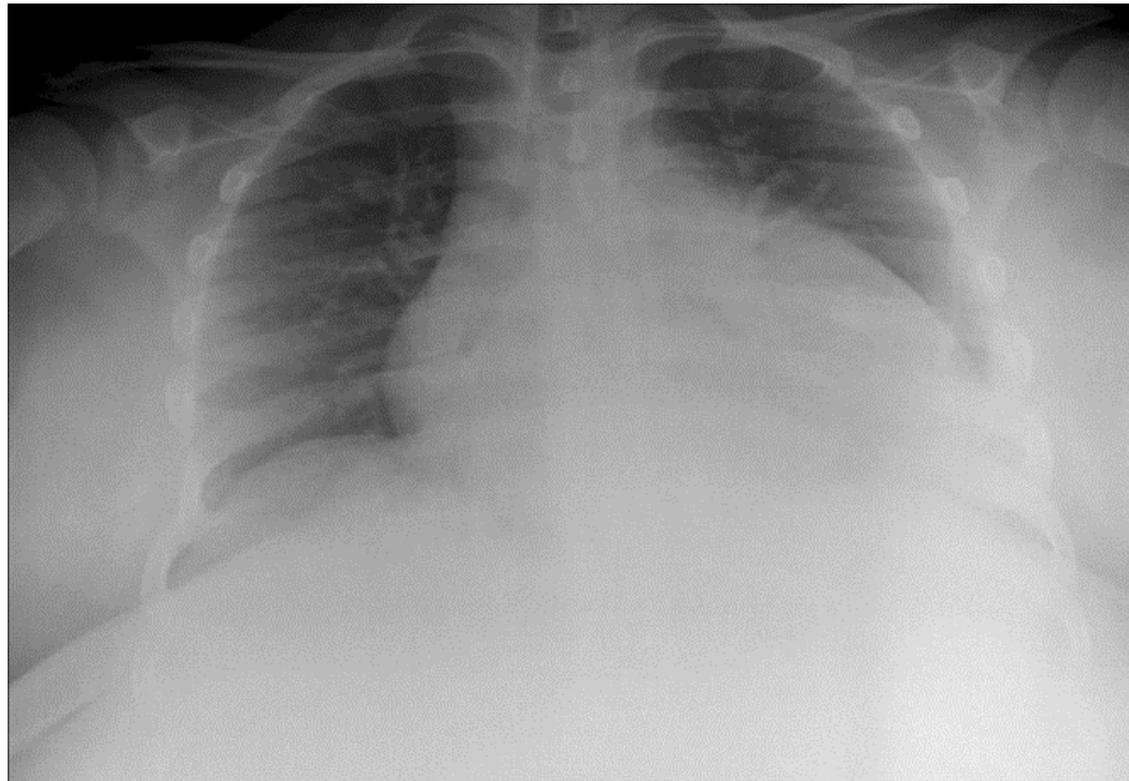
# EKG

- blok levého raménka Tawarova
- nespecifické změny ST úseku a vlny T
- mohou být i Q-kmity (↑ fibróza)



# RTG hrudníku

- Velikost srdečního stínu (KTI), plicní městnání
- Diferenciální diagnostika dušnosti



# Echokardiografie

Echokardiografie je základní vyšetřovací metodou

## ■ 2D echokardiografie

- dilatace srdeční oddílů, vždy levé komory, často také pravostranných
- významně snížená systolická funkce levé (často i pravé) komory
- difúzní porucha kinetiky

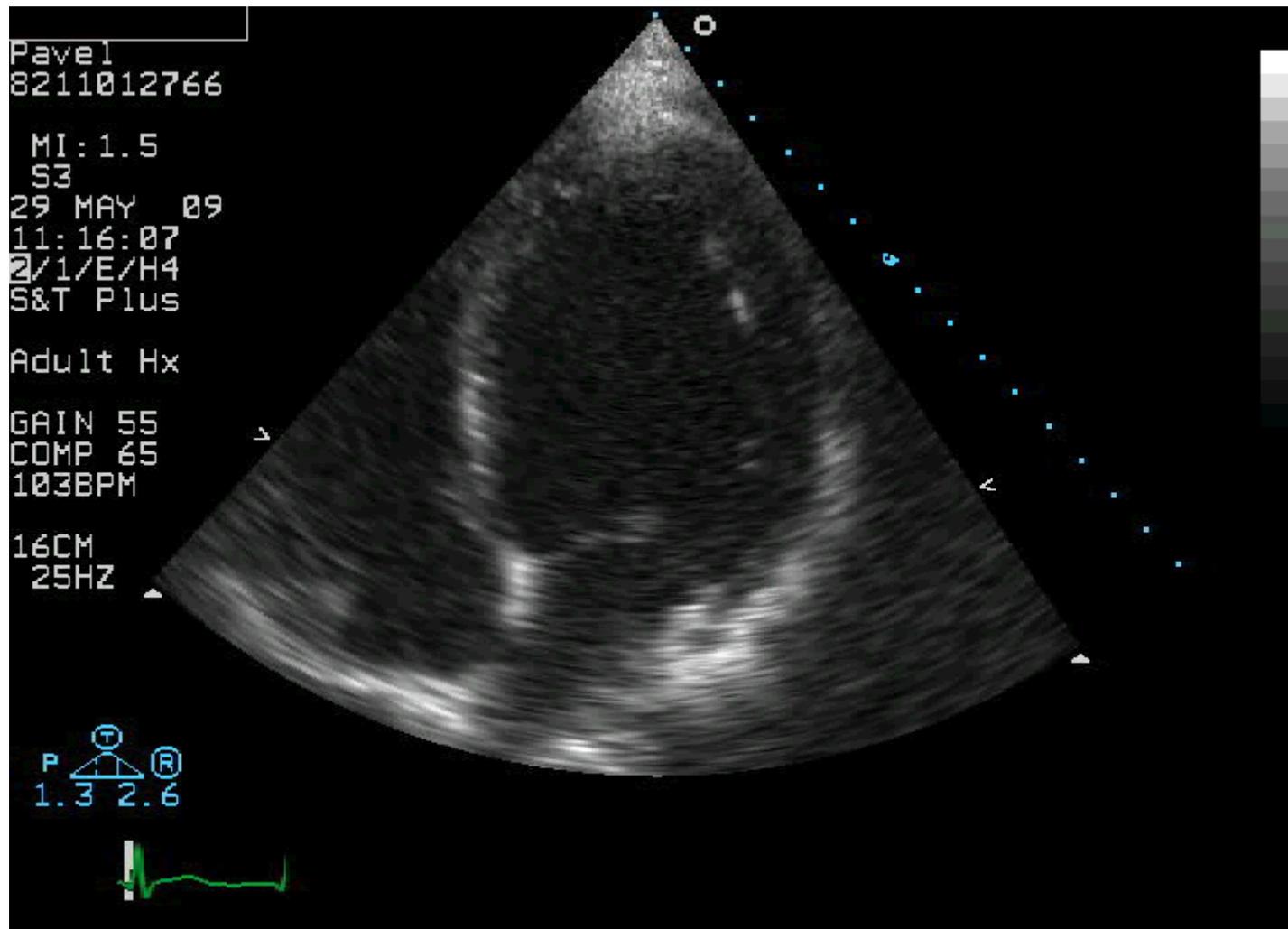
## ■ Dopplerovské hodnocení

- diastolická funkce (transmitrální průtok)
- kvantifikace a semikvantifikace mitrální regurgitace
- kvantifikace plicní hypertenze (trikuspidální regurgitace)

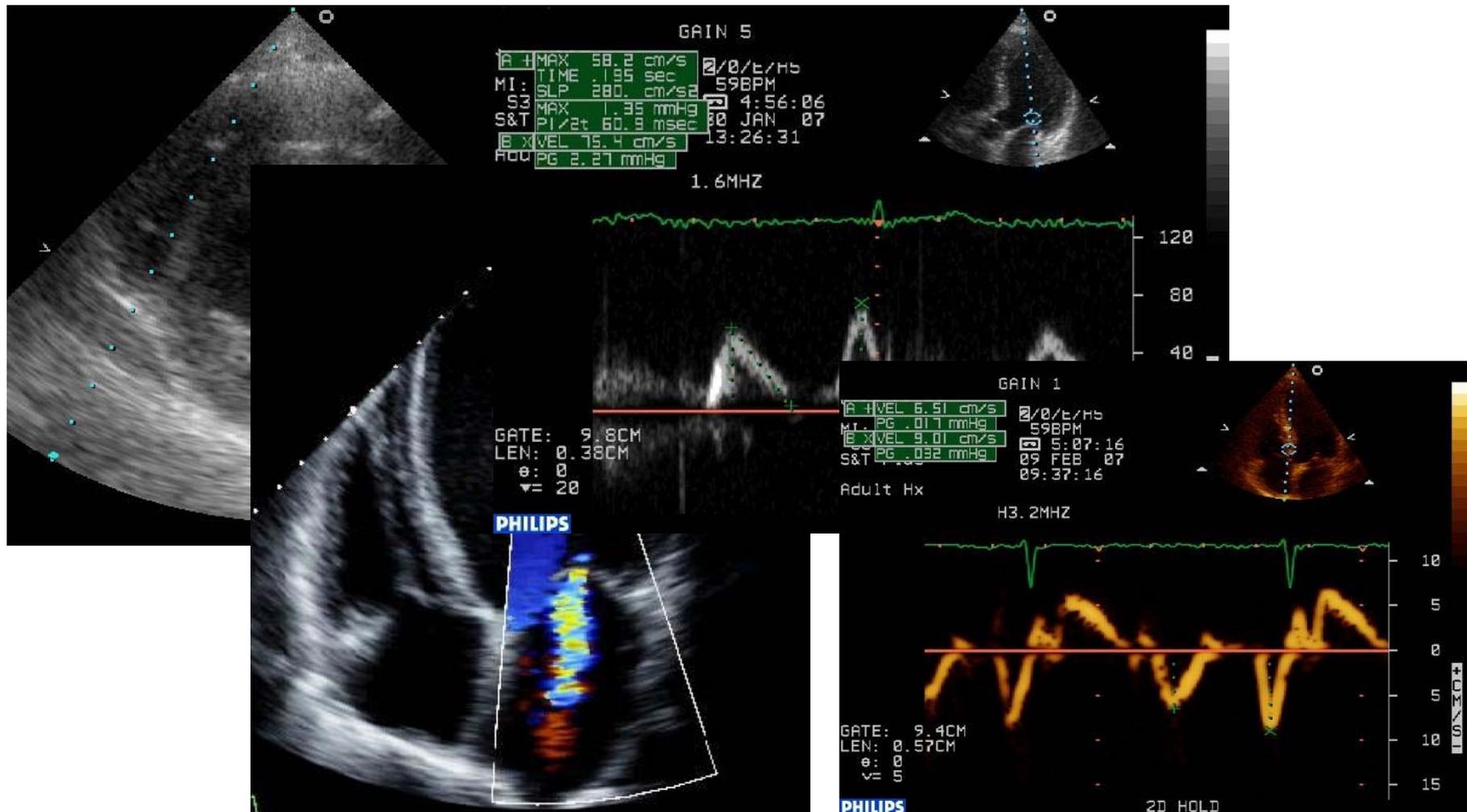
## ■ Novější techniky

- TDI - diastolická funkce, restriktivní plnění
- strain – hodnocení asynchronie

# Echokardiografie



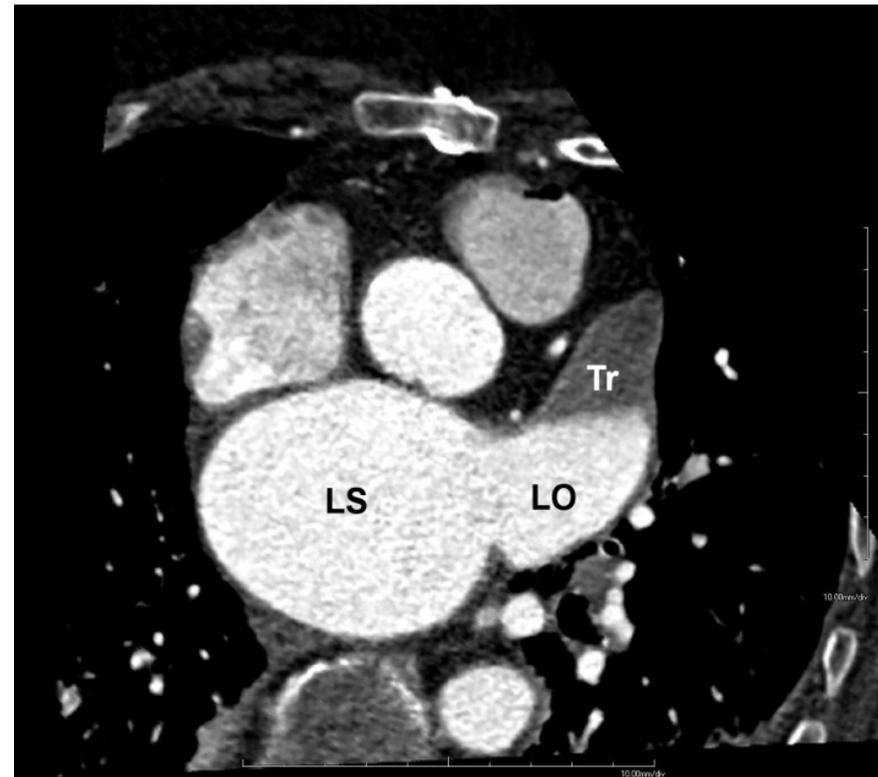
# Echokardiografie



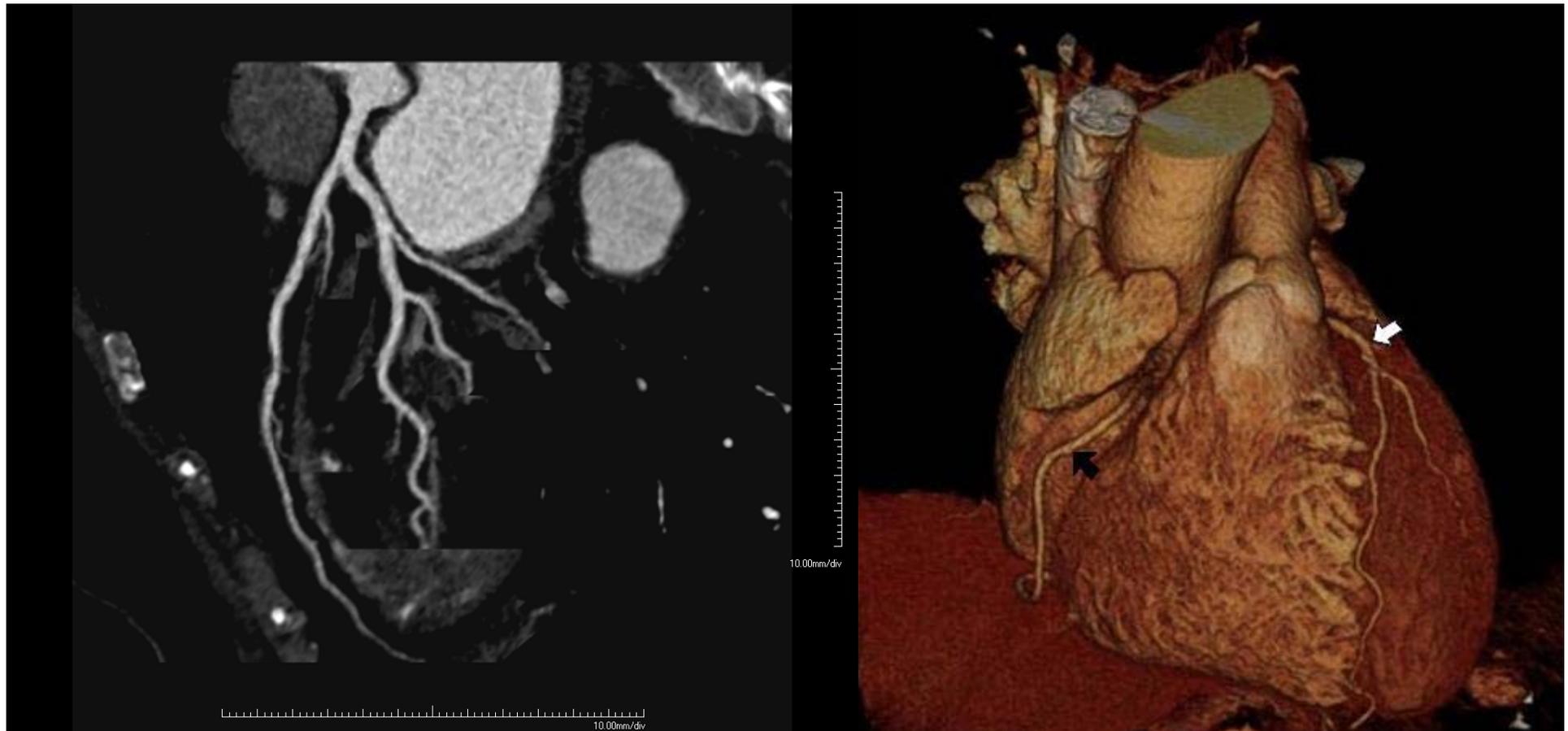
# Počítačová tomografie

## Neinvazivní vyšetření, ale radiální zátěž

- přesné hodnocení objemů, hmotnosti a kinetiky
- zobrazení trombů
- vyloučení ICHS - CT koronarografie



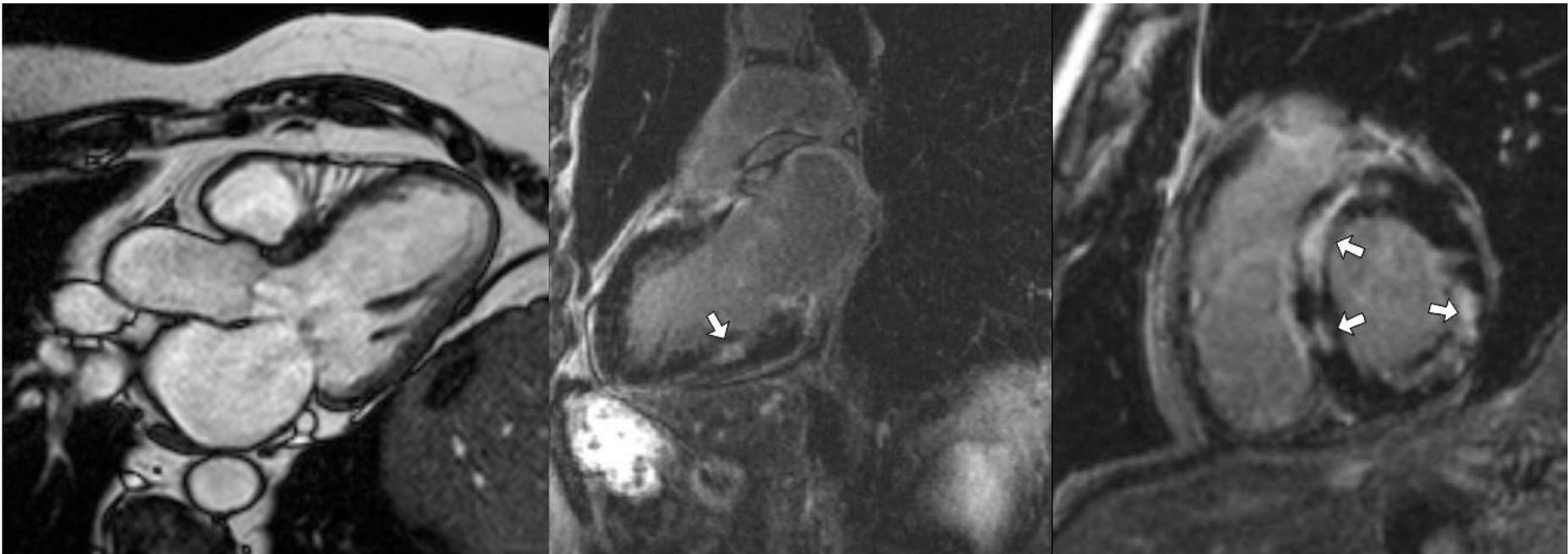
# CT koronarografie



# Magnetická resonance

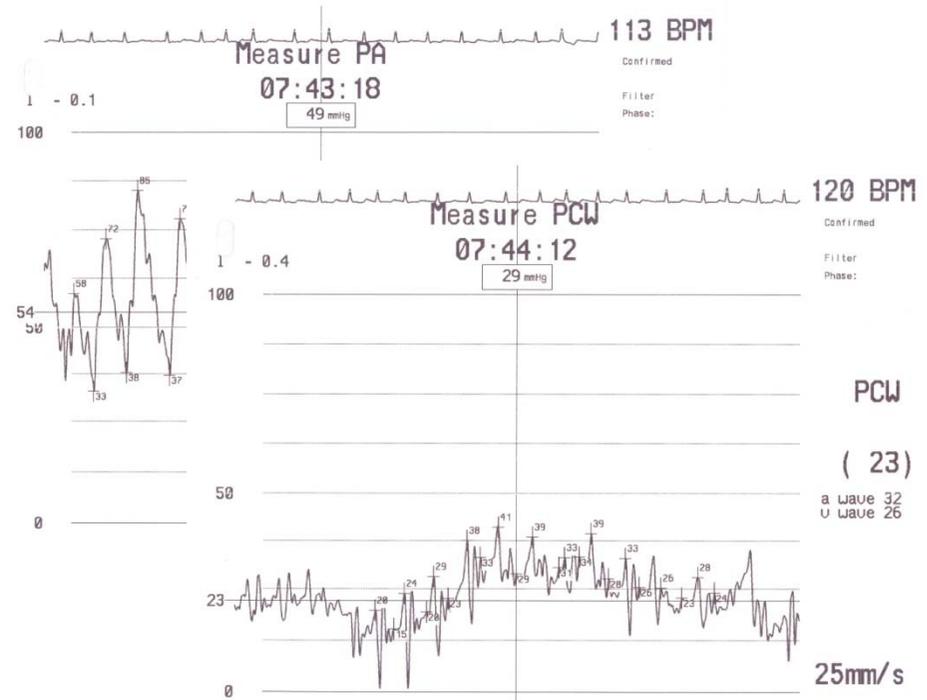
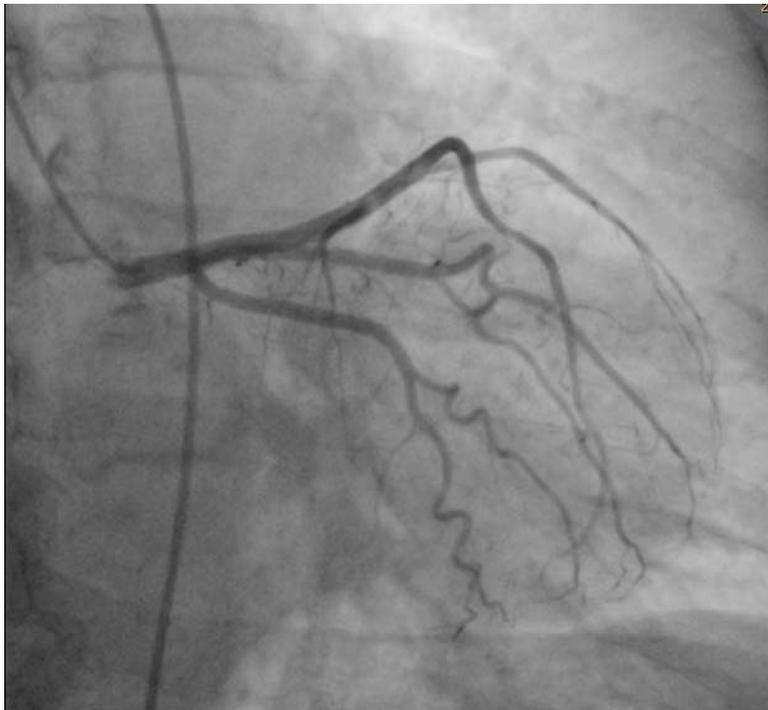
Magnetická resonance – neinvazivní, bez radiační zátěže, hůře dostupná

- hodnocení objemů, hmotnosti a kinetiky
- „late enhancement“ – pozdní sycení, zobrazuje jizevnatá ložiska nebo edém tkáně



# Katetrizační vyšetření

- SKG
  - vyloučení ICHS, invazivní
- Pravostranná katetrizace
  - kvantifikace plicní hypertenze (před TX)

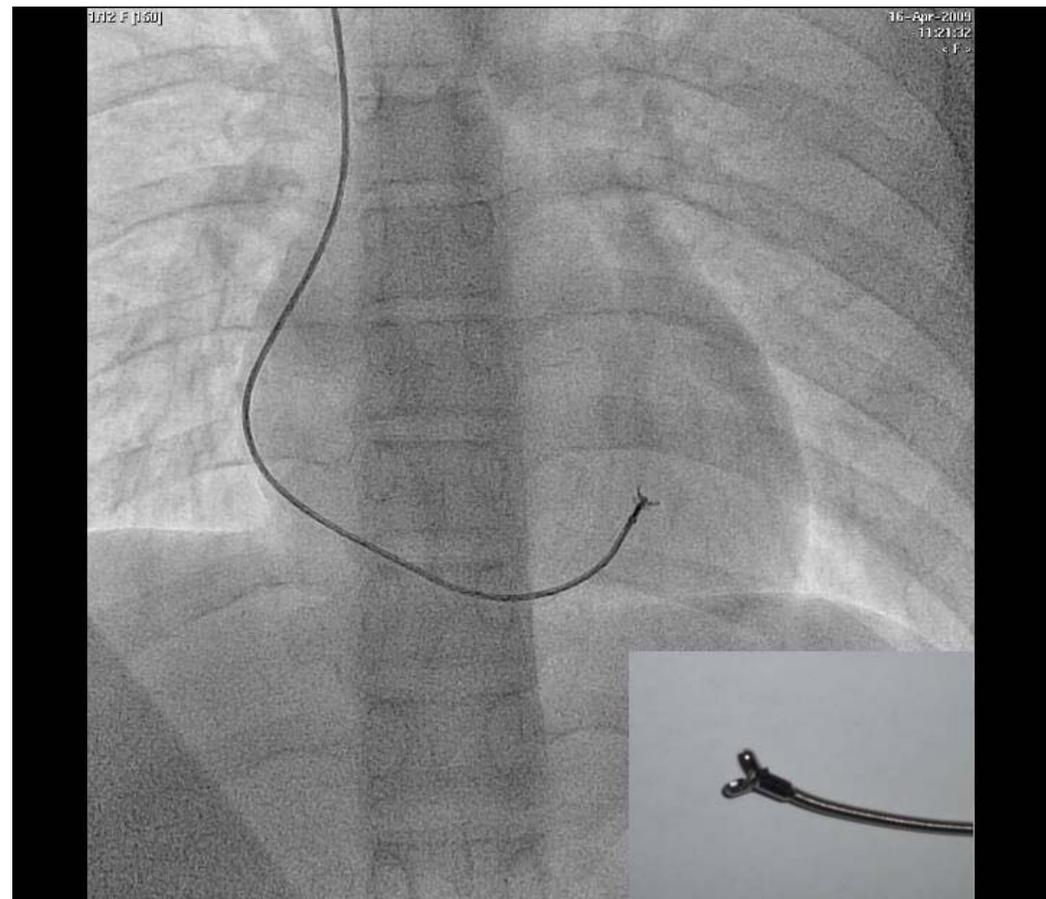


# Diferenciální diagnostika mezi DKMP a ICHS

Metoda	Parametr	DKMP	ICHS
EKG	Q – vlna	(+)	++
	LBBB	++	+
Echokardiografie	EDD LV $\geq$ 7 cm	++	(+)
	Dilatace RV	++	(+)
	Regionální hypokineza	(+)	++
	Difuzní hypokineza	++	+
	Středně významná MR	++	+
	Centrální MR	++	+
Angiografie (CT, SKG)	Stenoza $\geq$ 70 %	-	+++

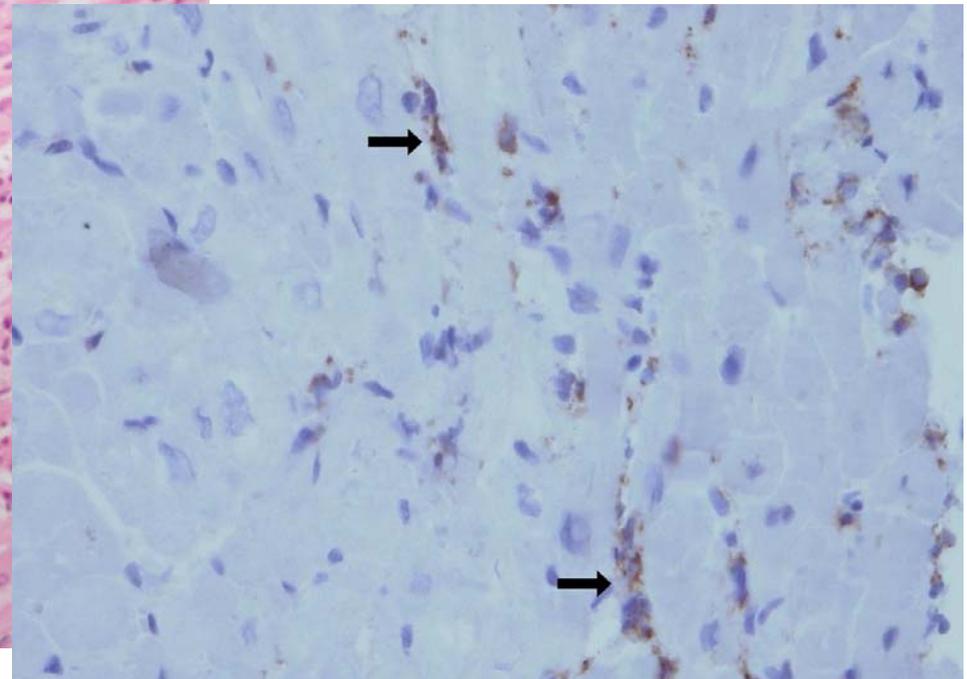
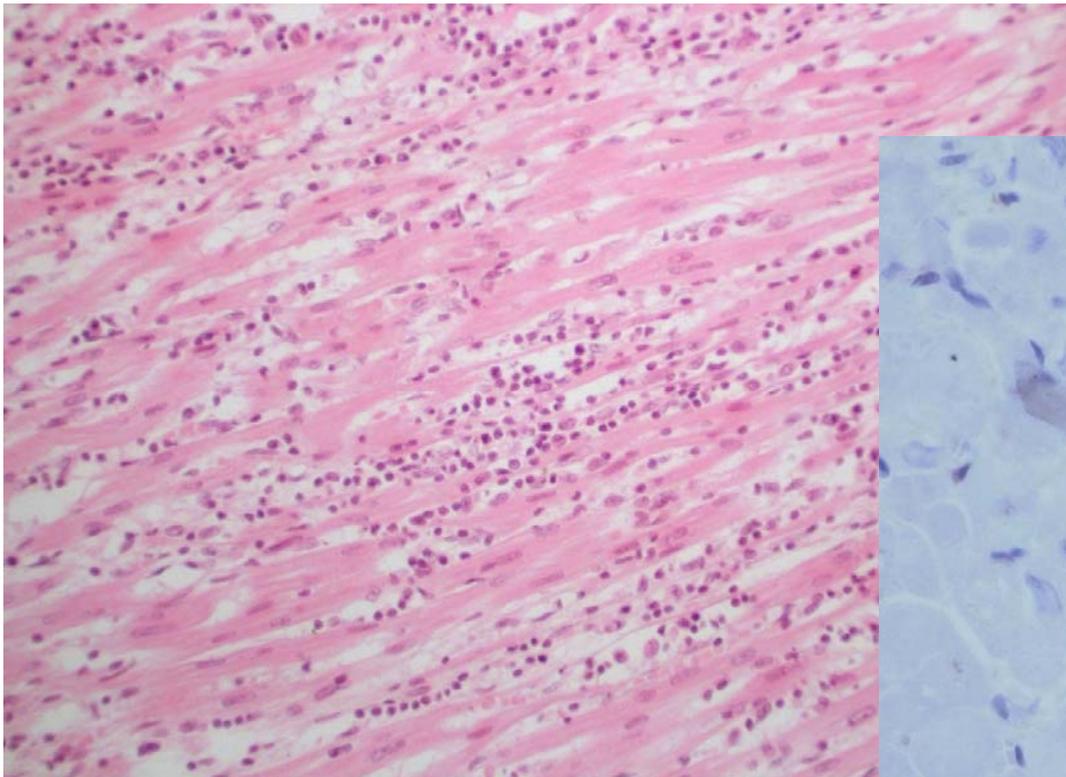
# Endomyokardiální biopsie

- **Invazivní vyšetření**
  - relativně bezpečná
  - pouze indikované případy s odpovědí na definovanou otázku
  - většinou z pravé komory
- **Indikace**
  - transplantace srdce
  - myokarditidy
  - zánětlivá kardiomyopatie
  - antracyklinová toxicita
  - hemochromatóza



# Histologické hodnocení EMB

- klasická histologie
- imunohistochemické vyšetření
- PCR



# Indikace EMB

**Table 2** The role of endomyocardial biopsy in 14 clinical scenarios

Scenario number	Clinical scenario	Class of recommendation (I, IIa, IIb, III)	Level of evidence (A, B, C)
1	New-onset heart failure of < 2 weeks' duration associated with a normal-sized or dilated left ventricle and hemodynamic compromise	I	B
2	New-onset heart failure of 2 weeks' to 3 months' duration associated with a dilated left ventricle and new ventricular arrhythmias, second- or third-degree heart block, or failure to respond to usual care within 1 to 2 weeks	I	B
3	Heart failure of > 3 months' duration associated with a dilated left ventricle and new ventricular arrhythmias, second- or third-degree heart block, or failure to respond to usual care within 1 to 2 weeks	IIa	C
4	Heart failure associated with a DCM of any duration associated with suspected allergic reaction and/or eosinophilia	IIa	C
5	Heart failure associated with suspected anthracycline cardiomyopathy	IIa	C
6	Heart failure associated with unexplained restrictive cardiomyopathy	IIa	C
7	Suspected cardiac tumors	IIa	C
8	Unexplained cardiomyopathy in children	IIa	C
9	New-onset heart failure of 2 weeks' to 3 months' duration associated with a dilated left ventricle, without new ventricular arrhythmias or second- or third-degree heart block, that responds to usual care within 1 to 2 weeks	IIb	B
10	Heart failure of > 3 months' duration associated with a dilated left ventricle, without new ventricular arrhythmias or second- or third-degree heart block, that responds to usual care within 1 to 2 weeks	IIb	C
11	Heart failure associated with unexplained HCM	IIb	C
12	Suspected ARVD/C	IIb	C
13	Unexplained ventricular arrhythmias	IIb	C
14	Unexplained atrial fibrillation	III	C

# Léčba

- Režimová opatření:
  - restrikce soli a tekutin, zákaz alkoholu
  - přiměřená pohybová aktivita
- Farmakologická léčba:
  - standardní léčba srdečního selhání
    - ACE inhibitory
    - Beta-blokátory (carvedilol, bisoprolol, metoprolol)
    - Blokátory receptoru pro aldosteron (spironolacton, eplerenone)
    - Diuretika (furosemid, thiazidy, ...)
    - Blokátory receptoru pro angiotenzin (AT<sub>1</sub>)

# Farmakologická léčba

## Specifické otázky farmakologické léčby:

- **Blokátory AT<sub>1</sub> receptorů**
  - Nejsou důkazy, že jsou lepší než ACEi, proto nejsou indikovány
  - Možná indikace – trojkombinace s ACEi + BB v případě nedostateční kontrolovaného TK, vede k snížení hospitalizací, bez vlivu na mortalitu
  - Indikace – intolerance ACEi, BB
- **Ivabradin**
  - Klidová srdeční frekvence > 70/min při léčbě BB
  - studie SHIFT
- **Antikoagulace a antiagregace** (WARCRAFT)
  - ASA – nedoporučuje (x ACEi), HELAS, WASH study
  - Antikoagulace by měla být zvážena (EF < 20%, CMP, trombus), nedoporučuje se však pro rutinní podávání

# Farmakologická léčba

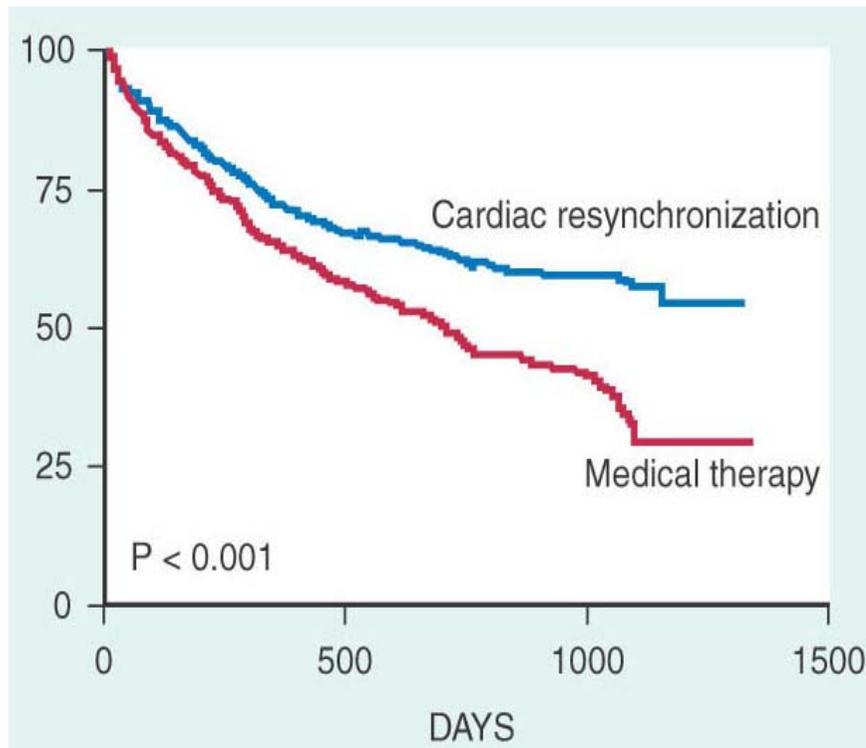
- Specifické otázky farmakologické léčby:
  - Digoxin
    - studie DIG – neovlivnil mortalitu, ale morbiditu
    - Indikován – symptomatické srdeční selhání se současnou fibrilací síní
  - Antiarytmika
    - amiodarone – SV tachykardie, VT – aditivně k ICD
  - Statiny
    - bez profitu (CORONA, GISSI HF), pouze pro pacienty u kterých je jiná indikace
  - NSAID
    - zvyšují mortalitu u SS (Gislason, 2009)

# Nefarmakologická léčba

- **Srdeční resynchronizační léčba**
  - **Indikace:** ND II./III.-IV.st., QRS > 130/120ms LBBB, > 150ms non-LBBB
  - ↓ mortalitu, symptomy, nutnost hospitalizací, dochází k pozitivní remodelaci LK, ↓ Mi reg.
  - non-responders (PROSPECT – echo parametry asynchronie LK)
- **Implantabilní kardioverter defibrilátor**
  - **Indikace:**
    - primární – EF LK < 35%, ND II.-III.st.
    - sekundární – po KPCR, dok. setrvalá KT
  - ↓ mortalitu ve srovnáním s placebem či amiodaronem
  - DKMP x ICHS
- **Mechanické srdeční podpory**
  - **Indikace:**
    - terminální fáze srdeční selhání resistantní na klasickou farmakoterapii jako „bridge-to-transplantation or recovery“
  - **specializovaná centra**

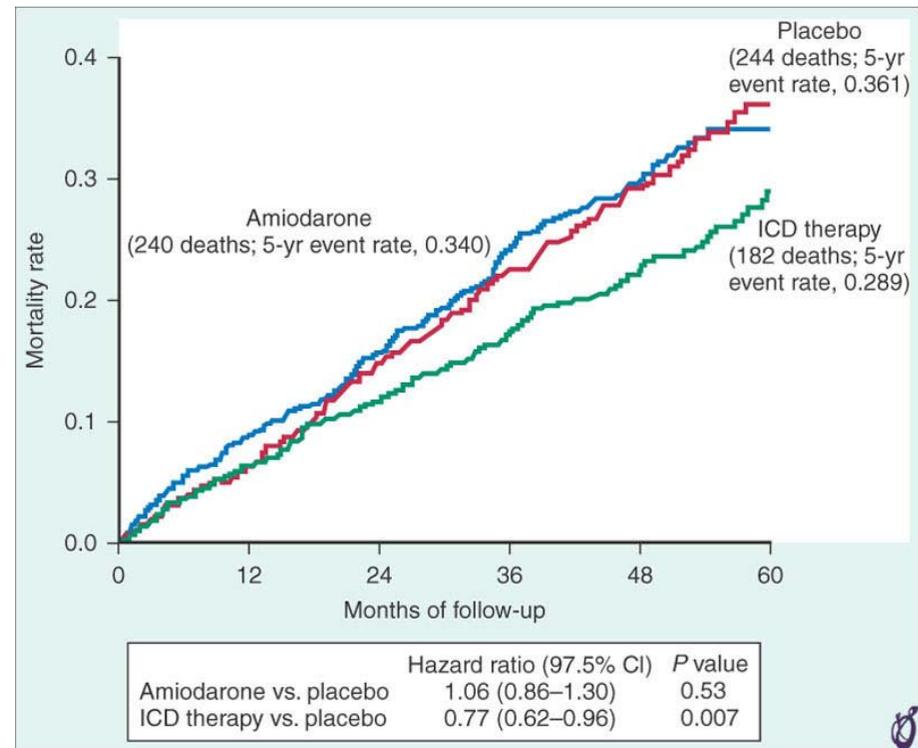
# Nefarmakologická léčba

37% redukce morbidity a mortality



CARE-HF, NEJM 2005

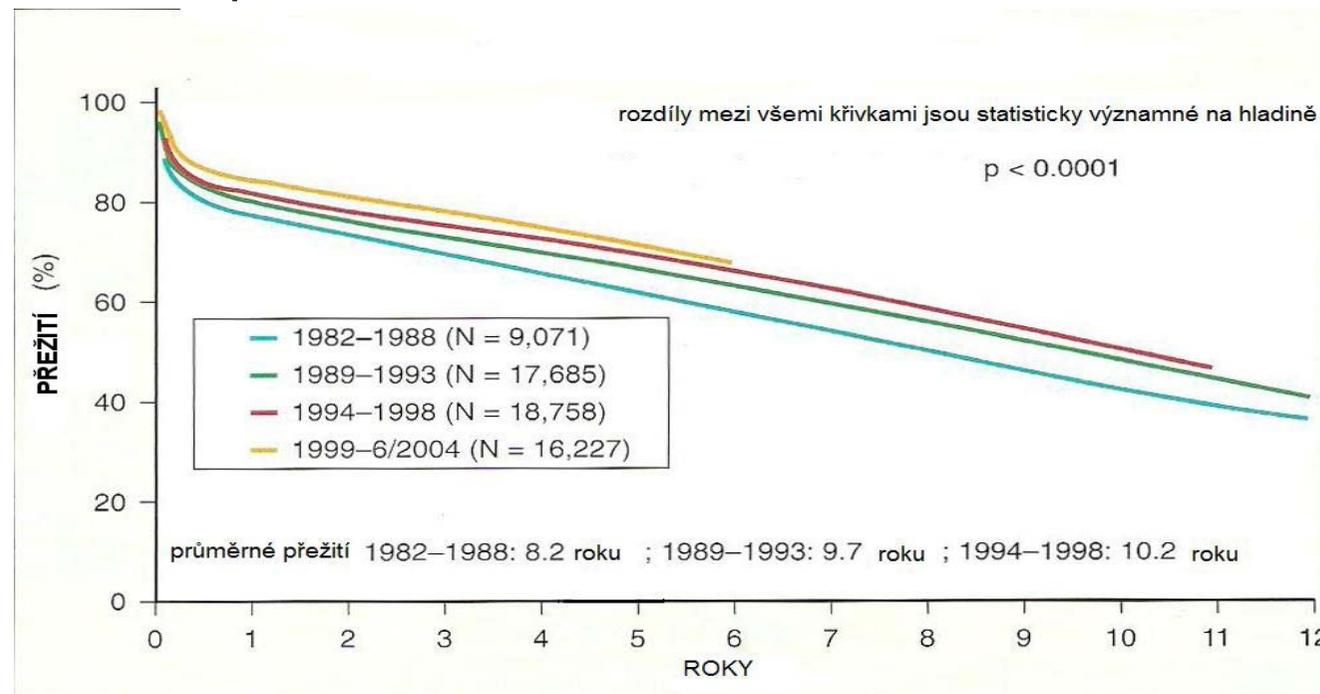
23% redukce mortality



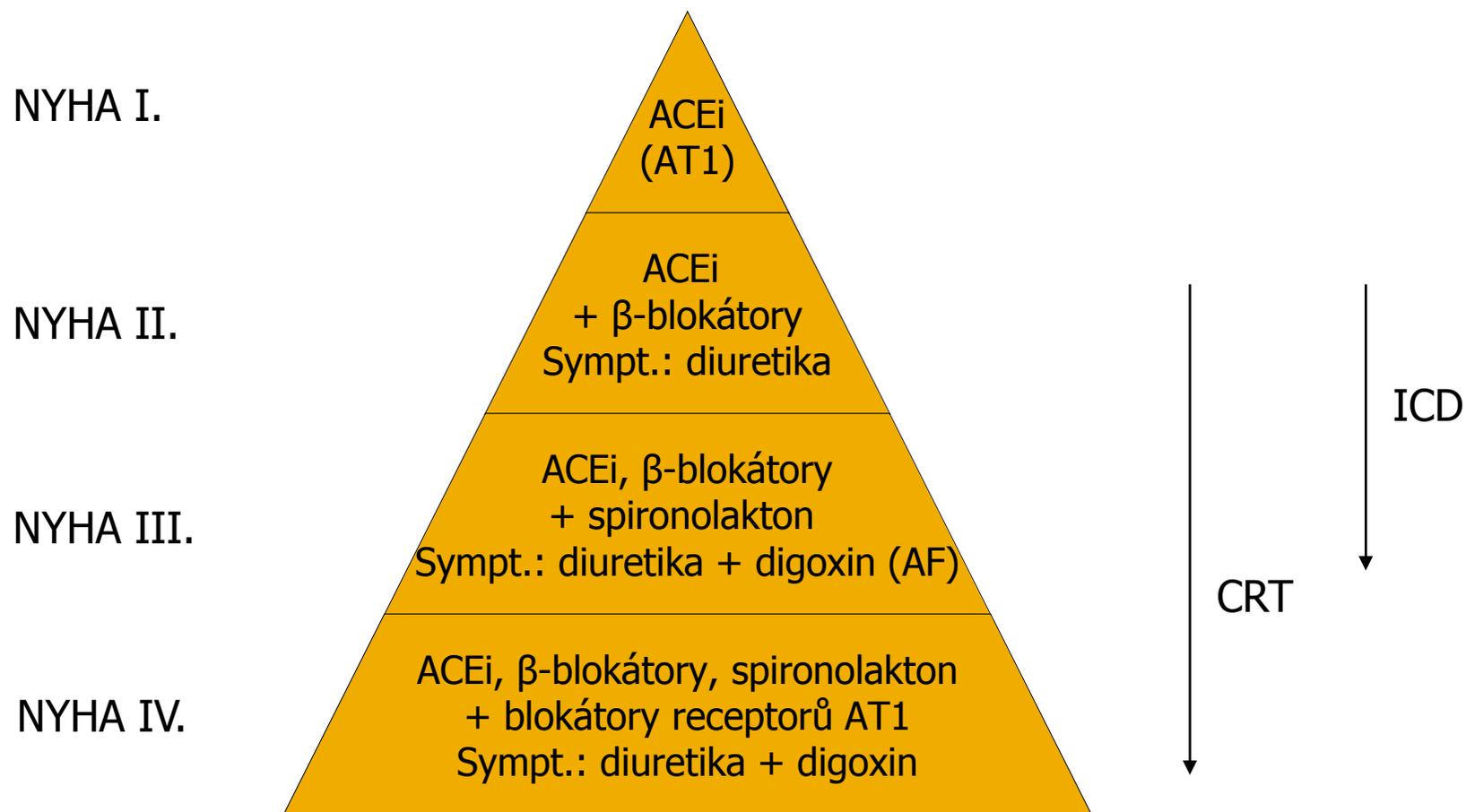
SDC-HeFT, NEJM 2005

# Srdeční transplantace

- zavedené léčba terminální fáze DMP
- nedostatek dárců „donor allocation“
- přes pokroky v immunosupresivní léčbě se křivky přežití zásadním způsobem nemění



# Algoritmus léčby DKMP

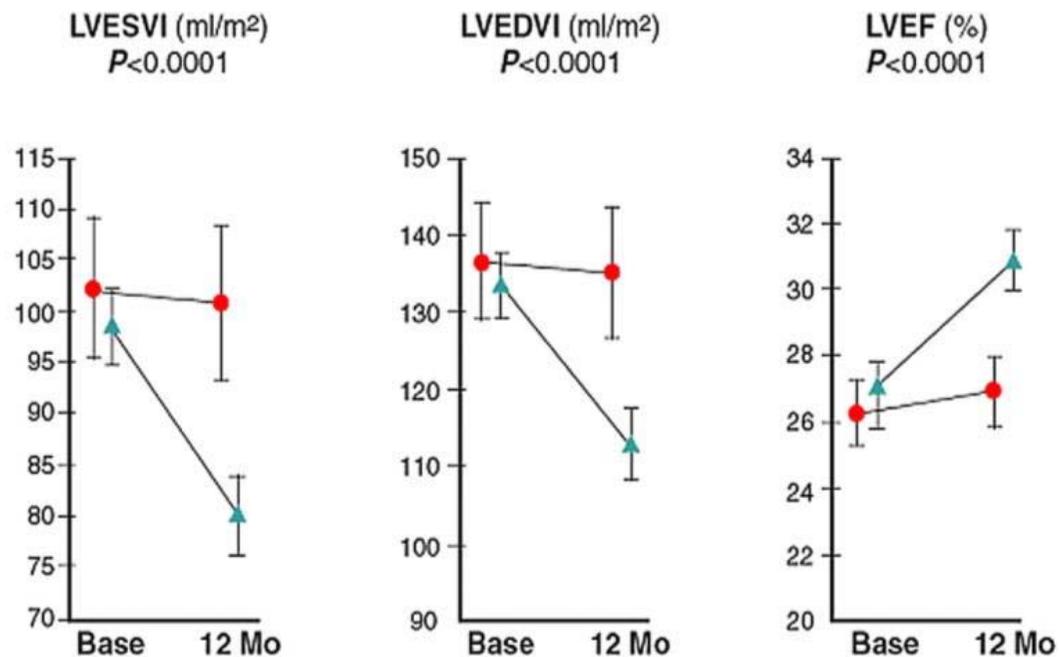


# O čem se hovoří

- BPN „guided“ léčba
  - PRIMA – 345 pacientů (Pfisterer, JAMA, 2009)
  - prospektivní, randomizovaná, „single-blinded“ studie
  - neprokázala zlepšení
- Srdeční resynchronizace u mírně symptomatických
  - REVERSE – 600 pts (Linde, JACC, 2008)
    - mírné pokročilé srdeční selhání (NYHA I-II)
    - ↓ hospitalizací, zlepšení parametrů LK
    - nedošlo ke snížení mortality
  - MADIT CRT – 1820 pacientů (Moss AJ, NEJM 2009)
    - mírné srdeční selhání (NYHA I-II, EF < 30%, QRS > 130ms)
    - BiV + AICD versus AICD
    - ↓ mortalitu a hospitalizace pro srdeční selhání

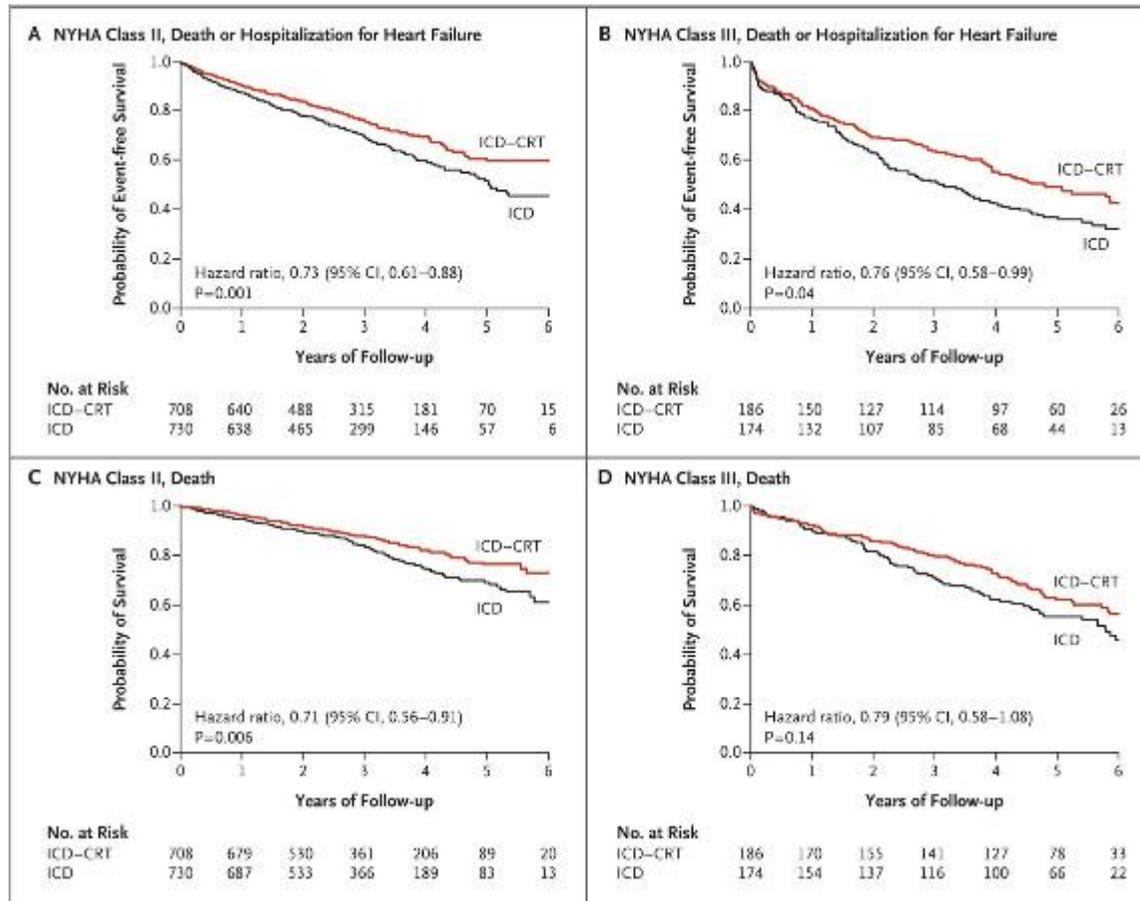
# REVERSE

Mean LVESVI, LVEDVI, and LVEF at Baseline and 12 Months in the CRT-OFF and CRT-ON Groups



Linde, C. et al. J Am Coll Cardiol 2008;52:1834-1843

# RAFT study

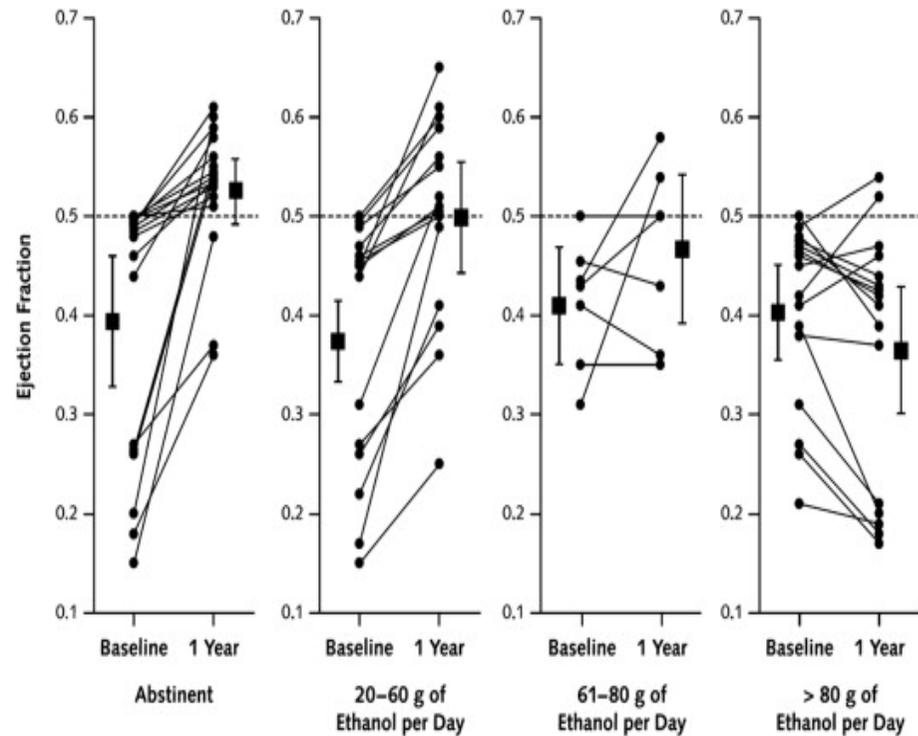
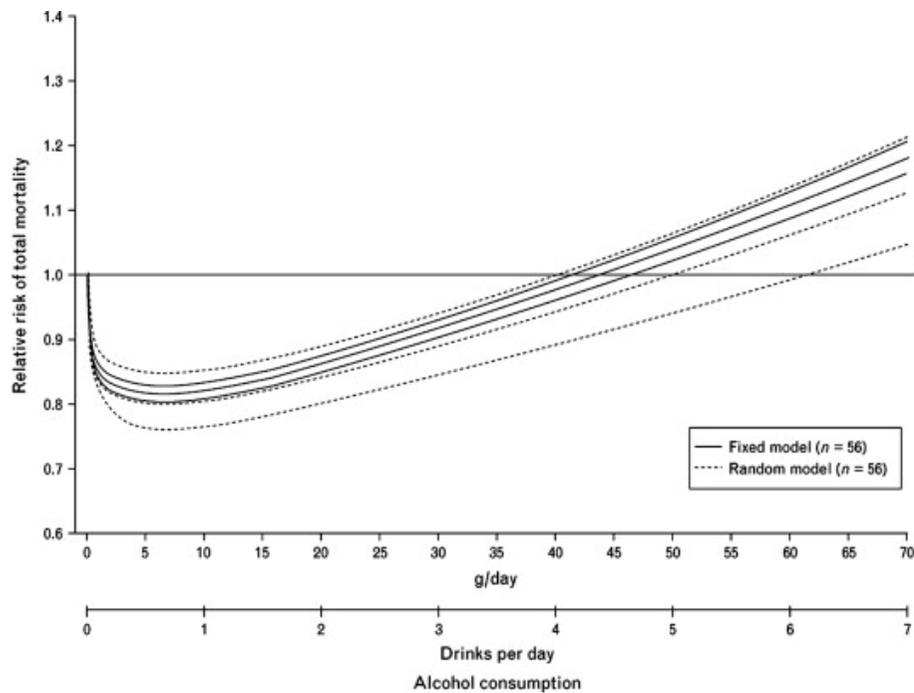


Tang AS, et al. NEJM 2010

# Alkoholem navozená DKMP

- způsobená pravidelnou konzumací alkoholu, efekt alkoholu je na dávce závislý, ale vztah není lineární, předpokládá se také podíl genetické dispozice
- pravidelná konzumace více než 90 g alkoholu/d
- častější u mužů
- kombinace přímého toxického působení a nutriční karence
- rozeznáváme 2 fáze:
  - **počáteční stádium** - asymptomatická dilatace LK s/bez dysfunkce LK
  - **pokročilé stádium** – symptomy, snížená systolické funkce
- léčba – léčba srdečního selhání, abstinence !!!

# Alkoholem navozená DCM



Di Castelnuovo A, Arch Intern Med 2006

Gary SF, et al. Am J Med 1990

# DKMP u svalových dystrofií

- tradičně se řadí jako samostatná jednotka, i když podkladem jsou mutace genů kodujících dystrofin a emerin, a tak by měly patřit k **familiárním formám**
- důvodem je jejich klinický obraz se současným postižením svalů

**Duchenova muskulární dystrofie** – mutace dystrofinu (X-recesivní), projevy do < 5 let, úmrtí ~ 25 let, většinou pod obrazem respiračního selhání, postiženo svalstvo trupu

**Beckerova muskulární dystrofie** – podobná, méně častá, kardiální manifestace až kolem 30 let, poruchy rytmu a srdeční selhání

**Emery-Dreyfuss svalová dystrofie** – X-vážená mutace pro emerin, postiženo svalstvo končetin, poruchy rytmu

# Těhotenská kardiomyopatie

- Je nefamiliární DKMP:
  - 1) vznik v době 1 měsíc před porodem nebo v průběhu 5 měsíců po porodu
  - 2) nepřítomnost preexistujícího kardiálního onemocnění
  - 3) nepřítomnosti jiné příčiny vyvolávající srdeční dysfunkci
- Rizikové faktory: tradičně zahrnují vyšší věk rodiček (>30 let), vícečetné těhotenství, vícero dičky, obezitu, hypertenzi, preeklampsii a je častější u černochoů
- Patofyziologie zůstává neznámá
- Prognóza:
  - u většiny nemocných dochází po porodu k částečnému zlepšení nebo k plné normalizaci parametrů LK (až u 50 % během 6 měsíců po porodu)
  - další těhotenství představuje zvýšené riziko (21% respektive 44%, mortalita 19%)
- Léčba
  - hydralazin, nitráty, amlodipin, event. iontropika
  - antikoagulační léčba - LMWH

# Kardiomyopatie způsobená protinádorovými léky

## ■ Antracykliny

- Mechanismus – předpokládá se na dávce závislé poškození myocytu ↑ oxidačního stresu ⇒ kumulativní ztráta myocytů ⇒ snížení systolické funkce LK
- Histologicky – charakteristický nález v EMB (ztráta myofibril)
- Typy
  - **Akutní** – arytmie, reverzibilní snížení EF LK, může být i fatální
  - **Chronická** – 1–12 měsíců, ireverzibilní
  - **Pozdní** – více než 1 rok, ireverzibilní
- Riziko: věk, ženy, předchozí ozařování hrudníku a onemocnění srdce
- Kumulativní dávka doxorubicinu 400-500 mg/m<sup>2</sup> (300 mg/m<sup>2</sup>)
- Léčba: standardní léčba srdečního selhání

## ■ Transtazumab, Taxany, Cyklofosfamid

# Zánětlivá kardiomyopatie

Jedná se o poškození myokardu infekcí nebo infekcí navozeným zánětem

- **Etiologicky:**
  - Viry (adenoviry, enteroviry, parvovirus B19, HHV-6, ...)
  - Baktérie (borrelie, corynebacterium diphtheriae, ...)
  - Ostatní (mykotické, protozoa)
- **Dělení:**
  - **Myokarditidy**
    - **fulminantní** – rychlá progresse s vývojem dysfunkce LK s nutností ionotropní nebo mechanické podpory, většinou reverzibilní
    - **akutní** – rychlý průběh s teplotami, změnami EKG, pos. KSM, možný poruchy kinetiky, poruchy AV převodu, cca u 80% dojde k úpravě
  - **Zánětlivá DKMP**
    - má morfologická i klinický obraz DKMP
    - histologicky jsou v myokardu přítomny známky zánětu s/bez současné infekce

# Zánětlivá kardiomyopatie

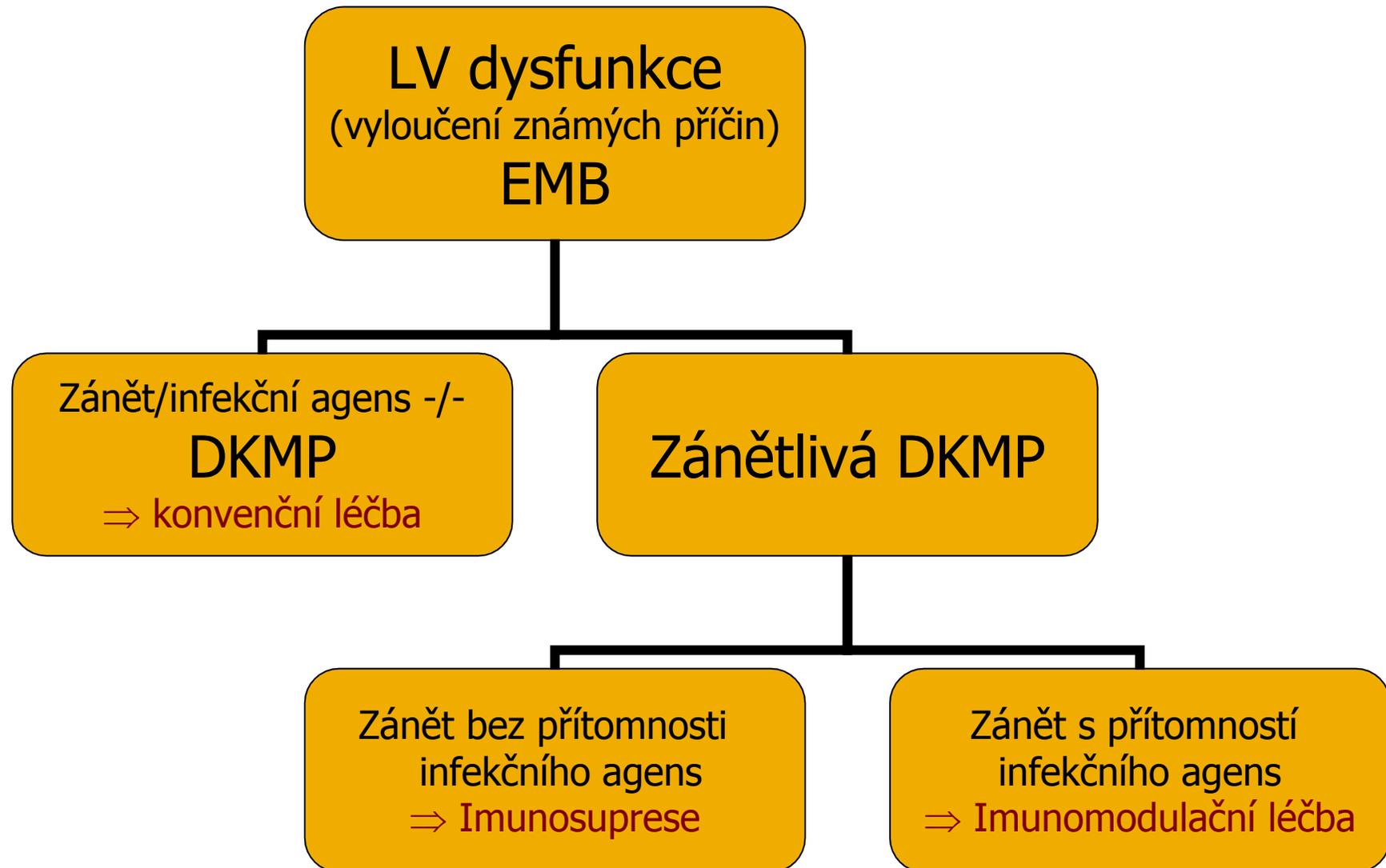
## ■ Diagnóza:

- EKG, echokardiografie, kardi specifické markry, CRP
- SKG, CT – vyloučení koronární nemoci, MRI – ložiska zánětu
- EMB – nejvíce specifická

## ■ Léčba:

- **Konvenční léčba srdečního selhání** (BB, ACEi, diuretika, BiPM, ICD, ...)
- **Imunosuprese**
  - Wojnicz (2001) – 84 pacientů, kortikoidy + azathioprin, zlepšení EF LK, NYHA třídy, ↓ mortality
  - Frustaci (2008) – TIMIC, 85 pacientů, kortikoidy + azathioprin, zlepšení EF LK, ↓ EDD LK, ↓ zánětu
- **Imunomodulace**
  - Schultheiss (2008) - 143 pacientů, 2 roky,  $\beta$ -interferon, eliminace virové nálože, zlepšení třídy NYHA (12M, x 24M) a QOL, bez změny EF LK, rozdíl mezi viry (parvovirus x adenovirus, enterovirus)

# Perspektivní algoritmus léčby



# Hemochromatóza

- způsobené patologickým ukládáním železa v organismu
- primární (juvenilní, dospělá) a sekundární forma
- Klinicky: hepatopatie, postižení kloubů, hyperpigmentace, hypogonadismus, diabetes
- 2 formy:
  - DKMP
  - RKMP
- Arytmie
- Dg: EMB, MRI
- Léčba: venepunkce, chelátová léčba

