

**Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta**

Studijní program : Doktorský studijní program v biomedicině

Studijní obor: Zobrazovací metody v lékařství



**UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta**

MUDr. Michal Fikrle

Využití moderních metod echokardiografie a magnetické rezonance v diagnostice srdeční amyloidózy

Novel echocardiographic and magnetic resonance methods in diagnostics of cardiac amyloidosis

Disertační práce

Školitel : prof. MUDr. Tomáš Paleček Ph.D.

Praha 2019

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 1. 12. 2019

MUDr. Michal Fikrle

Identifikační záznam:

FIKRLE Michal. *Využití moderních metod echokardiografie a magnetické rezonance v diagnostice srdeční amyloidózy.* [Novel echocardiographic and magnetic resonance methods in diagnostics of cardiac amyloidosis]. Praha, 2019. 116 stran, 2 přílohy.

Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, II. interní klinika Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Vedoucí práce prof. MUDr. Tomáš Paleček Ph.D.

Poděkování :

Mé poděkování patří především mému školiteli, panu profesorovi Tomáši Palečkovi. Po celou dobu mého Ph.D. studia to byl právě on, kdo směřoval mé kroky, učil mě postupům vědecké práce, poskytoval své rady a díky jehož nadšení se nám společně podařilo získat data potřebná k sepsání této Ph.D. práce.

Děkuji svému kolegovi MUDr. Josefu Markovi z II. interní kliniky Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, jenž je nejen vynikajícím lékařem, ale zároveň i výborným vědcem, za veškerou pomoc v průběhu mého Ph.D. studia, hlavně se statistickými metodami hodnocení výsledků a s grafickou úpravou.

Děkuji současně panu profesorovi Aleši Linhartovi, současnému přednostovi II. interní kliniky Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, pod jehož vedením mi bylo ctí několik let pracovat, za jeho příklad působení jako lékaře a vědce a za to, že mi umožnil věnovat se vědecké činnosti na jeho klinice. Současně děkuji i celému vedení a všem kolegům z II. interní kliniky za podporu v průběhu mého Ph.D. studia.

Děkuji panu primáři Zdeňku Klimsovi, mému současnému nadřízenému, za umožnění pokračování mého Ph.D. studia a všem mým současným kolegům z kardiologického oddělení Nemocnice Jihlava za podporu v mém studiu.

Abstrakt:

Amyloidózy zahrnují skupinu onemocnění způsobených ukládáním patologické bílkoviny amyloidu do různých tkání. Amyloid může vznikat celou řadou patologických procesů. Některé z amyloidóz mohou postihovat i srdeční svalovinu. Srdeční postižení u amyloidózy je pak hlavním faktorem, který limituje prognózu postiženého jedince. Diagnostika srdeční amyloidózy je nesnadná, zvláště pro nespecifické symptomy i nálezy při běžných vyšetřovacích metodách. Cílem naší práce bylo zhodnotit využitelnost nových diagnostických postupů na poli zobrazovacích metod, konkrétně magnetické rezonance srdce s využitím pozdního sycení kontrastní látkou na bázi gadolinia a dále echokardiografického hodnocení tzv. strainu, tj. deformace myokardu levé komory, v diagnostice amyloidové kardiomyopatie. V naší první studii jsme vyšetřili 22 pacientů s AL amyloidózou srdeční, a to jak echokardiograficky, tak magnetickou rezonancí srdce včetně tkáňové charakteristiky myokardu na základě techniky pozdního sycení kontrastní látkou. Srovnávali jsme morfologické a funkční parametry levé komory zhodnocené magnetickou rezonancí, jakožto zlatým standardem hodnocení morfologie a funkce srdečních oddílů, s parametry získanými echokardiografickým hodnocením. Následně jsme vyhodnocovali přítomnost a typ pozdního sycení gadoliniové kontrastní látky. Prokázali jsme, že echokardiografické hodnocení ejekční frakce levé komory a jejích jednorozměrných morfologických parametrů jsou srovnatelné s magnetickou rezonancí. Naopak, při hodnocení objemů a hmotnosti levé komory dochází k významným rozdílům, kdy echokardiografie nadhodnocuje hmotnost levé komory a podhodnocuje její objemy. Při charakteristice myokardu pomocí techniky pozdního sycení kontrastní látkou se jako typická pro amyloidovou kardiomyopatii jeví být přítomnost globálních typů sycení, subendokardiálně až transmurně, homogenně nebo heterogenně. Tyto globální typy pozdního sycení kontrastní látkou jsme našli celkem v 78% případů, což je v souladu s recentně publikovanými studiemi jiných autorů. V druhé části naší práce jsme se zabývali echokardiografickým hodnocením longitudinálního strainu levé komory u pacientů s AL amyloidovou kardiomyopatií, konkrétně posouzením diagnostické využitelnosti zjednodušeného přístupu jeho hodnocení pouze v apikální čtyřdutinové projekci. Z dosud publikovaných prací plyne, že pro amyloidovou

kardiomyopatii je typické zachování longitudinálního strainu apikálních segmentů levé komory při poklesu strainu v midventrikulárních a bazálních srdečních segmentech. Z naší práce, která porovnávala nálezy u celkem 60 jedinců se srovnatelným difuzním zesílením stěn způsobeným amyloidózou z lehkých řetězců, arteriální hypertenzí nebo Fabryho chorobou vyplývá, že relativní apikální zachování longitudinálního strainu levé komory hodnocené v apikální čtyřdutinové projekci je u amyloidové kardiomyopatie signifikantně vyšší než u jiných zkoumaných typů srdeční hypertrofie, ovšem se značným překryvem hodnot. Na základě multivariační analýzy bylo prokázáno, že k odlišení srdeční AL amyloidózy od jiných forem hypertrofie levé komory je nutné používat parametr relativního apikálního zachování longitudinálního strainu levé komory v kombinaci s dalšími tradičními prediktory amyloidové kardiomyopatie. Výsledky naší práce tedy v souhrnu demonstrují, že využití moderních metod magnetické rezonance a echokardiografie, konkrétně tkáňová charakteristika na základě pozdního sycení kontrastní látkou a deformační analýza myokardu, zlepšuje neinvazivní diagnostiku srdeční amyloidózy

Klíčová slova:

srdeční amyloidóza, echokardiografie, strain, relativní zachování apikálního longitudinálního strainu, magnetická rezonance, pozdní sycení kontrastní látkou na bázi gadolinia

Abstract:

Amyloidosis is a term used for a whole group of diseases caused by deposition of a substance called amyloid into different tissues. Amyloid may be produced by a range of pathologic processes. Heart affliction is typical for only several types of amyloidoses. Heart involvement is then the patient's prognosis major limiting factor. Diagnosis of heart amyloidosis is difficult especially for nonspecific symptoms and nonspecific findings obtained during common diagnostic procedures. The aim of this thesis was to evaluate usefulness of novel diagnostic methods, namely cardiac magnetic resonance with gadolinium enhancement and a simplified echocardiographic evaluation of left ventricular longitudinal strain, in diagnosing amyloid cardiomyopathy. In our first study we examined 22 patients with light chain amyloidosis by echocardiography and also with cardiac magnetic resonance with late gadolinium enhancement. We compared morphologic and functional parameters acquired by magnetic resonance examination, which is considered a gold standard for morphologic and functional measurements, with values obtained by echocardiographic measurement. Afterwards we evaluated the presence and eventually pattern of late gadolinium enhancement during cardiac magnetic resonance exam. From acquired data we conclude that the measurement of ejection fraction of left ventricle as well as one-dimensional morphologic characteristics, namely interventricular and posterior wall thickness and end-diastolic left ventricular diameter, are comparable between echocardiography and cardiac magnetic resonance examinations. Nonetheless in evaluation of left ventricular mass and volumes significant differences between these two types of measurements were found. Echocardiography overestimates left ventricular mass and underestimates left ventricular end-diastolic volume in comparison to cardiac magnetic resonance measurements in patients with light chain cardiac amyloidosis. From our work we conclude that the global patterns of gadolinium enhancement, either subendocardial or transmural, homogeneous or heterogeneous are typical for light chain amyloid cardiomyopathy. These patterns were found in 78% of these patients. In the second part of this thesis we evaluated measurement of relative apical sparing of longitudinal strain of left ventricle from a by us proposed simplified approach of this

measurement only from apical four chamber echocardiographic projection. We analysed 60 patients with diffusely thickened heart walls with reconcilable thickness of these walls caused by light chain amyloidosis, Fabry disease and arterial hypertension. Relative apical sparing of longitudinal strain of left ventricle evaluated only from apical four-chamber echocardiographic projection is significantly higher in patients with amyloid cardiomyopathy than in other investigated types of cardiac hypertrophy, but with large overlap of acquired values. According to multivariate analysis we conclude that the proposed simplified approach of measurement of relative apical sparing of longitudinal strain only from apical four chamber projection may be used but only with other characteristic markers of amyloid cardiomyopathy to differentiate light chain amyloid cardiomyopathy from other types of left ventricular hypertrophy, especially hypertrophy due to arterial hypertension or Fabry disease. Novel imaging methods namely cardiac magnetic resonance with gadolinium enhancement and longitudinal strain echocardiographic analysis can be used to improve our noninvasive differential diagnostic accuracy in diagnosing light chain amyloid cardiomyopathy.

Key words :

cardiac amyloidosis, echocardiography, strain, relative apical sparing of longitudinal strain, magnetic resonance, late gadolinium enhancement

Obsah :

1. Literární úvod a přehled problematiky srdeční amyloidózy	12
1.1. Podstata amyloidózy.....	12
1.2. Histopatologické vlastnosti amyloidu.....	14
1.3. Typy amyloidóz a srdeční postižení.....	16
1.3.1. AL amyloidóza z lehkých řetězců imunoglobulinů.....	18
1.3.2. Hereditární amyloidózy.....	19
1.3.3. Senilní systémová amyloidóza.....	20
1.3.4. Izolovaná síňová amyloidóza.....	21
1.3.5. Systémová AA amyloidóza.....	21
1.4. Klinická manifestace srdeční amyloidózy.....	22
1.5. Diagnostika srdeční amyloidózy.....	24
1.5.1. Echokardiografie.....	24
1.5.2. Elektrokardiografie.....	31
1.5.3. Magnetická rezonance srdce.....	32
1.5.4. Laboratorní vyšetření.....	36
1.5.5. Scintigrafické metody.....	37
1.5.6. Srdeční katetrizace.....	39
1.5.7. Biopsie endomyokardiální a extrakardiální.....	39
1.6. Terapie.....	40
1.6.1. Terapie srdečního postižení u AL amyloidózy.....	40
1.6.2. Terapie zaměřená na zmenšení tvorby a depozice amyloidu u AL amyloidózy.....	42
1.6.3. Terapie familiárních amyloidóz.....	45
1.6.4. Terapie senilní systémové amyloidózy.....	46
1.6.5. Terapie AA amyloidózy.....	46

2. Cíle a hypotézy disertační práce.....	47
3. Využití magnetické rezonance srdce pro detekci myokardiálního postižení u pacientů	
 s AL srdeční amyloidózou.....	49
3.1. Úvod.....	49
3.2. Metody.....	50
3.2.1. Studovaný soubor.....	50
3.2.2. Histopatologické vyšetření vzorků.....	50
3.2.3. Elektrokardiogram.....	50
3.2.4. Echokardiografie.....	51
3.2.5. Magnetická rezonance.....	51
3.2.6. Statistická analýza.....	53
3.3. Výsledky.....	53
3.4. Diskuze.....	56
3.5. Závěr.....	64
4. Využití zjednodušeného hodnocení relativního zachování apikálního longitudinálního	
 strainu levé komory v apikální čtyřdutinové projekci v diagnostice AL amyloidové	
 kardiomyopatie.....	65
4.1. Úvod.....	65
4.2. Metody.....	66
4.2.1. Studovaný soubor.....	66

4.2.2. Echokardiografie.....	67
4.2.3. Elektrokardiogram.....	70
4.2.4. Klinická a laboratorní data.....	70
4.2.5. Statistická analýza.....	70
4.3. Výsledky.....	71
4.4. Diskuze.....	77
4.5. Závěr.....	85
5. Shrnutí.....	86
6. Literatura.....	88
7. Seznam zkratk.....	107
8. Seznam tabulek.....	111
9. Seznam grafů.....	112
10. Seznam obrázků.....	113
11. Seznam publikací autora.....	115

1. Literární úvod a přehled problematiky srdeční amyloidózy

1.1. Podstata amyloidózy

Amyloidózy představují celou skupinu onemocnění, jež jsou způsobena extracelulárním ukládáním patologického materiálu nazývaného jednotně amyloid. Pro tuto substanci je u všech těchto onemocnění typické, že má morfologicky stejné vzezření a velmi podobné fyzikálně-chemické vlastnosti, jak o nich bude ještě dále pojednáno, ač podstatou jednotlivých typů amyloidu jsou různé proteiny tvořící hlavní součást jeho struktury. Amyloid je tvořen jedním z těchto tzv. amyloidogenních proteinů asi z 95%, zbylých 5% se skládá z tzv. P komponenty, což je pentamerní sérový protein z rodiny pentraxinů, taktéž označovaný jako SAP (angl. serum amyloid P), a dalších glykoproteinů. Společnou vlastností amyloidogenních proteinů, jež jim poskytuje zmiňované společné vlastnosti, je jejich molekulární struktura, kdy všechny amyloidotvorné proteiny nabývají zvláštní vláknité neboli fibrilární konformace tzv. beta skládaného listu. Tato konformace umožňuje vznik pevnějších intermolekulárních interakcí, dochází k agregaci jednotlivých fibril a dané proteiny jsou pak vysoce rezistentní k proteolýze. Nutnou podmínkou vzniku takovéto patologické konformace proteinu je narušení jeho životního cyklu. K tomu dochází buďto přímo tvorbou patologického proteinu díky přítomné genové mutaci, jako je tomu u hereditárních amyloidóz, či nadprodukcí určitého proteinu s jeho následnou patologickou konformací, jako je tomu příkladně u AL amyloidózy (Merlini G., Bellotti V., 2003; Merlini G. et al., 2011; Elleder M., 2009). Depozice amyloidu ve tkáních narušuje jejich strukturální i funkční vlastnosti, zhoršuje molekulární difuzi a depozita amyloidu mohou dokonce vykazovat přímý toxický vliv na okolní tkáň. Obecná incidence amyloidózy je odhadována na 5-13 pacientů na milion a rok, prevalence výskytu pak asi na 20 jedinců na milion (Nienhuis H. L. et al., 2016). V rozvinutých zemích je nejčastější amyloidóza z lehkých řetězců, tzv. AL amyloidóza, celosvětově pak sekundární AA amyloidóza, doprovázející chronická zánětlivá onemocnění. Celkem bylo dosud popsáno téměř 30 různých bílkovin, jež mohou tvořit amyloid a které jsou souhrnně uvedeny v následující tabulce (Tab.1). Většina z nich se však vyskytuje velice vzácně, nebo nevede

k signifikantnímu onemocnění. Kromě samotného patologického proteinu se pro rozvoj klinicky relevantního postižení předpokládá ještě též výrazný vliv dosud blíže nespecifikovaných lokálních tkáňových faktorů, které společně určují i distribuční charakter ukládání amyloidu. Amyloidózy se totiž dají dle spektra postižených tkání a orgánů rozdělit na lokalizované formy, které postihují pouze jednu tkáň či orgán, a na formy systémové, u nichž dochází k hromadění amyloidu v různých tkáních a orgánech (Selvanayagam J. B. et al., 2007). Podstata příčin těchto rozdílů v distribuci ukládání amyloidu zůstává zatím neobjasněna.

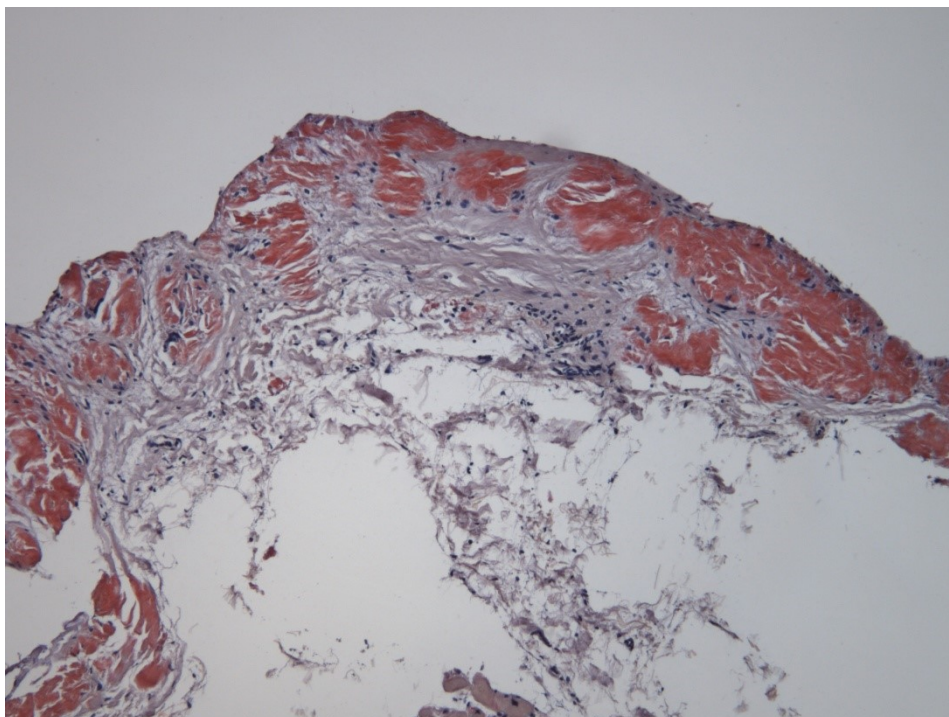
Tab. 1 Bílkoviny vytvářející amyloid

Prekurzorový protein	Zkratka	Postižená tkáň / depozice / syndrom / výskyt
Lehké řetězce imunoglobulinů	AL	AL amyloidóza
Těžké řetězce imunoglobulinů	AH	AH amyloidóza
Transthyretin	ATTR	familiární / senilní amyloidóza
Fibrinogen	AFib	familiární amyloidóza
Lysozym	ALys	familiární amyloidóza
Gelsolin	Agel	familiární amyloidóza
Apolipoprotein A-I	AApoA-I	familiární amyloidóza
Apolipoprotein A-II	AApoA-II	familiární amyloidóza
Cystatin	Acys	familiární amyloidóza
Atriální natriuretický faktor/peptid	AANF	izolovaná síňová amyloidóza
Sérový amyloid A	AA	sekundární amyloidóza
β 2-mikroglobulin	A β 2M	amyloidóza hemodialyzovaných
Prionový protein	AprP	spongiformní encefalopatie
Calcitonin	Acal	tumory štítné žlázy
Prolactin	Apro	prolaktinom
A β protein	A β	Alzheimerova choroba
AbriPP	Abri	familiární demence
AdanPP	Adan	familiární demence
Lactadherin	AMed	aorta
Lactoferrin	Alac	rohovka
Keratoepithelin	Aker	rohovka

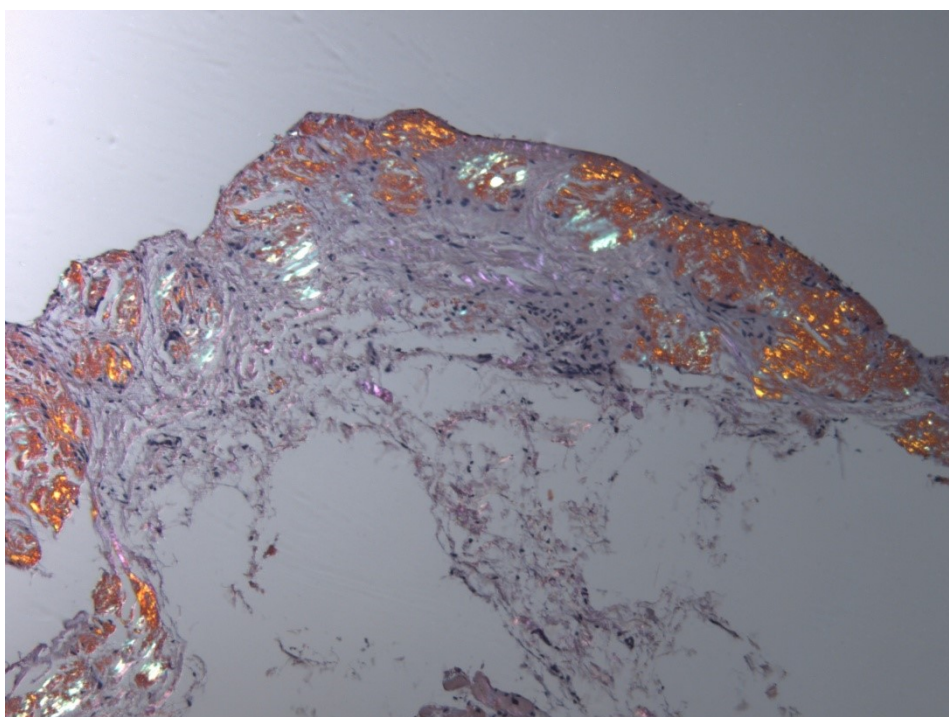
1.2. Histopatologické vlastnosti amyloidu

Jak bylo uvedeno výše, amyloid, ať už tvořen jakýmkoli z proteinů, má díky své molekulární stavbě obdobné morfologické a fyzikálně-chemické vlastnosti. Makroskopicky je žlutavě šedobílý, s matným leskem. Po vložení do Lugolova roztoku se barví hnědě a po přenesení do kyseliny sírové se barva mění na modro-zelenou, čehož je možno využít k detekci amyloidu i u nefixovaných vzorků. Ve světelném mikroskopu se při barvení hematoxylinem-eosinem jeví amyloid jako eozinofilní amorfní látka. Zlatým standardem v diagnostice depozit amyloidu je však doposud barvení konžskou červení. V polarizovaném světle totiž amyloid s navázanou konžskou červení vykazuje žlutavě zelený dvojlom a ve fluorescenčním světle pak červeně září (Obr.1 a Obr.2). Afinita ke konžské červení je dána právě ultrastrukturou proteinových fibril, které umožňují vmezezení molekul barviva mezi jednotlivé fibrily. Ve fluorescenčním mikroskopu je amyloid detekovatelný i pomocí barvení thioflavinem. Relativně spolehlivý průkaz amyloidu nabízí i elektronová mikroskopie, jež prokazuje náhodně orientované nevětvené fibrily o průměru 7,5-10nm. Rentgenová krystalografie či spektroskopie dokáže demonstrovat charakteristickou konformaci beta skládaného listu. Výše uvedené metody bývají používány k histopatologickému průkazu amyloidu, nedokáží však určit konkrétní strukturální patologický protein fibril a tak odlišit jednotlivé podtypy amyloidu. Pro přesné odlišení jednotlivých podtypů se proto využívají imunohistochemické techniky značení jednotlivými protein-specifickými protilátkami, což je zcela zásadní pro vedení terapie daného pacienta (Obr.3). Léčba a prognóza jednotlivých podtypů srdečních amyloidóz se totiž významně liší v závislosti na konkrétním subtypu postižení (Abbas A. K., 2005; Palladini G., Merlini G., 2009).

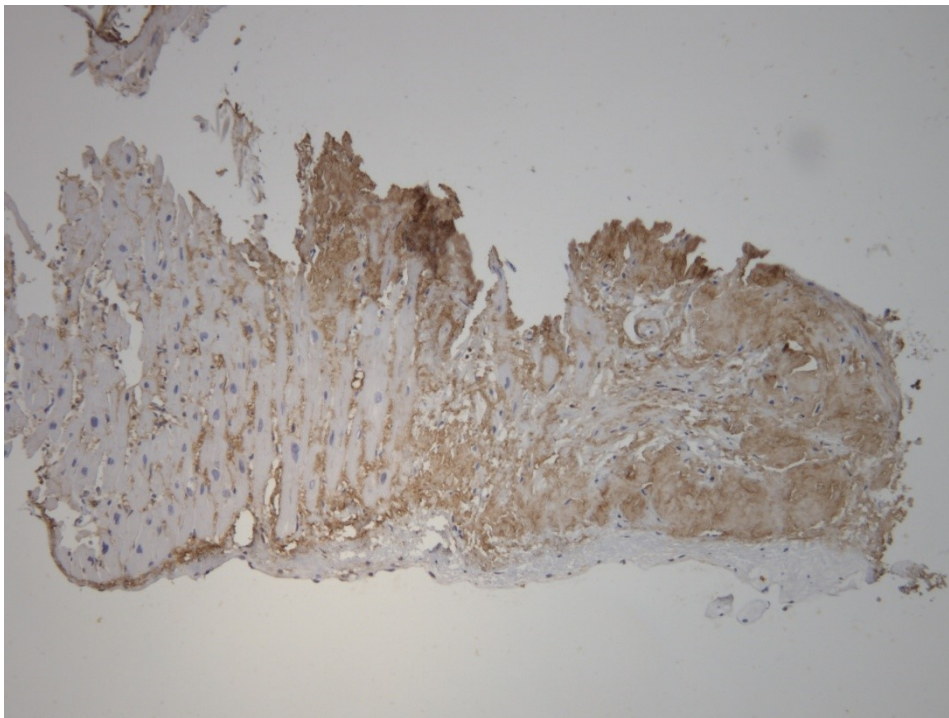
Obr. 1 Průkaz amyloidu v myokardu pomocí barvení konžskou červení



Obr. 2 Charakteristický dvojlom při pozorování konžskou červení značeného amyloidu v polarizovaném světle



Obr. 3 Pozitivní imunohistochemické značení protilátkou proti λ řetězcům imunoglobulinů (hnědě detekovatelná depozita amyloidu)



1.3. Typy amyloidóz a srdeční postižení

Postižení srdce ukládáním amyloidu bývá prokazováno jen u několika podtypů amyloidóz (Tab.2). Vyskytuje se u AL amyloidózy z lehkých řetězců imunoglobulinů kappa či lambda, u hereditárních typů (nejčastěji způsobených mutovaným proteinem transthyretinem, pak označovaných jako mTTR), u tzv. senilní systémové amyloidózy (SSA) podmíněné depozicí divokého typu transthyretinu (wTTR), izolované síňové neboli atriální amyloidózy (IAA) a velmi vzácně též u sekundární systémové amyloidózy (AA). Srdeční postižení amyloidózou se může vyskytovat jako izolované postižení, např. typicky u SSA či IAA, většinou je však kardiální afekce součástí multisystémového onemocnění, kdy jsou kromě srdce postiženy i další orgány. Depozita amyloidu jsou přítomna nejen ve stěnách srdečních komor či síní, ale i v chlopenních cípech, v rámci převodního systému srdečního a perivaskulárně (Falk R.H., Dubrey S.W., 2010). Klinicky se srdeční amyloidóza nejčastěji manifestuje

jako srdeční selhání, může ale být také podkladem některých arytmií a převodních poruch. Depozita amyloidu mohou i zhoršovat koronární cévní zásobení myokardu. Bez ohledu na jednotlivé podtypy amyloidózy je přítomnost a tíže srdečního postižení hlavním faktorem rozhodujícím o další prognóze pacienta (Falk R. H., 2005; Dubrey S. W. et al., 2011). Podle dosud platného konsenzu z 10. mezinárodního symposia o amyloidóze konaného v Tours ve Francii v roce 2004 je postižení srdce amyloidózou definováno buď jako přímo pozitivní nález amyloidu v bioptickém vzorku srdce či jako pozitivita extrakardiálního bioptického vzorku a současně přítomné ztlustění srdeční stěny nad 12mm při nepřítomnosti jiných příčin způsobujících hypertrofii srdeční (Gertz M. A. et al., 2005).

Tab. 2 Amyloidózy postihující srdce

Typ	Protein	Místo produkce	Postižené orgány
Amyloidóza z lehkých řetězců (AL)	lehké řetězce κ či λ	kostní dřeň	ledviny, srdce, gastrointestinální trakt, játra, nervový systém aj.
Familiární amyloidózy	nejčastěji mutovaný transthyretin (mTTR)	játra	srdce, nervový systém
Senilní amyloidóza (SSA)	divoký typ transthyretinu (wTTR)	játra	Srdce
Sekundární amyloidóza (AA)	sérový amyloid A	játra	ledviny, gastrointestinální trakt, játra, slezina, nervový systém, srdce (zřídka)
Izolovaná síňová amyloidóza (IAA)	atriální natriuretický peptid	srdeční síně	srdeční síně

1.3.1. AL amyloidóza z lehkých řetězců imunoglobulinů

Nejčastější příčinou amyloidózy, včetně srdeční, je v rozvinutých zemích AL amyloidóza, dříve nazývaná primární. Etiologicky je AL amyloidóza způsobena nadprodukcí lehkých řetězců protilátek kappa nebo lambda, resp. častěji jen jejich fragmentů, které jsou secernovány abnormálním klonem plasmocytů v kostní dřeni. Vzácně může docházet k tvorbě amyloidu i z těžkých řetězců protilátek, kdy hovoříme o amyloidóze z těžkých řetězců (AH). Patologicky produkované fragmenty či celé řetězce imunoglobulinů podléhají patologické konformaci a vytvářejí depozita amyloidu. V 10-15% případů je u těchto nemocných prokázován současně mnohočetný myelom a prognóza postižených jedinců je horší (Dubrey S. W. et al., 2011). Amyloidóza z lehkých řetězců je většinou diagnostikována u lidí kolem 55-60. roku života. Obě pohlaví jsou zastoupena téměř shodně, snad s jen mírnou predominancí mužů (Dubrey S. W. et al., 1998). Ve většině případů (69%) dochází k postižení více tkání a orgánů. V době stanovení diagnózy AL amyloidózy má asi 20% pacientů již manifestní srdeční postižení. Depozita amyloidu se ale prokazují v endomyokardiálních biopsiích (EMB) či autopticky v srdci téměř u všech AL amyloidózou postižených pacientů. Mezi další nejčastěji postižené orgány patří především ledviny, postižené u cca 74% pacientů, dále játra u 27%, periferní nervy u 22% a autonomní nervový systém u 18% pacientů (Obici L. et al., 2005). Izolované kardiální postižení se prokazuje spíše výjimečně, jen asi u 5% pacientů s AL amyloidózou (Dubrey S. W. et al., 1998). Infiltrace srdce amyloidem u AL amyloidózy je ve srovnání s dalšími orgánovými postiženími suverénně nejvíce negativním prognostickým faktorem (Dubrey S. W. et al., 1998). Z hlediska tkáňového postižení je důležité, že u AL amyloidózy se patofyziologicky uplatňuje nejen extracelulární depozice amyloidu, ale experimentálně byl prokázán i přímý cytotoxický efekt lehkých řetězců či jejich fragmentů, pravděpodobně v důsledku jimi vyvolávaného oxidativního stresu (Brenner D. A. et al., 2004). Diagnostika srdečního postižení u AL amyloidózy, stejně jako u jiných podtypů amyloidóz, je založena na průkazu srdeční infiltrace amyloidem pomocí EMB či na průkazu amyloidu v extrakardiální tkáni a současné přítomnosti typických známek srdečního postižení prokazovaných neinvazivními metodami, tedy echokardiograficky či magnetickou rezonancí. Podezření na AL

amyloidózu získáváme i imunoelektroforetickým či imunofixačním vyšetřením krevního séra a moče, kde nalézáme abnormální koncentraci monoklonální patologické bílkoviny (M-komponenta, Bence-Jonesova bílkovina), a nebo nejspecifičtější a zároveň nejsenzitivnější přímým vyšetřením hladin volných lehkých řetězců kappa a lambda v séru a moči, resp. jejich poměru. Výrazná elevace jednoho z volných lehkých řetězců vůči druhému v kombinaci s nálezem M-komponenty při imunoelektroforéze séra výrazně nasvědčuje přítomnosti patologického klonu plasmocytů, negativní výsledek těchto dvou vyšetření pak s prakticky 100% jistotou svědčí proti přítomnosti AL amyloidózy jako takové (Gertz M. A., 2016). U pacientů postižených AL amyloidózou je pozitivita abnormálního klonu řetězců lambda asi třikrát častější než řetězců kappa. Biopsie kostní dřeně je nutná pro diagnostikování konkomitantní přítomnosti mnohočetného myelomu a je důležitá i pro stanovení počtu monoklonálních plazmatických buněk a stupně klonality, které společně s množstvím lehkých řetězců mají také vztah přímo k prognóze onemocnění (Dubrey S. W. et al., 1998; Dubrey S. W. et al., 2011).

1.3.2. Hereditární amyloidózy

Hereditární neboli též familiární amyloidózy jsou autosomálně dominantně dědičnými onemocněními s variabilní penetrancí. Proteinem, který je prekurzorem nejčastější formy hereditární amyloidózy, je transthyretin (TTR), dříve nazývaný prealbumin. Jedná se o protein, jenž je produkován v játrech a v malé míře i v choroidálním plexu. Amyloid se u těchto pacientů vytváří v důsledku mutací postihujících gen pro tvorbu TTR. V současné době je popsáno asi 100 různých mutací genu TTR, jež vedou k tvorbě amyloidu z transthyretinu, označovaného mTTR (Mankad A. K., Shah K. B., 2017). Asi 44 z těchto mutací pak způsobuje srdeční formu onemocnění. Nejčastějšími popsanými mutacemi genu TTR jsou náhrada valinu za methionin na pozici 30, která se vyskytuje celosvětově, a náhrada isoleucinu za valin na pozici 122, vyskytující se u asi 4% Afroameričanů a pro niž je typická progredující kardiomyopatie objevující se v sedmé dekádě věku (Jacobson D. R. et al., 1997; Connors

L. H. et al., 2009). Amyloid na bázi mTTR se predilekčně ukládá nejenom do srdce, ale stejně často i do nervové tkáně (Falk R. H., 2011). Postižení nervové tkáně se projevuje jako senzomotorická a autonomní polyneuropatie a často dominuje klinickému obrazu pacienta. Jiná tkáňová postižení či orgánové manifestace jsou u mTTR hereditární amyloidózy vzácné. Spíše raritně jsou pak familiární amyloidózy způsobeny mutacemi v genech pro apolipoproteiny A1 a A2, fibrinogen, lysozym či např. gelsoline. Apolipoproteinové a fibrinogenové formy způsobují dominantně renální postižení, byť u mutací apolipoproteinu A1 jsou popisovány i těžká kardiální postižení. Mutace gelsolinu, endemicky se vyskytující ve Finsku, jsou téměř výhradně spojeny s postižením převodního systému srdečního (Chastan N. et al. 2006).

1.3.3. Senilní systémová amyloidóza (SSA)

Prekurzorovým proteinem u senilní systémové amyloidózy je taktéž TTR, v tomto případě se však jedná o tzv. divokou formu TTR (wTTR). Předpokládá se, že k narůstající tvorbě TTR v játrech dochází velmi postupně s přibývajícím věkem, čemuž nasvědčují i autoptické nálezy, kdy u nemocných nad 80 let věku bývají prokazatelná depozita amyloidu v srdci u 22-36% zemřelých, byť v množství nedostatečném pro vyvolání manifestního onemocnění (Cornwell G. G. et al., 1983). Senilní systémová amyloidóza je diagnostikována v podstatě jen u starších jedinců nad 65 let věku, dominantně mužů, a manifestuje se známkami srdečního selhávání, event. syndromem karpálního tunelu. Přestože jsou depozita wTTR amyloidu často prokazatelná i v jiných tkáních, např. kostní dřeni, játrech, slezině a endokrinních žlázách, nebývají tato další orgánová postižení klinicky manifestní (Cornwell G. G. et al., 1983).

1.3.4. Izolovaná síňová amyloidóza (IAA)

Prekursorovým proteinem tohoto podtypu amyloidózy je síňový natriuretický peptid (ANP). Tato forma je klasickým příkladem lokalizovaných forem amyloidózy, neboť k depozici amyloidu dochází pouze v srdečních síních. Diagnostika je tak velmi svízelná právě pro tuto lokalizovanost, protože EMB ze stěny srdeční síně se neprovádí, neboť by se jednalo o výkon s nepřiměřenou mírou rizika pro pacienta, a pomocí neinvazivních zobrazovacích metod nelze IAA ve stěně síní detekovat. Proto se v současnosti jedná o diagnózu výlučně autoptickou (Dubrey S. W. et al., 2011). Oproti výše uvedené SSA, která postihuje téměř výlučně starší muže, jsou IAA postiženy převážně pouze starší ženy. Prevalence IAA se zvyšuje s věkem a dle některých autoptických studií bývají u osob ve věku 80-91 let depozita amyloidu prokazována až u 95% pacientů (Steiner I., 1987). Izolovaná síňová amyloidóza je považována za klinicky spíše nevýznamný typ, nevede k srdečnímu selhání a jiným závažným kardiálním manifestacím, nicméně některé studie naznačují možnou roli IAA při vzniku fibrilace síní a převodních poruch u starších jedinců (Rocken C. et al., 2002; Goette A., Rocken C., 2004).

1.3.5. Systémová AA amyloidóza

Chronické zánětlivé stavy, jakými jsou např. idiopatické střevní záněty, systémová onemocnění nebo chronické infekce typu tuberkulózy apod., mohou v některých případech vést k hromadění tzv. sérového proteinu A, jednoho z proteinů akutní fáze sekretovaného játry. Tento se pak může v abnormální amyloidové formě ukládat do tkání a dát tak vznik systémové AA amyloidóze, dříve nazývané sekundární. Nejčastěji při ní dochází k rozvoji ledvinného postižení. Depozita sérového amyloidu A bývají prokazována i v srdci, ale v naprosté většině případů (98%) nevedou ke klinické manifestaci (Dubrey S. W. et al., 1996).

1.4. Klinická manifestace srdeční amyloidózy

Přítomnost a tíže srdečního postižení jsou, jak už bylo uvedeno, u všech typů amyloidóz hlavními faktory určujícími prognózu pacienta (Dubrey S. W. et al., 2011). S postupujícím onemocněním dochází k navyšování infiltrace amyloidem, a tak k progredujícímu postižení struktury i funkce srdce a dalších zasažených orgánů a tkání. Zásadním úkolem je co nejčasněji stanovit správnou diagnózu, neboť rozsah a tíže onemocnění má podstatný vliv na možnosti volby terapie i její efektivnost, jak bude dále rozvedeno v části o léčbě. V časnějších stádiích onemocnění, asociovaných s menším kardiálním postižením, je možno volit více agresivní terapii, která je účinnější a vede k lepším dlouhodobým výsledkům (Selvanayagam J. B. et al., 2007).

Klinické nálezy u pacientů se srdeční amyloidózou se obecně dají rozdělit na dvě skupiny: za prvé na extrakardiální manifestace a za druhé na příznaky vznikající v důsledku vlastního srdečního postižení. Extrakardiální příznaky mohou být důležité pro stanovení diagnózy amyloidózy a v některých případech pomáhají stanovit i její podtyp. Specifickými známkami AL amyloidózy jsou např. patognomonická makroglosie, jež se ale vyskytuje jen u menšiny (10%) případů, dále tzv. periorbitální purpura, taktéž někdy zvaná „mývalí“ či „pandí oči“, či petechiální léze víček, které vznikají v důsledku fragility kapilár (Connors L. H. et al., 2004). U AL amyloidózy se minimálně stejně často jako kardiální vyskytuje též klinicky vyjádřené ledvinné postižení, manifestující se typicky významnou proteinurií, tj. nefrotickým syndromem. Periferní a autonomní neuropatie, váhový úbytek, poruchy motility střev, celková slabost a únava mohou být dalšími, byť nespecifickými příznaky AL amyloidózy. Neuropatie je krom srdečního postižení nejčastější a většinou i nejvýraznější klinickou manifestací familiární TTR amyloidózy, naopak nefropatie se u mTTR amyloidózy vyskytuje velmi vzácně. Senilní systémová amyloidóza se krom srdečního postižení projevuje v podstatě jen syndromem karpálního tunelu, často předcházejícím kardiální manifestací choroby až o několik let (Yazaki M., Higuchi K., 2014). Systémová AA amyloidóza vzniká v důsledku chronického zánětu nejrůznější etiologie, v klinickém

obrazu proto dominují většinou příznaky tohoto základního onemocnění a často se přidává renální postižení s významnou proteinúrií (Dubrey S.W. et al., 1996)

Hlavním projevem kardiálního postižení je prakticky u všech typů amyloidóz srdeční selhání. Ukládání amyloidu ve stěnách srdečních komor vede k jejich progredujícímu ztlušťování a rigiditě, což podmiňuje postupně se zhoršující diastolickou dysfunkci, tedy zhoršování jejich plnění. Celková systolická funkce jedné či obou srdečních komor bývá snížena až v pokročilejších fázích onemocnění, nicméně zřetelná porucha longitudinální kontrakce stěn levé komory je vyjádřena časně, ještě při zachovalé ejekční frakci komory, a představuje jeden ze základních kamenů v diagnostice srdeční amyloidózy pomocí zobrazovacích metod (Koyama J. et al., 2002; Koyama J. et al., 2003). Srdeční selhání se při amyloidové kardiomyopatii dominantně manifestuje jako selhání pravostranné. V klinickém obrazu nalézáme otoky dolních končetin, ascites, pleurální a perikardiální výpotky, zvyšuje se náplň jugulárních žil, dochází ke kongestivní hepatopatii a městnání v celém gastrointestinálním systému. Snížení srdečního výdeje se projevuje zvýšenou únavou a dušností. Typický bývá i sklon k nižšímu krevnímu tlaku v důsledku sníženého srdečního výdeje v kombinaci s autonomní neuropatií (Bernardi L. et al., 2002). Infiltrace převodního systému srdečního a stěny srdečních síní může být podkladem vzniku převodních poruch a síňových arytmií včetně fibrilace síní. Tyto arytmie se mohou projevit jako palpitace či synkopální stavy, nezářídka jsou však asymptomatické. Fibrilace síní je nalézána u 10-15% nemocných, většinou v pokročilejších stádiích onemocnění (Goette A., Rocken C., 2004). Vznik fibrilace síní může vést k rychlému hemodynamickému zhroucení u předem hraničně kardiálně kompenzovaných nemocných. Fibrilace síní je samozřejmě také vysoce riziková pro kardioembolizační příhody. K těm však může u pacientů se srdeční amyloidózou docházet i bez její přítomnosti, neboť srdeční síně mohou ztrácet svou kontraktilní funkci v důsledku infiltrace jejich stěn amyloidem a v takto nepohyblivých síních dochází pak velmi lehce ke vzniku trombů i při normálním sinusovém rytmu (Dubrey S. W. et al., 1995). Infiltrace koronárních tepen amyloidem může vést ke zhoršení myokardiální perfuze, na jejímž základě se objevují stenokardie. Pacienti se srdeční amyloidózou umírají nejčastěji na progredující

srdeční selhání či náhlou srdeční smrtí. Náhlá srdeční smrt je ale u amyloidózy nejčastěji podmíněna elektromechanickou disociací a nikoli maligními komorovými tachyarytmiemi, jak je tomu u jiných kardiomyopatií či ischemické choroby srdeční (Falk R. H. et al., 1984; Kristen A. V. et al., 2008).

1.5. Diagnostika srdeční amyloidózy

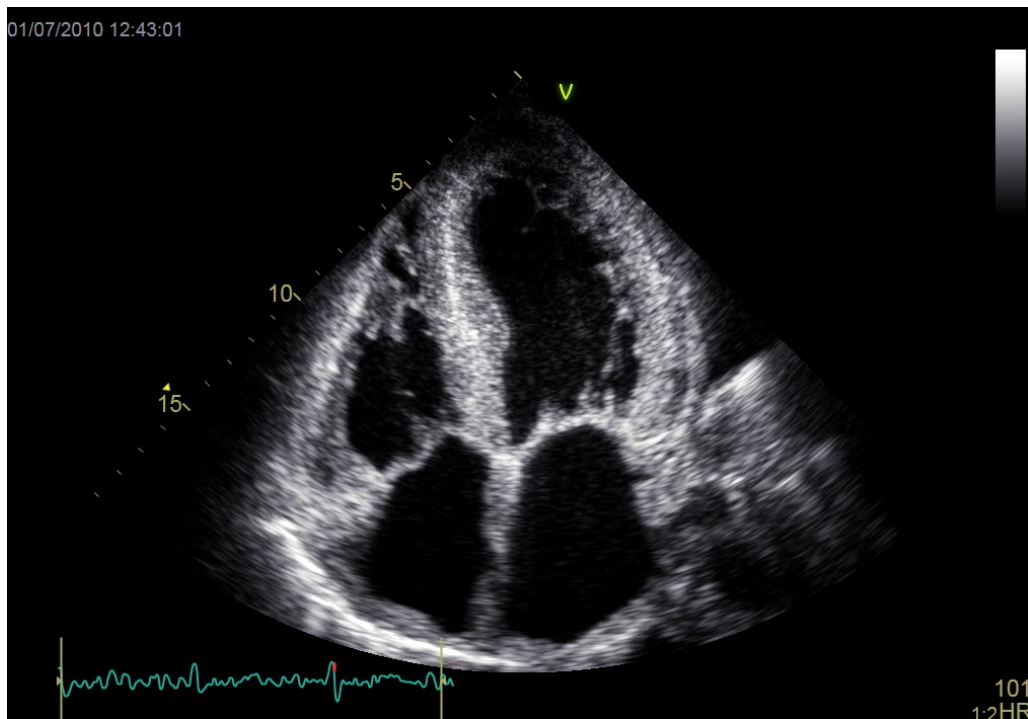
1.5.1. Echokardiografie

Echokardiografické vyšetření je standardní a pro management zásadní součástí vyšetřovacího algoritmu u naprosté většiny kardiologických pacientů. Echokardiografie totiž poskytuje základní celkový obraz jak o morfologii, tak i funkci srdce. Nejinak je tomu i u pacientů se srdeční amyloidózou. Musíme mít ovšem na paměti, že klasické plně vyjádřené echokardiografické známky srdeční amyloidózy jsou přítomny až v pokročilejších fázích onemocnění (Cueto-Garcia L. et al., 1984). Navíc není žádný z dále uváděných nálezů zcela specifický pro diagnózu srdeční amyloidózy a echokardiografické vyšetření v žádném případě neumožňuje stanovit podtyp amyloidózy. Nicméně celé spektrum echokardiograficky zjišťovaných nálezů může společně s klinickým kontextem a dalšími vyšetřovacími metodami vést ke spolehlivé diagnóze.

Ukládání amyloidu ve stěnách srdečních komor způsobuje jejich ztlušťování. Většinou se jedná o difuzní zesílení stěn a protože většinou nedochází k současné dilataci srdečních komor odpovídá nález tzv. koncentrické hypertrofii myokardu (Obr.4). O skutečnou hypertrofii se ale u srdeční amyloidózy nejedná, neboť nedochází k hypertrofii samotných kardiomyocytů, ale stěny jsou rozšířeny extracelulárními depozity amyloidu (Nishikawa H. et al., 1988; Rahman J. E. et al., 2004; Klein A. L. et al., 1990). Samotné ztluštění stěn myokardu komor je ovšem nespecifickou známkou. Bývá přítomno i u jiných onemocnění, jakými jsou např. arteriální hypertenze, hypertrofická kardiomyopatie, některé chlopenní vady, popřípadě jej způsobují některá stádavá onemocnění. Nicméně současné ztluštění stěn obou nedilatovaných komor či současná přítomnost nízké voltáže

QRS komplexu na EKG mohou svědčit pro extracelulární infiltraci myokardu, jejíž zdaleka nejčastější příčinou je právě srdeční amyloidóza (Carroll J. D. et al., 1982). Při echokardiografickém vyšetřování bez užití harmonických frekvencí bylo popisováno zvýšení echogenicity myokardu u pacientů se srdeční amyloidózou, v anglické literatuře pojmenované jako tzv. „granular pattern“ nebo „sparkling pattern“. Jedná se však o velmi nespecifický fenomén, který je ovlivněn celou řadou faktorů, především nastavením zisku (anglicky gain) echokardiografického přístroje (Selvanayagam J. B. et al. 2007; Child J. S. et al., 1976; Bhandari A. K., Nanda N. C. 1983).

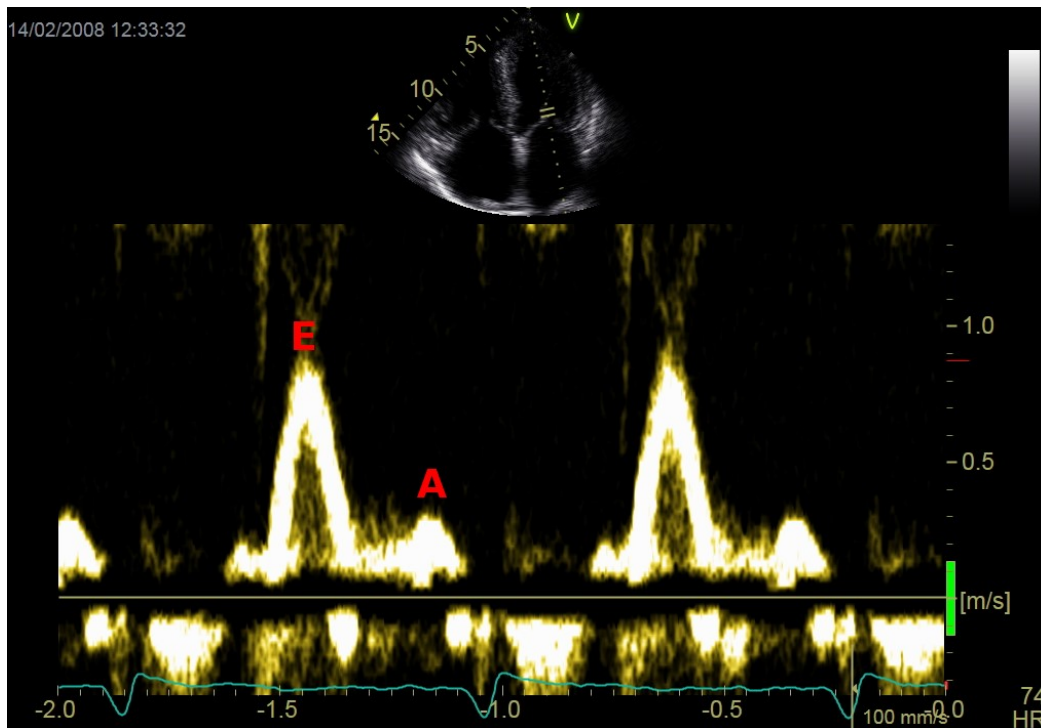
Obr. 4 Difuzní zesílení stěn všech srdečních oddílů a dilatace síní u pacienta s amyloidózou srdeční patrné z echokardiografického vyšetření



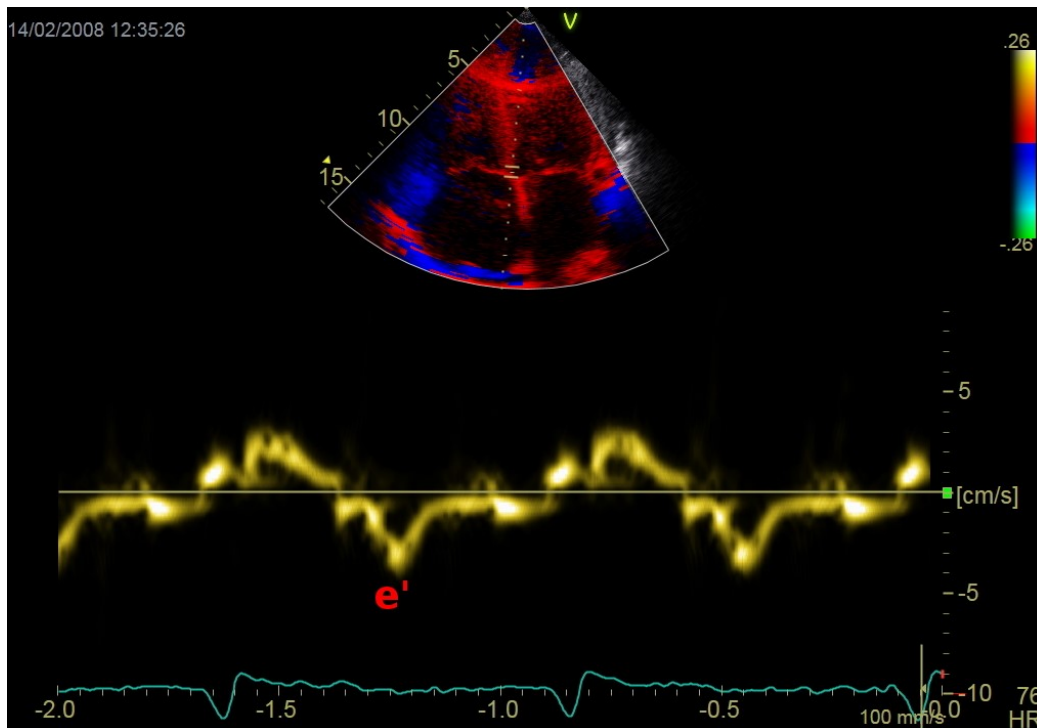
Jak již bylo uvedeno, způsobuje ukládání amyloidu do myokardu srdečních komor poruchu plnění komor neboli diastolickou dysfunkci. V případě levé komory tuto hodnotíme parametry transmitrálního toku zaznamenaného pulzně dopplerovskou technikou, konkrétně vrcholovými rychlostmi vln E a A časného a pozdního plnění levé komory, a deceleračním časem vlny E, v kombinaci s diastolickými rychlostmi mitrálního anulu měřenými tkáňovou pulzně dopplerovskou

technikou (PW-TDE), event. též analýzou toku v plicních žilách (Nagueh S. F. et al., 2016). Zhoršení diastolické funkce je klasickou, byť ne specifickou známkou srdeční amyloidózy. V iniciálních fázích amyloidové infiltrace je možné nalézt jen mírné formy poruchy plnění levé komory, záhy však dochází k výraznému navýšení tuhosti komorového myokardu, které vede k výraznému navýšení plicních tlaků levé komory a obrazu restriktivní kardiomyopatie, který je charakterizován naprostou dominancí časného plnění, tedy poměrem vln E/A výrazně nad 1, zkrácením deceleračního času vlny E a velmi nízkou časně diastolickou rychlostí e' mitrálního anulu při PW-TDE (Obr.5 a Obr.6) (Klein A. L. et al., 1990; Klein A. L. et al. 1991; Hongo M. et al., 1991).

Obr. 5 Záznam transmitrálního toku odpovídající restriktivnímu typu plnění levé komory

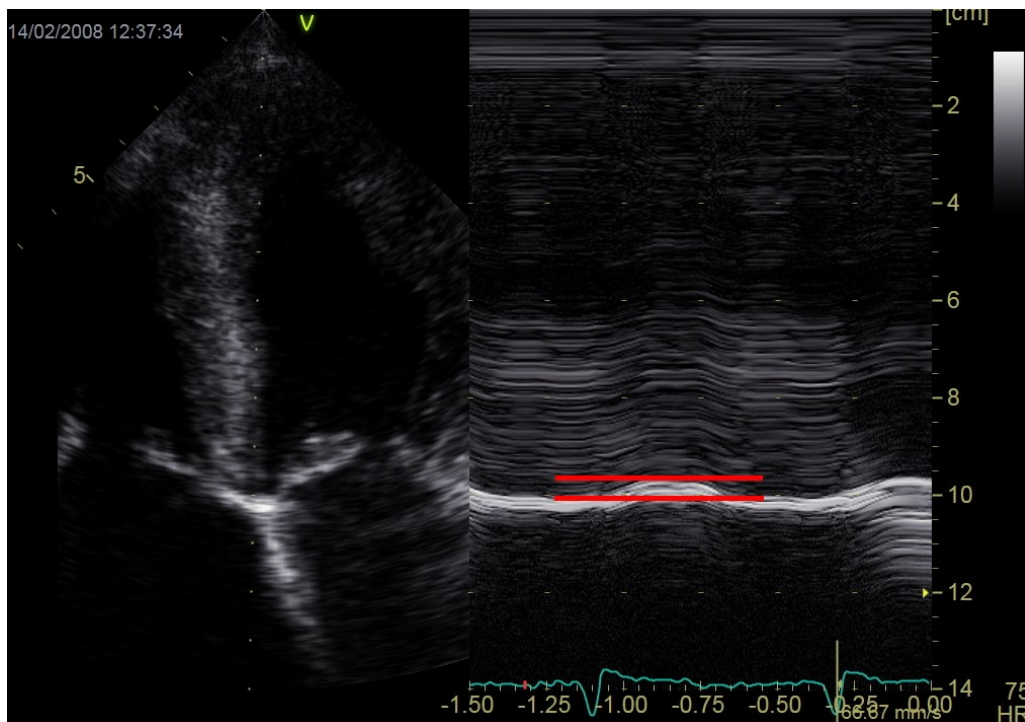


Obr. 6 Záznam snížené časně diastolické rychlosti e' pohybu mitrálního anulu v PW-TDE záznamu



Globální systolická funkce levé komory, posuzovaná hodnotou ejekční frakce (EF), je u srdeční amyloidózy relativně dlouho zachována, její postupné snižování se objevuje až v těžších stádiích onemocnění. Již v časných stádiích amyloidové infiltrace komorového myokardu je však možné detekovat změny v longitudinální kontrakci stěn levé komory, např. amplitudou systolického pohybu mitrálního anulu, tzv. MAPSE (Obr.7), posouzením systolických rychlostí jednotlivých myokardiálních segmentů či mitrálního anulu pomocí PW-TDE nebo deformační analýzou založenou na metodě tzv. speckle trackingu (Porciani M. C. et al., 2009; Koyama J. et al., 2002; Koyama J. et al., 2003).

Obr. 7 Jednorozměrný záznam pohybu mitrálního anulu a měření jeho amplitudy, tzv. MAPSE, která je u pacienta se srdeční amyloidózou významně snížena



Echokardiografické hodnocení deformace myokardu vycházelo ve svých začátcích z tkáňové dopplerovské echokardiografie, konkrétně z hodnocení rychlostních gradientů mezi jednotlivými okrsky myokardu. Zásadní nevýhodu tohoto přístupu však představovala, jako u všech dopplerovských metod, úhlová závislost mezi pohybujícím se regionem myokardu a směrem ultrazvukového paprsku, což znemožňovalo analýzu deformace myokardu především v oblasti hrotových segmentů srdce. Hlavním dnes využívaným přístupem k hodnocení deformace myokardu je v echokardiografii metoda tzv. speckle trackingu, zvaná též 2D-strain, pokud je prováděna ve dvourozměrném zobrazení. Speckle tracking je metodou, kdy počítačový software detekuje jednotlivé výraznější echodenzní body v myokardu, tzv. speckles, a sleduje jejich trajektorii a vzájemnou vzdálenost v rámci srdečního cyklu. Metoda speckle trackingu tak není závislá na úhlu dopadu ultrazvukového paprsku a je tak lépe využitelná ke kvantifikaci celkové i regionální deformace myokardu. Hodnocení může být však ovlivněno tím, že v rámci srdečního cyklu se mohou některé „speckles“ dostávat mimo vizualizovatelnou rovinu a tím zhoršovat přesnost vyhodnocení.

Ideální metodou pro analýzu myokardiální deformace je tak hodnocení trojdimenzionálního, 3D-strainu, který teoreticky dokáže postihnout deformaci globálně ve všech směrech zároveň, neboť objekt zájmu je zobrazen pomocí trojrozměrné echokardiografie, kdy se žádné části myokardu nemohou dostat v průběhu srdečního cyklu mimo pyramidální oblast 3D zobrazení (Blessberger H., Binder T. 2010). Trojdimenzionální echokardiografický strain je však v současnosti stále experimentální metodou, jehož zásadní limitací je při transthorakální akvizici echokardiografického obrazu nutnost naprosto kvalitního zobrazení celého rozsahu všech stěn levé či pravé komory, resp. obecně objektu zájmu, což je u řady nemocných nedosažitelné. Proto i v oblasti diagnostiky srdeční amyloidózy se trojdimenzionální strainovou echokardiografií zabývaly jen ojedinělé práce (Nucci E. M. et al., 2014).

Základním parametrem deformační analýzy je strain, který je obecně definován jako poměr změny délky daného segmentu vůči její počáteční délce a vyjadřuje se v %. Rychlost této deformace v čase se pak nazývá strain rate, jehož jednotkou jsou s^{-1} . Deformaci myokardu lze teoreticky analyzovat v jakémkoli směru, klasicky je strain pomocí metody speckle trackingu hodnocen longitudinálně, radiálně či cirkumferenciálně; cirkumferenciální hodnocení strainu na bazi a hrotu komor pak umožňuje posoudit jejich torzi a detorzi. Longitudinální strain i cirkumferenciální strain odrážejí zkracování myokardiálních vláken v systole a jsou tak vyjádřeny v záporných číslech, radiální strain reflektuje ztlušťování myokardu a je vyjádřen v kladných hodnotách. Vzhledem k robustnosti analýzy a s tím spojené nejlepší reprodukovatelnosti měření je v současnosti v klinické praxi hodnocen prakticky výlučně jen longitudinální strain levé komory, a to v podobě globálního parametru, tzv. globálního longitudinálního strainu, odrážejícího průměrnou systolickou deformaci stěn levé komory zachycených ve třech základních apikálních projekcích - čtyřdutinové, dvoudutinové a třídutinové (Klaeboe L. G., Edvardsen T., 2019; Flachskampf F. A. et al., 2019).

V řadě prací bylo doloženo, že echokardiografické hodnocení deformace myokardu hraje významnou roli nejen včasné diagnostice pacientů se srdeční amyloidózou, ale i v určování prognózy

onemocnění (Yingchoncharoen T. et al., 2013; Bellavia et al., 2008). Změny v longitudinální kontrakci levé komory bývají u nemocných se srdeční amyloidózou patrné v již poměrně časných stádiích onemocnění, ještě před rozvojem kongestivního srdečního selhání a dokonce i dříve, než bývá detekováno zesílení stěn srdečních komor (Koyama J. et al., 2003; Lindqvist P. et al., 2006; Porciani M. C. et al., 2009). Některé studie demonstrovaly signifikantně nižší hodnoty longitudinálního, radiálního i cirkumferenciálního strainu u jedinců se srdeční amyloidózou ve srovnání s kontrolní skupinou pacientů s hypertrofií srdeční na podkladě arteriální hypertenze či hypertrofické kardiomyopatie (Sun J. P. et al., 2009; Bella G. D. et al., 2011). Studie Belkina a následně Quarty se zabývaly regionálními rozdíly v longitudinálním strainu stěn levé komory u amyloidové kardiomyopatie a popsaly zřetelné snížení longitudinální deformace v bazálních a midventrikulárních segmentech, zatímco v apikálních segmentech byly hodnoty strainu relativně zachovány (Belkin R. N. et al., 2010; Quarta C. C. et al., 2014). Vzniká tak bazo-apikální gradient longitudinální deformace stěn, jež se dle dalších autorů zdá být typickým pro amyloidovou infiltraci myokardu a je nazýván fenoménem „relative apical sparing“, tedy relativního zachování či ušetření deformace v apikálních oblastech levé komory vůči jejich ostatním regionům (Baccouche H. et al., 2012; Phelan D. et al., 2012; Liu D. et al., 2013).

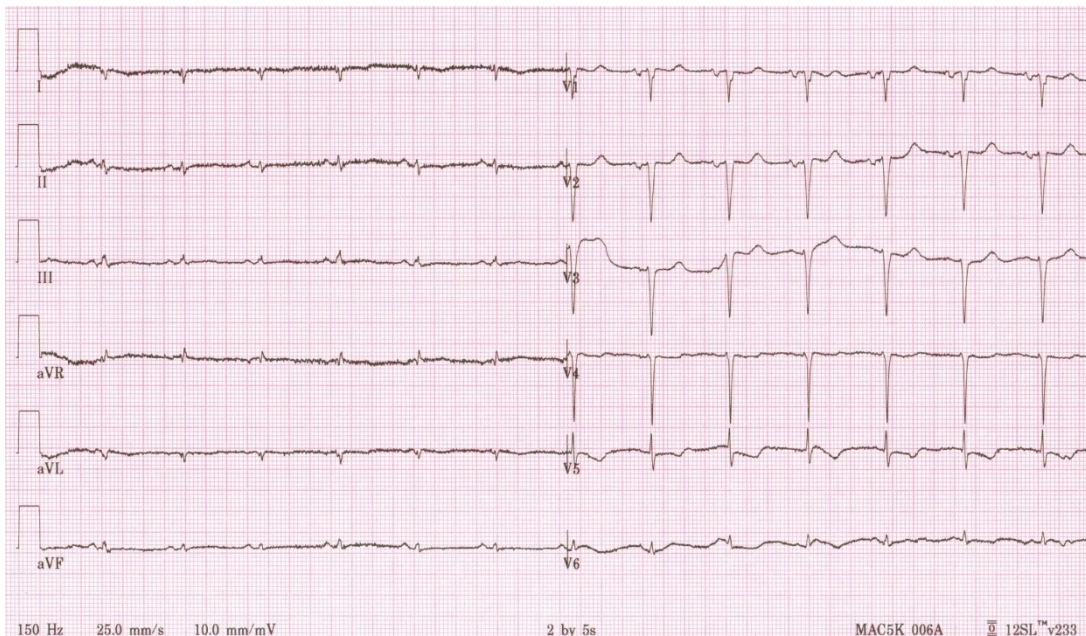
V důsledku diastolické dysfunkce obou komor dochází u pacientů se srdeční amyloidózou k dilataci srdečních síní. Postkapilárním mechanismem vzniká plicní hypertenze, která může následně vést k dilataci a dysfunkci pravé komory. Echokardiograficky lze u některých nemocných registrovat i ztluštění srdečních chlopní, mezisíňového septa a stěn síní, odrážející ukládání amyloidu i v těchto strukturách. U 40-60% pacientů bývá nalézán perikardiální výpotek, který může vznikat v důsledku pravostranného srdečního selhání či v důsledku infiltrace perikardu amyloidem (Siqueira-Filho A. G. et al., 1981). K detekci intrakavitárních trombů, jež mohou být přítomny i při sinusovém rytmu, slouží jícnová echokardiografie.

Souhrnně lze říci, že echokardiografie poskytuje mnoho známek svědčících pro diagnózu srdeční amyloidózy, a byť žádná z nich není zcela specifická, může jejich kombinace zvyšovat naše podezření na přítomnost amyloidové kardiomyopatie. Vždy je však nutno přistupovat k hodnocení nálezu se znalostí klinického obrazu pacienta a výsledků dalších vyšetření.

1.5.2. Elektrokardiografie

Relativně častým nálezem na EKG zjišťovaným u pacientů s amyloidózou srdeční bývá nízká voltáž QRS komplexu. Ta je definována jako amplituda QRS komplexu $\leq 0,5\text{mV}$ v končetinových či $\leq 1,0\text{mV}$ v hrudních svodech (Dubrey S. W. et al., 2011). Nízkou voltáž prokazujeme u 46-71% pacientů s AL amyloidózou (Murtagh B. et al., 2005) (Obr.8). Jak již bylo uvedeno výše, tento EKG obraz kontrastuje s nálezem ztlustělých stěn levé komory zjištěných zobrazovacími metodami. Na rozdíl od hypertrofie srdeční způsobené pravou hypertrofií kardiomyocytů, je u amyloidové kardiomyopatie zesílení stěn způsobeno expanzí intersticiálního prostoru. Kombinace zesílení stěn levé komory při echokardiografickém vyšetření (event. při vyšetření magnetickou rezonací) a nízká voltáž QRS komplexu na EKG je pak vysoce suspektní z extracelulárního infiltrativního onemocnění myokardu, jehož nejčastější příčinou je amyloidóza (Carroll J. D. et al., 1982; Dubrey S. W. et al., 1998). Nicméně u pacientů se SSA se nízká voltáž QRS komplexu vyskytuje jen asi v 40%. Naopak časté jsou u těchto jedinců převodní poruchy, ať už hemiblokády či blokády Tawarových ramének, nebo poruchy atrioventrikulárního vedení, častý je i výskyt síňové fibrilace či flutteru síní (Selvanayagam J. B. et al., 2007; Falk R. H., Dubrey S. W., 2010; Manso M. C. et al., 2017). Dalším častým nálezem na EKG je obraz tzv. pseudo-infarktu přední stěny, který se vyskytuje asi u 50% nemocných, opět především s AL amyloidózou, a spočívá ve výrazné aplanaci kmitu R v hrudních svodech imitující obraz poinfarktové jizvy v této oblasti (Murtagh B. et al., 2005).

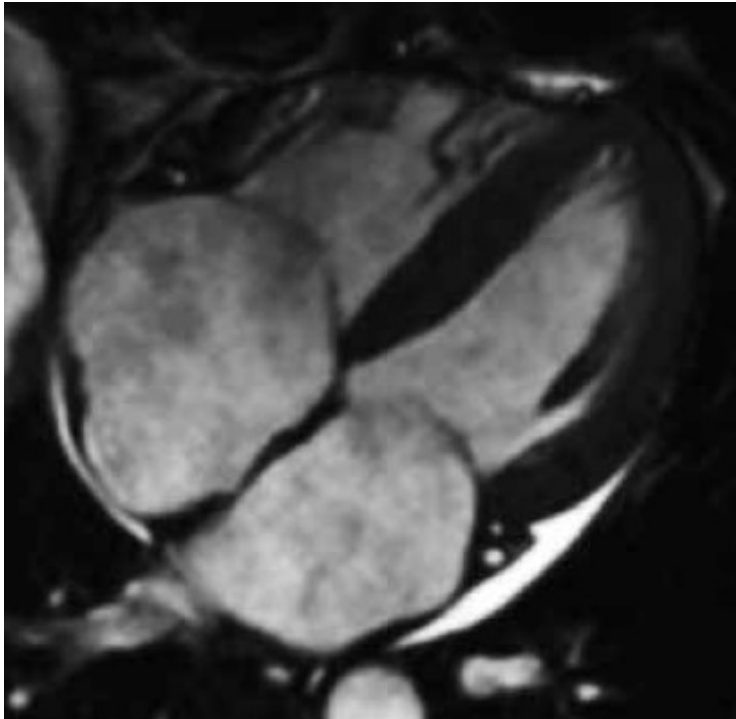
Obr. 8 EKG záznam pacienta se srdeční AL amyloidózou s nálezem snížené voltáže QRS komplexu v končetinových svodech a současně aplanací r kmitů v hrudních svodech, tj. obrazu tzv. pseudoinfarktu.



1.5.3. Magnetická rezonance srdce

Magnetická rezonance srdce (CMR) se v posledních letech stala nedílnou součástí diagnostiky u řady kardiovaskulárních patologií. U pacientů s kardiomyopatiemi hraje CMR úlohu zásadní. Neinvazivně dokáže přesněji než echokardiografické vyšetření zhodnotit rozměry a objemy srdečních dutin, ejekční frakci srdečních komor, jejich hmotnost, a za použití techniky fázového kontrastu lze vyhodnocovat i jejich plnění (Goenka A. H., Flamm S. D., 2014, Aljizeeri A. et al., 2017) (Obr.9).

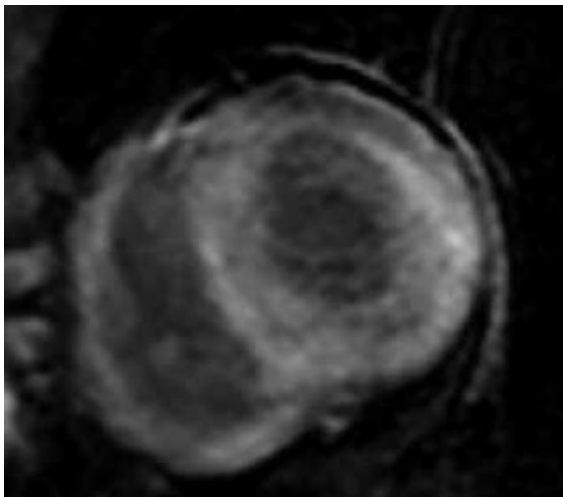
Obr. 9 Nález CMR u pacienta s amyloidovou kardiomyopatií prokazující koncentrické difuzní zesílení stěn levé komory, dilataci síní a malý perikardiální výpotek



Unikátním přínosem CMR je však především možnost posuzovat tkáňovou charakteristiku myokardu. V případě diagnostiky srdeční amyloidózy se především jedná o techniku pozdního sycení kontrastní látkou na bázi gadolinia (LGE, z anglického late gadolinium enhancement). K získání obrazů LGE jsou využívány T1 vážené sekvence inverzního echa s individuálně nastaveným inverzním časem, v němž je vydán radiofrekvenční pulz, pomocí kterého je potlačen signál zdravého myokardu a zvýrazní se kontrastní látka přetrvávající v patologické oblasti. Obvykle je užito dávky $0,2 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$ gadoliniové kontrastní látky, akvizice LGE obrazů v různých rovinách řezu probíhá v 5.-15. minutě po její aplikaci. Ze zdravého myokardu, který je tvořen převážně kardiomyocyty a jen malým množstvím intersticiální tkáně, se gadolinium poměrně rychle vyplavuje (Goenka A. H., Flamm S. D., 2014). V případě expanze extracelulárního prostoru, ať už na podkladě fibrózy či například depozice amyloidu, se v intersticiu vychytává kontrastní látka s gadolнием avidněji a zároveň je výrazně zpomaleno její vyplavování. Toho se pak využívá v odloženém snímkování, kdy jsme schopni díky zkrácení T1 relaxačního času gadolнием prokazovat pozdní sycení myokardu kontrastní látkou, tedy hypersignální ložiska LGE

odpovídající místům expanze intersticia (McCrohon J. A. et al, 2003; Moon J. C. et al., 2004; Elliott M. D., Kim R. J., 2005; Mahrholdt H. et al., 2005). Dle současných poznatků vede k expanzi intersticiálního prostoru u jedinců se srdeční amyloidózou dominantně extracelulární ukládání amyloidu s příměsí nahrazující fibrózy (Maceira A.M., 2005). Pozitivita LGE bývá přítomna u 69-97% pacientů se srdeční amyloidózou (Maceira A. M. et al., 2005; Perugini E. et al., 2006; Syed I. S. et al., 2010) (Obr.10).

Obr. 10 Průkaz LGE u pacienta s amyloidovou kardiomyopatií: v projekci na krátkou srdeční osu je patrný obraz difuzního transmurního LGE levé i pravé komory.



V dosud publikovaných pracích však nebyla zcela jednota stran popisovaného typu LGE. V iniciálních studiích, které se touto tematikou zabývaly, byl popisován difuzní subendokardiální typ LGE (Maceira A. M. et al., 2005; Vogelsberg H. et al., 2008; Austin B. A. et al., 2009), zatímco pozdější práce již uvádějí i jiné typy vzoru vychyteného gadolinia, transmurní i regionální (Perugini E. et al., 2006; Syed I. S. et al., 2010). Zdá se ale, že globální typ LGE by mohl být poměrně specifický pro srdeční amyloidózu a umožňovat tak její odlišení od jiných kardiomyopatií.

U pacientů se srdeční amyloidózou je přítomna i odlišná kinetika gadolinia v krvi a myokardu. Dochází k rychlému vyplavování gadolinia z krve a již uvedenému rychlému vychytávání myokardem pravděpodobně na základě vysoké afinity gadolinia k myokardiálním depozitům amyloidu. Proto se

také při odloženém skenování jeví krev jako hyposignální, a může docházet k obtížím s hledáním inverzního času, tzv. nulování myokardu, což může být další známkou svědčící pro možnou přítomnost infiltrace amyloidem (Ruberg F. L. et al., 2009; Syed I. S. et al., 2010). O obtížném nulování mluvíme tehdy, pokud i přes užití řady různých inverzních časů nelze učinit myokard na CMR při daných sekvencích snímkování dostatečně hyposignální.

U pacientů s ledvinným postižením, které bývá u pacientů s amyloidózou poměrně časté, je obava z rozvoje poměrně vzácné komplikace vyskytující se po podání gadoliniového kontrastu tzv. nefrogenní systémové fibrózy. Proto se v současnosti zkoumají i další CMR metody, které gadolinia k tkáňové charakteristice nevyužívají. Jednou z nich je kvantitativní hodnocení nativního T1 relaxačního času, tzv. T1 mapování, jež se jeví být dokonce ještě senzitivnějším než LGE pro detekci infiltrace myokardu a to navíc již v časných fázích srdeční amyloidózy (Karamitsos T. D. et al., 2013; Hosch W. et al., 2007). Bylo prokázáno, že prodloužení průměrného T1 relaxačního času myokardu odpovídá množství deponovaného amyloidu a stejně tak koreluje i s parametry systolické i diastolické funkce levé komory (Ruberg F. L. et al., 2009). Pro srdeční AL amyloidózu je typický poměrně větší nárůst extracelulárního volumu než vykazují jiné kardiomyopatie právě díky infiltraci myokardu amyloidem. Extracelulární objem je taktéž možno měřit, a to porovnáním nativního a postkontrastního T1 relaxačního času (Banyersad S. M. et al., 2013; Mongeon F. P. et al., 2012). Tyto dva uvedené parametry - hodnota průměrného T1 relaxačního času a velikost extracelulárního objemu - bývají v literatuře dokonce považovány za „biomarkery“ pacientů s AL amyloidovou kardiomyopatií. Tyto parametry totiž korelují s mortalitou těchto pacientů (Banyersad S. M. et al., 2015). I u pacientů s amyloidózou srdeční vznikající na podkladě transthyretinové amyloidózy je T1 relaxační čas podstatně delší než u jiných kardiomyopatií, u kterých dochází k fibrotizaci extracelulárního prostoru, jakými jsou například hypertrofická kardiomyopatie či hypertrofie při aortální stenóze (Au Dem Siepen F. et al., 2015; Fontana M. et al., 2014). Toto pak umožňuje rozlišit mezi hypertrofií na podkladě amyloidózy a jinými kardiomyopatiemi, a to již v časnějších stádiích amyloidové kardiomyopatie.

1.5.4. Laboratorní vyšetření

Zhodnocení základních biochemických ukazatelů, jakými jsou mineralogram, urea a kreatinin, jaterní testy, CRP, glykémie a dále krevního obrazu a koagulačních parametrů patří mezi rutinní vyšetření i u pacientů se suspektní amyloidózou. Při pátrání po amyloidóze je ale dále nutné vyšetřit sérové i močové bílkoviny elektroforeticky na přítomnost abnormální monoklonální protilátky, neboť nejčastějším typem amyloidové kardiomyopatie je AL amyloidóza. Elektroforetické vyšetření však bývá často falešně negativní. Lepší senzitivitu dává vyšetření imunoelektroforetické, jež však i tak nedetekuje tzv. paraprotein až ve 20% případů (Connors L. H. et al., 2004). Nejsenzitivnější metodou v diagnostice AL amyloidózy je dnes vyšetření přímo volných lehkých řetězců (FLC) kappa a lambda a jejich poměru v séru i moči. U AL amyloidózy se asi 3x častěji setkáváme s nadprodukcí řetězce lambda než kappa. Negativita vyšetření FLC v kombinaci s negativním výsledkem imunoelektroforézy téměř 100% vylučuje diagnózu AL amyloidózy. Kvantitativní vyhodnocení volných lehkých řetězců neplní ovšem jen diagnostickou úlohu, ale slouží též k odhadu prognózy postižených jedinců a jako marker účinnosti terapie (Dubrey S. W. et al., 2011; Dispenzieri A. et al., 2006). Výrazně abnormální poměr FLC však není přímo patognomický pro diagnózu AL amyloidózy, resp. ani mnohočetného myelomu, neboť může být též známkou benigní monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS), která se zjišťuje u 5-10% postarších pacientů (Kyle R. A. et al., 2004).

Dalšími důležitými laboratorními ukazateli v odhadu prognózy nemocných se srdeční amyloidózou jsou markery strukturálního poškození či funkční zátěže srdce, jakými jsou troponiny a NT-proBNP. Hladina NT-proBNP bývá často výrazně vyšší, než by odpovídalo stupni srdečního selhání, tento fakt bývá přičítán tvorbě NT-proBNP nejen v důsledku srdečního selhání, ale i jeho zvýšené tvorbě kardiomyocyty komprimovanými depozity amyloidu (Takemura G. et al., 1998; Nordlinger M. et al., 2005). Uvedené markery se také v současnosti užívají pro staging orgánového srdečního poškození u AL amyloidózy a tím pomáhají určit pacienty pro něž bude snesitelná agresivní terapie v podobě vysokodávkované chemoterapie a autologní transplantace kmenových buněk (Dispenzieri A. et al.,

2003; Dispenzieri A. et al., 2004; Palladini G. et al., 2003). NT-pro BNP se užívá i ke sledování vývoje kardiálního postižení, jeho progresu či naopak zlepšení podávanou terapií. Práce italských autorů totiž prokázaly zlepšení prognózy nemocných s AL amyloidovou kardiomyopatií, pokud se podaří chemoterapií snížit hladinu NT-proBNP o více jak 30% oproti vstupní hodnotě (Palladini G. et al., 2006). K přesnějšímu využití kardiomarkerů k monitorování průběhu onemocnění a efektu terapie je však ještě potřeba dalších studií.

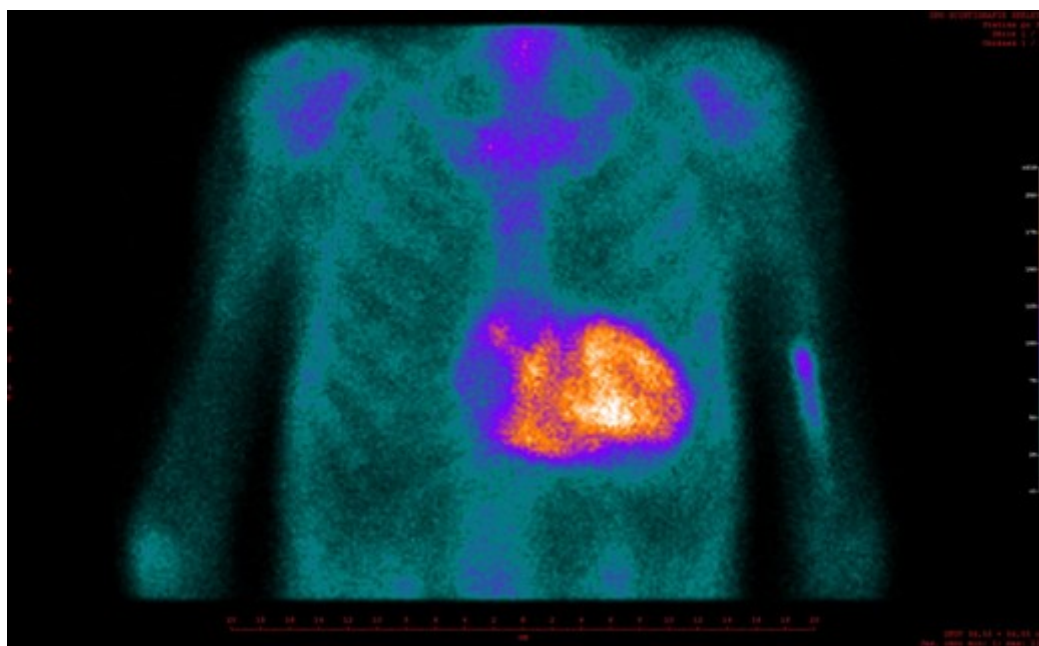
1.5.5. Scintigrafické metody

Metodou, která umožňuje zhodnotit celkové množství uloženého amyloidu v těle pacienta, je celotělová scintigrafie s využitím značené P komponenty. P komponenta je, jak bylo v úvodu uvedeno, plasmatický protein patřící do rodiny pentraxinů, který se specificky ukládá do všech typů amyloidu. Po intravenózním podání ¹²³I značené P komponenty dochází k její distribuci mezi cirkulující P komponentu v krvi a mezi P komponentu navázanou v amyloidu a to poměrně k jejich množství. Výsledný scintigrafický obraz je pak kvantitativně vyhodnocen a informuje o distribuci a množství deponovaného amyloidu, především ve viscerálních orgánech (Hawkins P. N., 2002). Tato metoda může být využita i k posouzení redukce depozit amyloidu, ke kterým dochází v případě výrazného snížení tvorby amyloidogenního proteinu (Hawkins P. N. et al., 1988). Zásadní nevýhodou je ovšem nemožnost využití tohoto vyšetření pro prokazování přítomnosti a množství srdečního amyloidu, což je dáno velkým objemem krve v dutinách srdečních komor, pohybem srdce a především absencí fenestrování endotelu v myokardu (Hazenberg B. P. et al., 2006; Aljaroudi W. A. et al., 2014). Další nevýhodou tohoto vyšetření je, že se P komponenta musí získávat od dárců krve, a je zde tak určité riziko přenosu infekce. V současnosti je toto vyšetření poskytováno celosvětově jen v několika málo centrech, hlavně ve Velké Británii.

Zásadní průlom v diagnostice TTR srdeční amyloidózy představuje využití techneciem značených látek určených původně ke scintigrafii skeletu, především ^{99m}Tc značené 3,3-difosfono-1,2-

propanodikarboxylové kyseliny (DPD). Jde o fosfátovou látku, která se avidně váže na kalcium, které se hojně vyskytuje nejen v kostní tkáni, ale bývá přítomno i v deponovaném amyloidu (Glaudemans A.W. et al., 2009). DPD má vysokou afinitu k TTR amyloidu, ať už k jeho divoké či mutované formě, a umožňuje tak neinvazivně odlišit TTR amyloid od ostatních amyloidogenních proteinů, čehož se s výhodou užívá k odlišení od AL srdeční amyloidózy (Perugini E. et al., 2005; Quarta C. C. et al., 2012; Rossi P. et al., 2012; de Haro-del Moral F. J. et al., 2012) (Obr.11). Jasná pozitivita DPD scintigramu při současné absenci přítomnosti abnormálního klonu plasmocytů v kostní dřeni je v současnosti brána za ekvivalent bioptického průkazu TTR amyloidu v myokardu (Perugini E et al., 2005; Treglia G. et al., 2018). U většiny nemocných s TTR amyloidovou kardiomyopatií není proto nutné EMB provádět. DPD scintigrafie též umožňuje diagnostikovat TTR amyloidózu ještě před vznikem běžných echokardiograficky či elektrokardiograficky zjištěných abnormalit (Rapezzi C. et al., 2011). Kromě DPD, které má největší literární evidenci, je možné ve scintigrafické diagnostice TTR amyloidózy též využít další techneciem značené molekuly určené původně pro hodnocení skeletálních patologií, jako jsou pyrofosfát a hydroxymetylen difosfonát (Cytawa W. et al., 2014)

Obr. 11 Scintigrafické vyšetření s průkazem zvýšené akumulace DPD v srdeční tkáni u pacienta s TTR amyloidózou srdeční



1.5.6. Srdeční katetrizace

Srdeční katetrizace za účelem hemodynamického vyšetření se dnes při suspekci na srdeční amyloidózu provádí jen zřídka, a to hlavně tehdy, pokud je současně indikována EMB, či se jedná o diagnosticky ne zcela jasný případ a je potřeba spolehlivě odlišit konstriktivní perikarditidu. Typickým hemodynamickým obrazem plně rozvinutého srdečního postižení amyloidózou je obraz restriktivní kardiomyopatie. Pro ten je charakteristický nález zvýšených plicních tlaků obou komor, kdy end-diastolický tlak levé komory bývá vyšší o více jak 5mmHg než end-diastolický tlak v pravé komoře. Diastolické tlaky obou komor v úvodu plicní periody velmi rychle narůstají a po zbytek diastoly zůstávají výrazně elevovány, což je v literatuře označováno pojmy „dip and plateau“ či znak odmocniny (Nishimura R. A., Carabello B. A., 2012). Nárůst tlaku v levé síni vede k postkapilární, často výrazné, plicní hypertenzi. Nejdůležitějším markerem, který pomáhá v odlišení restriktivní hemodynamiky od konstriktce perikardem, je chování systolických tlaků levé a pravé komory v průběhu respira. Zatímco pro restriktci je charakteristické konkordantní chování systolických tlaků v levé a pravé komoře, u konstriktivní hemodynamiky se tlaky v obou komorách chovají v závislosti na respirační periodě vzájemně diskordantně (Talreja D. R. et al., 2008).

1.5.7. Biopsie endomyokardiální a extrakardiální

Pro definitivní stanovení diagnózy amyloidózy je prakticky vždy vyžadován histologický průkaz amyloidu, resp. především určení daného podtypu amyloidózy. Jak bylo již uvedeno, je možno srdeční amyloidózu stanovit přímo ze vzorku EMB. Také je možno amyloidovou kardiomyopatii diagnostikovat za předpokladu positivity extrakardiálního bioptického vzorku na přítomnost amyloidu a současného průkazu ztlustění stěn levé komory alespoň na 12mm při absenci jiného onemocnění, které by ke ztlušťování srdečních stěn mohlo vést (Gertz M. A. et al., 2005). Vzhledem k rizikosti EMB, byť ne vysoké, je v praxi častěji používán spíše druhý uvedený způsob diagnostiky. Extrakardiální biopsie může být provedena buď necíleně, nejčastěji z rektální sliznice, bukální sliznice

či abdominálního tuku, nebo z vysoce pravděpodobně zasažených orgánů, jako například ledvin nebo jater. Pokud je však extrakardiální biopsie negativní a ostatní nálezy svědčí pro srdeční amyloidózu, je nutno provést EMB. Amyloid je pak obecně v získaných bioptických vzorcích prvotně prokázán histochemicky barvením konžskou červení, dále jsou vzorky vyšetřovány elektronovým mikroskopem. Zásadní metodou je imunohistochemické stanovení konkrétního typu amyloidu specifickou sadou protilátek, nejlépe imunofluorescenčními metodami (Obici L. et al., 2005; Benson M. D. et al., 2009) (Obr.1-3 výše).

V případě průkazu AL amyloidózy je nedílnou součástí diagnostiky i trepanobiopsie kostní dřeně, prováděná k vyloučení či průkazu přítomnosti současně přítomného mnohočetného myelomu a případně i stanovení počtu monoklonálních plazmatických buněk a jejich klonality, což má význam v prognostikaci onemocnění, jak již bylo uvedeno výše.

1.6. Terapie

Terapie srdeční amyloidózy se zaměřuje na dva hlavní aspekty. Prvním je podpůrná terapie zaměřená na léčbu srdečního postižení, druhým je pak léčba snažící se specificky zamezit další tvorbě a ukládání amyloidu, popřípadě o zmenšení jeho již deponovaného množství.

1.6.1. Terapie srdečního postižení u AL amyloidózy

Základními režimovými opatřeními v terapii městnavého srdečního selhání je restrikce soli a sledování denní bilance tekutin. Primární úlohu v medikamentózní léčbě srdečního selhání u srdeční amyloidózy má podávání kličkových diuretik a antagonistů mineralokortikoidních receptorů. Dávky diuretik je však nutno individuálně optimalizovat, neboť jejich nepřiměřeně vysoké dávky mohou vést ke sníženému plnění levé komory a tím k dalšímu snížení srdečního výdeje, což může zhoršovat

hypotenzi a vést k vertiginózním, presynkopálním až synkopálním stavům a prerenálně dále zhoršovat ledvinné funkce (Selvanayagam J. B. et al., 2007; Falk R. H., Dubrey S. W., 2010). Hypotenze, způsobená nejen sníženým srdečním výdejem, ale také sníženým vaskulárním napětím na podkladě amyloidové infiltrace cév a dále i autonomní neuropatií, je obvyklým problémem, a to nejvíce u pacientů s AL amyloidózou. V rámci prevence ortostatické hypotenze se nemocným doporučuje užívat kompresní punčochy na dolní končetiny. Podávání α -agonisty midodrinu může mít efekt u hypotenze zapříčiněné autonomní neuropatií (Low P. A. et al., 1997). Fludrocortizon, který bývá obecně v terapii ortostatické hypotenze také někdy využíván, se vzhledem k natrium-retenčnímu efektu u pacientů se srdeční amyloidózou nedoporučuje. Hypotenze je také jedním z důvodů, proč se v terapii srdeční amyloidózy příliš neuplatňují jiné medikamenty běžně jinak využívané v terapii srdečního selhání, jakými jsou ACE inhibitory a betablokátory. Digoxin a betablokátory se mohou za přísného sledování pacientů užít při fibrilaci síní ke kontrole tepové frekvence. Léčba digitalisem musí být pravidelně monitorována, neboť hrozí riziko vzniku pokročilých převodních poruch vzhledem k aviditě digitalisu k převodnímu systému srdce (Rubinow A. et al., 1981; Gertz M. A. et al., 1985). Amiodaron může být užit u nemocných se srdeční amyloidózou ke kontrole komorové odpovědi, pokud jiná medikamentózní terapie není možná. Naproti tomu ve strategii kontroly rytmu má amiodaron stejně jako ablační techniky nízkou účinnost kvůli abnormálním elektrickým vlastnostem amyloidem již zdatelně postižených srdečních síní (Meier-Ewert H. K. et al., 2011). Antikoagulační terapie je indikována nejen v případě dokumentované fibrilace či flutteru síní, ale její nasazení by mělo být vždy zváženo i při sinusovém rytmu, pokud jsou přítomny echokardiografické známky nízké či až zcela nepřítomné síňové mechanické aktivity (Feng D. et al., 2007). V terapii bradykardických poruch rytmu se samozřejmě uplatňuje implantace kardiostimulátoru. Ke zvážení je v řadě případů implantace biventrikulárního stimulátoru, protože jednokomorová stimulace může zhoršovat dyssynchronii kontrakce levé komory, a tak dále snižovat srdeční výdej (Mathew V. et al., 1997). Naproti tomu se zdá, že zavedení implantabilního defibrilátoru je v prevenci náhlé srdeční smrti u pacientů se srdeční amyloidózou méně účinné,

protože většina náhlých úmrtí těchto pacientů bývá zapříčiněna spíše elektromechanickou disociací než defibrilovatelnými rytmy (Dhoble A. et al., 2009; Hess E. P., White R. D., 2004). Data z několika studií, zabývajících se tímto tématem, nejsou jednotná a proto jednoznačná doporučení pro implantaci ICD u těchto nemocných nejsou k dispozici (Kristen A. V. et al., 2008; Patel K. S. et al., 2014; Hamon D. et al., 2016).

Indikace k srdeční transplantaci je u pacientů s AL amyloidovou kardiomyopatií složitá a je neustále předmětem diskuzí, navíc se rozhodovací procesy vyvíjejí v souvislosti s rozšiřováním možností níže popisované farmakoterapie a i zkušenostmi s transplantační medicínou. Zásadním problémem bývá u pacientů většinou již signifikantní postižení i dalších orgánů krom srdce, což pacienty vyřazuje z transplantačního programu. V současné době jsou v některých speciálních centrech k srdeční transplantaci doporučováni pouze nemocní s izolovaným manifestním postižením srdce, tedy bez významné proteinurie, jaterní léze či významné neuropatie, kdy během několika měsíců po transplantaci srdce následuje vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací kmenových buněk, neboli léčba cílená na eliminaci patologického klonu plasmatických buněk v kostní dřeni (Falk R. H. , Dubrey S. W., 2010).

1.6.2. Terapie zaměřená na zmenšení tvorby a depozice amyloidu u AL amyloidózy

Efektivní specifická terapie AL amyloidózy stabilizuje onemocnění a může někdy dokonce i zlepšit již přítomné orgánové postižení zmenšením již deponovaného množství amyloidu v tkáních. Zcela klíčovou roli zde hraje především časná diagnóza onemocnění, která umožňuje volit agresivnější terapii. Cílem léčby je eliminace klonu buněk, produkujících amyloidogenní protein, a eliminace konformačně změněných lehkých řetězců. To může vést k regresi depozit amyloidu, tím zlepšení orgánových funkcí, a následně i ke zlepšení přežití pacientů.

Jak již bylo uvedeno, srdeční postižení a jeho závažnost jsou klíčovými ukazateli prognózy pacienta se srdeční AL amyloidózou. V současnosti jsou za nejdůležitější prognostické ukazatele strukturálního a funkčního postižení srdce považovány laboratorní biomarkery, konkrétně troponiny a NT-proBNP (Dispenzieri A. et al., 2003; Dispenzieri A. et al., 2004). Komplexní staging s využitím těchto kardiomarkerů a dále hladin volných lehkých řetězců je důležitý pro management pacientů – pro optimalizaci terapie, monitoraci jejího efektu i minimalizování její toxicity. Možnosti terapie zde čerpají převážně ze zkušeností s léčbou mnohočetného myelomu. Agresivní terapie s užitím vysokodávkovaného melphalanu (HDM) a následná autologní transplantace kmenových buněk (SCT) je základem terapie u pacientů schopných tuto agresivní léčbu podstoupit. Již prvotní studie s touto léčbou vykazovaly značný terapeutický efekt, nicméně zaznamenaly i velkou toxicitu, kdy v 90. letech dosahovala mortalita této terapie až 40% (Comenzo R. L. et al., 1996; Moreau P. et al., 1998; Saba N. et al., 1999; Rosenzweig M., Landau H., 2011). V současnosti jsou k SCT indikováni nemocní do 70 let věku, s postižením maximálně 2 orgánů, glomerulární filtrací nad 30 ml.min⁻¹, a z kardiologického hlediska jsou maximálně ve funkční třídě NYHA II, nemají hypotenzi a hladiny NT-proBNP, resp. troponinu T nejsou výrazně zvýšeny (Vaxman I., Gertz M., 2019).

Přísná kritéria výběru pacientů pro tuto terapii splní asi jen 25% nemocných. Léčba vysokodávkovaným melphalanem s následnou autologní transplantací kmenových buněk (HDM/SCT) dosahuje dnes u více než tří čtvrtin pacientů hematologické odpovědi, při mortalitě terapie okolo 10% (Skinner M. et al., 2004; Gertz M. A. et al., 2010). Dosažení kompletní hematologické remise je nejlepším prediktorem prognózy s mediánem přežití více než 10 let (Santhorawala V. et al., 2007). U pacientů u nichž po této léčbě dojde jen k parciální odpovědi, či nedojde k žádnému zlepšení hematologických ukazatelů se následně v léčbě kombinuje dexametazon nejčastěji s bortezomibem či thalidomidem (Cohen A. D. et al., 2007).

U pacientů nevhodných k léčbě HDM/SCT je jako primární strategie využívána kombinace melphalanu s vysokými dávkami dexametazonu (MDex). Studie u těchto pacientů dosahují kompletní

hematologické odpovědi u 30% pacientů, u další jedné třetiny pacientů dochází k alespoň parciální hematologické odpovědi (Palladini G. et al., 2001; Palladini G. et al., 2004). Pacienti s pokročilým srdečním postižením však i zde bohužel dosahují méně často terapeutické odpovědi na léčbu a tím vykazují i horší prognózu s mediánem přežití okolo 10,5 měsíce (Lebovic D. et al., 2008). Současné studie se zabývají podáním trojkombinace melphalanu s dexametazonem a buďto thalidomidem, lenalidomidem či bortezomibem. I tato terapie má však toxické vedlejší účinky, včetně nejobávanější myelosuprese působené dexametazonem. Bortezomib, inhibitor proteasomu, se jeví jako velmi slibný medikament, dosahující poměrně značné úrovně hematologické i orgánové odpovědi, při poměrně obstojné bezpečnosti, kdy jako hlavní nežádoucí účinek bývá pozorována maximálně středně závažná neurotoxicita (Zonder J. A. et al., 2009). Recentní studie amerických autorů demonstrovala významně větší efektivitu léčby stran přežívání u nemocných se symptomatickou amyloidózou srdce při podávání kombinace bortezomibu s dexametazonem a antialkylačním agens vůči ostatním farmakologickým léčebným režimům (Sperry B. W. et al., 2016).

Studuje se i další řada látek, jež cílí na již deponovaný amyloid či prekurzorové proteiny. Látka vážící se na cirkulující SAP s názvem CPHPC ((R)-1-[6-[(R)-2-carboxy-pyrrolidin-1yl]-6-oxo-hexanoyl]pyrrolidine-2 carboxylic acid) vytváří takto se SAP komplexy, které jsou odstraňovány játry. CPHPC navázaná na plně humanizovanou monoklonální protilátku proti SAP působí i na deponovaný amyloid a je tak schopna zmenšovat již deponované množství amyloidu v tkáních (Pepys M B. et al., 2002; Richards D. B. et al., 2015). Zkoušejí se i monoklonální protilátky přímo proti volným lehkým řetězcům kappa i lambda. Další možností je i specifická terapie zaměřená přímo jen na patologický klon plazmatických buněk, imunitně cílená většinou na tzv. cancer testis antigen, jež bývá exprimován patologickými plazmatickými buňkami. V případě současně prokázaného myelomu lze užít monoklonální protilátku proti CD38 antigenu nazývanou daratumumab (Bhutani D. et al., 2019; Varga C. et al., 2019; Zhang K. W. et al., 2019).

1.6.3. Terapie familiárních amyloidóz

Léčba srdečního selhání bývá u familiárních amyloidóz většinou poněkud snazší než u AL amyloidózy. Pacienti totiž častěji tolerují lépe ACE-inhibitory či betablokátory. Jedinou specifickou terapií u familiární TTR amyloidózy je transplantace jater, jakožto hlavního TTR produkujícího orgánu. Problémem u pacientů s přítomným srdečním postižením může ale být pokračující srdeční postižení, pravděpodobně způsobené další depozicí i fyziologicky se vyskytující wild-type formy TTR. Proto u pacientů s TTR s již přítomným srdečním postižením bývá doporučována kombinovaná transplantace srdce a jater. U TTR amyloidózy se taktéž zkouší řada nových medikamentů. Jedna skupina léčiv cílí přímo na syntézu TTR v hepatocytech, kde se pomocí interference s translací mRNA na podkladě buďto tzv. antisense oligonukleotidů, látka nazývaná inotersen, či malých interferujících RNA, látka nazývaná patisiran, snaží blokovat proteosyntézu TTR (Alexander K. M. et al., 2017; Hanna M. 2014). Další skupina látek se snaží stabilizovat tetramery TTR tak, aby nedocházelo k jejich disociaci, která pak umožňuje amyloidogenní konformaci. Jde například o látky diflunisal, tafamidis a tolcapone (Berk J. L. et al., 2013; Castano A. et al., 2012; Sekijima Y. et al., 2006; Sekijima Y. et al., 2015; Coelho T. et al., 2012; Maurer M. S. et al., 2015; Alexander K. M. et al., 2017). V roce 2018 byly publikovány výsledky studie ATTR-ACT, první multicentrické, randomizované a placebem kontrolované klinické studie zaměřené na specifickou léčbu TTR amyloidové kardiomyopatie, která v průběhu 30 měsíčního sledování demonstrovala statisticky významný pozitivní efekt tafamidisu na celkovou mortalitu, hospitalizace z kardiovaskulárních příčin, kvalitu života a redukci funkční kapacity u nemocných se symptomatickou TTR srdeční amyloidózou, včetně jedinců trpících její hereditární formou (Maurer M. S. et al., 2018). Třetí skupina látek by pak měla vést k narušení amyloidových fibril a umožnit jejich následné odstranění z tkání. Takto by mohl působit doxycyklin a tauroursodeoxycholová kyselina (Cordoso I. et al., 2010; Obici L. et al., 2012). Podobně by mohl působit i epigallocatechin-3-gallát, polyfenol obsažený v zeleném čaji, či kurkumin obsažený v kořeni kurkumě (Kristen A. V. et al., 2012; Alexander K. M. et al., 2017). Zkouší se i syntetická monoklonální protilátka cílená přímo proti miskonformovanému TTR (Higaki J. N. et al., 2016).

1.6.4. Terapie senilní systémové amyloidózy

Léčba srdečního selhání u SSA je dominantně symptomatická s použitím diuretik. Často lze diuretika dosáhnout i dlouhodobější stabilizace stavu bez atak kardiálních dekompenzací. I tito pacienti lépe tolerují ACE-inhibitory a betablokátory než pacienti s AL amyloidovou kardiomyopatií. Léčit je také nutno často se vyskytující poruchy srdečního rytmu, ať už jde o poruchy srdečního převodu, většinou manifestované jako pokročilejší AV blokády a vyžadující často implantaci kardiostimulátoru, či jde o fibrilaci síní, která vyžaduje standardní léčbu antikoagulanciemi a řešení rytmu, ať už strategií kontroly rytmu, za užití elektrické kardioverze a amiodaronu, či strategii rate kontrol s užitím betablokátoru a případně digoxinu či taktéž amiodaronu. I u pacientů se senilní systémovou amyloidózou se testuje užití specifických léků uvedených výše v oddíle léčby familiárních amyloidóz (Donnelly J. P., Hanna M., 2017). Podobně jako u familiární TTR amyloidózy, je na základě výsledků studie ATTR-ACT od roku 2019 uváděn do klinické praxe léčby manifestní SSA kardiomyopatie tafamidis, který stabilizuje tetramer TTR a tím brání jeho disociaci (Maurer M. S. et al., 2018).

1.6.5. Terapie AA amyloidózy

Základem léčby pacientů s AA amyloidózou je ovlivnění primární příčiny stavu, tedy chronického zánětlivého procesu. V terapii se využívají inhibitory TNF α či inhibitory IL1. Eprodisat je další látkou, která vazbou na sérový amyloid inhibuje polymerizaci amyloidových fibril. Dopusud byl testován v jedné klinické studii, která dokumentovala jeho pozitivní efekt na zpomalení progresu renálního selhání u pacientů s AA amyloidózou (Dember L. M. et al., 2007).

2. Cíle a hypotézy disertační práce

Srdeční amyloidóza je prognosticky závažné onemocnění, jehož diagnostika a diferenciální diagnostika od jiných typů kardiomyopatií je poměrně obtížná. Na správnosti a včasnosti zjištění diagnózy významně závisí osud pacienta s amyloidózou postiženým srdcem. Echokardiografie a vyšetření srdce magnetickou rezonancí (CMR) jsou klíčovými neinvazivními vyšetřovacími metodami v diagnostice srdeční amyloidózy. Techniky hodnocení echokardiografie i CMR se neustále rozvíjejí. Z provedených studií u pacientů se srdeční amyloidózou je patrné, že některé nové modality hodnocení echokardiografickým či CMR vyšetřením mohou výrazně pomoci v její diagnostice. Jednou z významných součástí CMR vyšetření je užití tzv. pozdního syčení kontrastní látkou na bázi gadolinia (LGE), jež umožňuje tkáňovou charakteristiku myokardu a mohlo by zřetelně napomoci v odlišení srdeční amyloidózy od jiných kardiomyopatií. Nicméně dosud provedené práce zkoumající využití LGE v diagnostice amyloidové kardiomyopatie nepřinesly jednotné výsledky (Maceira A. M. et al., 2005; Vogelsberg H. et al., 2008; Austin B. A. et al., 2009; Perugini E. et al., 2006; Syed I. S. et al., 2010). Relativně novou modalitou je při echokardiografickém vyšetření i hodnocení deformace myokardu. V několika studiích byl u pacientů s amyloidovou kardiomyopatií popsán fenomén tzv. relative apical sparing (RAS), relativního zachování systolické deformace apikálních segmentů levé komory ve srovnání s bazálními a midventrikulárními segmenty (Belkin R. N. et al., 2010; Quarta C. C. et al., 2014; Baccouche H. et al., 2012; Phelan D. et al., 2012; Liu D. et al., 2013). Fenomén RAS LS se dle doposud publikovaných prací jevil být poměrně specifický pro postižení srdce amyloidózou, nicméně originální metodika vedoucí k jeho stanovení vyžaduje analýzu longitudinální deformace myokardu stěn levé komory v několika hrotových projekcích, což není vždy díky obtížné vyšetřitelnosti proveditelné (Phelan D. et al., 2012; Liu D. et al., 2013),

V této doktorandské práci jsme si stanovili následující cíle. V první části zabývající se CMR vyšetřením bylo cílem provést srovnání hlavních morfologických a funkčních parametrů levé komory měřených CMR oproti echokardiografickým hodnotám a zhodnotit přítomnost a typ LGE u pacientů s AL

amyloidózou srdeční. Naší hypotézou bylo, že vzhledem k difuzní depozici amyloidu v myokardu bude LGE zjištěno u většiny nemocných a dominovat bude globální, difuzní typ LGE.

V druhé části této práce zabývající se hodnocením fenoménu RAS bylo naším cílem ověřit diagnostickou využitelnost hodnocení RAS k odlišení AL amyloidové kardiomyopatie od některých jiných příčin difuzního zesílení stěn levé komory pouze z jedné apikální čtyřdutinové projekce, jejíž akvizice je z echokardiografického pohledu nejsnadnější. Naší hypotézou bylo, že při typicky difuzním zesílení stěn levé komory u pacientů s AL amyloidózou bude možné fenomén RAS hodnotit i jen z jedné, nejreprezentativnější echokardiografické projekce, což by znamenalo výrazné zjednodušení v echokardiografické diferenciální diagnostice amyloidové kardiomyopatie.

3. Využití magnetické rezonance srdce pro detekci myokardiálního poškození u pacientů s AL srdeční amyloidózou

3.1. Úvod

Ačkoli je stále zlatým standardem diagnostiky srdečního poškození amyloidózou EMB, jde o vyšetření invazivní, s možností vzniku celé řady závažných až život ohrožujících komplikací. Pokud je to možné, diagnostikuje se srdeční amyloidóza na základě positivity extrakardiální biopsie prokazující amyloid při současně přítomném ztluštění stěn levé komory, zjišťovaném nejčastěji echokardiograficky, které nemá jiné vysvětlení než amyloidovou infiltraci (Gertz M. A. et al., 2005). Interpretace echokardiografického nálezu však může být obtížná. Pacient nemusí být dobře echokardiograficky vyšetřitelný, ale především může trpět jiným onemocněním působícím srdeční hypertrofií, typicky arteriální hypertenzí, což přináší diferenciálně diagnostické rozpaky. Plně vyjádřený ultrazvukový obraz amyloidového srdečního poškození je vyjádřen až u pokročilejších stádií onemocnění. Vyšetření CMR je zlatým standardem k posouzení morfologie a funkce levé komory. Navíc s využitím gadoliniové kontrastní látky přináší unikátní možnost tkáňové charakteristiky. Technikou LGE je možno prokazovat expanzi extracelulárního prostoru v důsledku nekrózy, nahrazující fibrózy či infiltrativních procesů (McCrohon J. A. et al, 2003; Moon J. C. et al., 2004; Elliott M. D., Kim R. J., 2005). V posledních letech se objevily práce, které dokladovaly přínos vyšetření CMR v neinvazivní diagnostice srdeční amyloidózy (Maceira A. M. et al., 2005; Perugini E. et al., 2006; Syed I. S. et al., 2010; Hosch W. et al., 2008; Vogelsberg H. et al., 2008; Austin B. A. et al., 2009). Nicméně nálezy LGE referované v těchto studiích nebyly jednotné co do popisu typu LGE asociovaného se srdeční amyloidózou. Cíle naší práce proto byly u pacientů s biopsicky prokázanou AL amyloidózou: 1. porovnat echokardiografické a CMR hodnocení hlavních morfologických a funkčních parametrů levé komory, 2. vyhodnotit přítomnost a typ LGE.

3.2. Metody

3.2.1. Studovaný soubor

Vyšetřili jsme celkem 22 konsekutivních pacientů s nově prokázanou AL amyloidovou kardiomyopatií, kteří neměli kontraindikace k provedení vyšetření CMR. Náběr pacientů probíhal v letech 2008 – 2012 ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze po schválení studie etickou komisí a po podpisu informovaného souhlasu všemi zúčastněnými pacienty. Všichni jedinci měli histologicky prokázanou AL amyloidózu, v 9 případech pomocí EMB, ve 13 případech extrakardiální biopsií, dále byl u všech pacientů prokázán patologický poměr volných lehkých řetězců imunoglobulinů a pozitivita séra i moči na monoklonální protein. Všichni pacienti měli dokladovanou přítomnost monoklonálního klonu plazmatických buněk ve vzorku kostní dřeně, všichni měli provedeno EKG a splňovali echokardiografická kritéria srdečního postižení daného amyloidózou (Gertz M. A. et al., 2005).

3.2.2. Histopatologické vyšetření bioptických vzorků

Přítomnost amyloidózy v bioptických vzorcích byla zjišťována standardním barvením konžskou červení a následným průkazem žlutavě-zeleného dvojlomu v polarizovaném světle. K imunohistochemickému průkazu volných lehkých imunoglobulinových řetězců byla použita komerčně dostupná séra proti κ a λ řetězcům (Merlini G. et al., 2011).

3.2.3. Elektrokardiogram

Všichni nemocní měli proveden klasický 12-ti svodový EKG záznam, analyzovaný kardiologem s hodnocením přítomnosti snížené voltáže QRS kmitů. Ta byla definována jako amplituda QRS komplexu $\leq 0,5\text{mV}$ v končetinových či $\leq 1,0\text{mV}$ v hrudních svodech (Dubrey S. W. et al., 2011).

3.2.4. Echokardiografie

Studovaní jedinci byli vyšetřováni v klidu v leže na levém boku na přístrojích Vivid 7 či Vivid 9 (GE Healthcare, Chicago, Illinois, USA). Všechna echokardiografická data byla hodnocena zprůměrováním daných měření ze tří konsektivních srdečních cyklů. Dle doporučení American Society of Echocardiography (Lang R. M. et al., 2005) byly v jednorozměrném či dvourozměrném (2D) zobrazení v parasternální projekci na dlouhou osu levé komory měřeny následující ukazatele: tloušťka interventrikulárního septa (IVS), end-diastolický rozměr levé komory (LVEDD), tloušťka zadní stěny levé komory (PW) a rozměr levé síně (LAD). Postižení srdce amyloidózou bylo dle stávajících doporučení definováno jako nález zesílení průměrné tloušťky stěny levé komory (MLVWT), kalkulované jako $(IVS+PW)/2$, nad 12mm při nepřítomnosti arteriální hypertenze či jiného onemocnění způsobujícího srdeční hypertrofii (Gertz M. A. et al., 2005). Hmotnost levé komory byla kalkulována na základě Devereuxova vzorce (Devereux R. B. et al., 1986). End-diastolický (LVEDV) a end-systolický (LVESV) objem levé komory jsme měřili modifikovanou Simpsonovou metodou v apikálních projekcích a EF levé komory byla vypočtena dle standardního vzorce: $EF (\%) = (LVEDV - LVESV) / LVEDV$ (Weyman A. E., 1982). Vyhodnocení diastolické funkce levé komory jsme provedli podle aktuálně platných doporučení (Nagueh S. F. et al., 2009) užitím záznamu rychlostí transmitrálního toku pulzně dopplerovskou technikou a vyhodnocením diastolických rychlostí pohybu mitrálního anulu tkáňovou dopplerovskou echokardiografií (PW-TDE) v apikální čtyřdutinové projekci (A4C). Pseudonormalizované a restriktivní typy plnění levé komory byly považovány za pokročilé stavy diastolické dysfunkce.

3.2.5. Magnetická rezonance

Vyšetření magnetickou rezonancí bylo provedeno na 1,5 T přístroji (Philips Gyroscan Intera T1,5, Philips Medical Systems, Best, Netherlands). Při EKG gatovaném záznamu byly postupně nasnímány jednořezové kinematické sekvence v projekci na horizontální i vertikální srdeční osu. S využitím

těchto kinematických sekvencí byla následně naplánována série kinematických sekvencí v krátké ose levé komory pokrývající její dutinu od roviny mitrálního prstence až po hrot levé komory. Posléze byly provedeny jednořezové kinematické sekvence čtyř-, troj- a dvoj-dutinové projekce. Parametry kinematických sekvencí byly: čas odezvy (echo time) 1.46ms, repetiční čas (repetition time) 2.9ms, úhel otočení (flip angle) 60°, matrix 204x192, zorné pole (field of view) 320-440mm, tloušťka řezu 8mm. Následně po kinematických sekvencích byly v rozmezí 1 až 15 minut po intravenózním podání 0,2 mmol/kg Dotaremu (gadoterate meglumine, Guerbet, S.A., Villepinte, France) zaznamenány sekvence inversion recovery fast gradient pokrývající levou komoru v projekcích na dlouhou i krátkou osu levé komory s optimálním inverzním časem stanoveným dle sekvencí Looka a Lockera pro následné hodnocení přítomnosti a typu LGE. Parametry kontrastních sekvencí byly: čas odezvy (echo time) 1.19ms, repetiční čas (repetition time) 3.7ms, úhel otočení (flip angle) 15°, matrix 209x164, zorné pole (field of view) 310mm, inverzní čas 250-350ms (Maceira A. M. et al., 2005; Syed I. S. et al., 2010; Ruberg F. L. et al., 2009).

V bazálních řezech levé komory na krátkou osu jsme měřili rozměry LVEDD a IVS. Objemy levé komory, její EF a hmotnost byly stanoveny na základě manuálního obtažení end-diastolických a end-systolických kontur endokardu a epikardu levé komory za využití dedikovaného softwaru (Extended MR Work Space 2.6.3.4, Philips, Netherlands). Papilární svaly nebyly do výpočtu hmotnosti levé komory zahrnuty. Hodnocení přítomnosti a typu LGE na pozdních kontrastních skenech bylo prováděno na základě konsenzu dvou odečítajících lékařů. Nálezy LGE byly rozřazeny do těchto skupin: bez přítomnosti LGE; fokální pozitivita LGE, globální subendokardiální sycení, globální transmuralní homogenní či globální transmuralní heterogenní přítomnost LGE. Obtížné stanovování správného inverzního času, tzv. nulování myokardu, bylo taktéž bráno v úvahu.

3.2.6. Statistická analýza

Získaná data jsou uváděna jako průměrná hodnota \pm standardní odchylka či jako číslo a procento z celého počtu subjektů. Hodnoty získané echokardiograficky a CMR byly porovnány užitím Studentova t-testu. Za statisticky signifikantní byla považována hodnota $p < 0,05$. Statistická analýza byla provedena komerčně dostupným softwarem JMP 5.1. (SAS Institute Inc., SAS Campus Drive, Cary, North Carolina 27513, USA).

Taktéž bylo provedeno vyhodnocení variability morfologicko-funkčního hodnocení levé komory pomocí CMR v rámci jednoho vyšetřujícího i mezi dvěma vyšetřujícími. Intraindividuální variabilita byla vyhodnocena opakováním měření LVEDD, IVS, LVEDV, hmotnosti levé komory a její EF u 10 náhodně zvolených pacientů. Interindividuální variabilita byla vyhodnocena porovnáním uvedených měření s výsledky získanými od druhého vyšetřujícího. Obě variability byly kalkulovány koeficientem variability rozdílů.

3.3. Výsledky

Klinické nálezy, výsledky EKG hodnocení, echokardiografické a morfologicko-funkční CMR parametry jsou přehledně uvedeny v tabulce (Tab.3).

Většina pacientů byla ve funkční třídě NYHA III-IV, tedy již v pokročilejších stádiích srdečního selhání. Nízkou voltáž na EKG jsme zjistili u 50% studovaného souboru. Snížení ejekční frakce $< 50\%$ bylo dle echokardiografických parametrů detekováno u 5 pacientů, dle vyšetření CMR u 6 jedinců. U žádného z vyšetřovaných nebyla přítomna dilatace levé komory srdeční. Pokročilá stádia diastolické dysfunkce byla nalezena u poloviny pacientů. Statisticky jsme nezjistili rozdíly v echokardiografickém a CMR posouzení tloušťky IVS, LVEDD a EF levé komory. Byly přítomny statisticky signifikantní rozdíly mezi echokardiografickým a CMR měřením hmotnosti levé komory ($p < 0,001$) a LVEDV ($p < 0,01$).

Tab. 3 Klinické, EKG, echokardiografické a morfologicko-funkční CMR parametry

věk (roky)	65 ± 9
Muži	15 (68%)
NYHA třída III a IV	13 (59%)
nízká QRS voltáž na EKG	11 (50%)
echokardiografické parametry	
IVS (mm)	14 ± 2
LVEDD (mm)	45 ± 5
hmotnost levé komory (g)	223 ± 53 *
LVEDV (ml)	92 ± 29 **
EF levé komory (%)	59 ± 11
pseudonormalizované či restriktivní plnění levé komory	11 (50%)
LAD (mm)	46 ± 7
CMR parametry	
IVS (mm)	15 ± 3
LVEDD (mm)	43 ± 6
hmotnost levé komory (g)	140 ± 47
LVEDV (ml)	123 ± 42
EF levé komory (%)	59 ± 11

Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± směrodatná odchylka či jako počet subjektů a procento z celku. *p < 0,001, **p < 0,01 pro echokardiografické vs. magneticko-rezonanční parametry IVS – interventrikulární septum, LVEDD – end-diastolický rozměr levé komory, LVEDV – end-diastolický objem levé komory, EF – ejekční frakce levé komory, LAD – rozměr levé síně

Výsledky srovnání intraindividuální a interindividuální variability CMR měření jsou uvedeny v následující tabulce (Tab. 4).

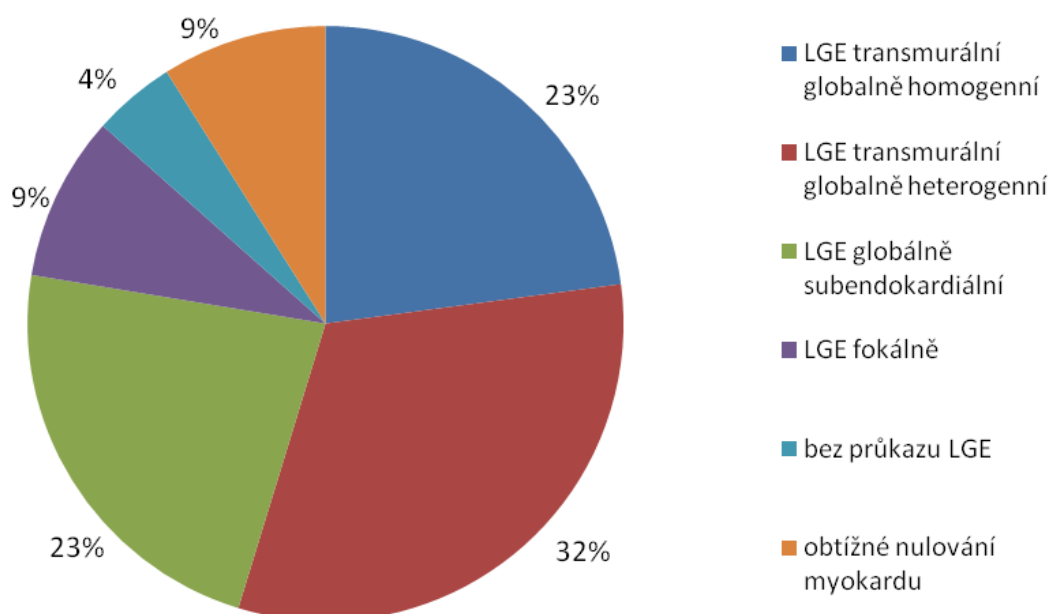
Tab. 4 Intraindividuální a interindividuální variabilita CMR měření

	Intraindividuální variabilita (%)	Interindividuální variabilita (%)
IVS	9,0	8,5
LVEDD	3,8	5,4
hmotnost levé komory	6,8	6,1
LVEDV	6,4	8,5
EF levé komory	3,9	4,7

IVS – interventrikulární septum, LVEDD – end-diastolický rozměr levé komory, LVEDV – end-diastolický objem levé komory, EF – ejekční frakce levé komory

Přítomnost jednotlivých typů LGE u studované skupiny je přehledně vyjádřena v grafu (Graf.1).

Graf.1 Četnost jednotlivých typů LGE u studovaného souboru



Globální transmuralní homogenní LGE jsme prokázali u 5 pacientů (23%) a globální transmuralní heterogenní LGE u 7 pacientů (32%), globální subendokardiální LGE u 5 nemocných (23%). Celkově byl tedy globální typ LGE prokázán u 78% pacientů. U dalších 2 pacientů (9%) bylo přítomno obtížné nulování myokardu. U dalších 2 nemocných (9%) byl LGE vyjádřen ložiskově. U jednoho pacienta jsme

přítomnost LGE neprokázali. Mezi pacienty s některým subtypem globálního LGE a ostatními jedinci jsme nenalezli jiný signifikantně odlišný echokardiografický či CMR parametr. Během studovaného období 11 pacientů (50%) zemřelo. Globální subendokardiální LGE byl přítomen u 2 zemřelých a globální transmurální homogenní či heterogenní typ LGE u 7, jeden ze zesnulých pacientů měl ložiskový typ LGE, poslední zemřelý pacient neměl LGE při vyšetření CMR přítomen.

3.4. Diskuze

Výsledky naší studie přináší důležitá fakta pro neinvazivní diagnostiku AL amyloidové kardiomyopatie. Prokázali jsme, že měření síly septa komor, rozměrů levé komory a její ejekční frakce echokardiograficky a CMR je srovnatelné, ale echokardiografické vyšetření u těchto pacientů nadhodnocuje celkovou hmotnost levé komory a naopak podhodnocuje její objemy. Dosud se touto problematikou u AL amyloidózy nezabývala žádná jiná studie. Naše zjištění jsou v souladu s výsledky dosud publikovaných srovnávacích prací provedených jak u normálních jedinců, tak u nemocných trpících jinými srdečními patologiemi než je amyloidová kardiomyopatie (Allison J. D. et al., 1993; Bottini P. B. et al., 1995; Missouriis C. G. et al., 1996; Devlin A. M. et al., 1999). Echokardiografický přístup stanovení hmotnosti levé komory obecně nadhodnocuje hmotnost levé komory hlavně u pacientů s její hypertrofií, ať už podmíněnou hypertrofickou kardiomyopatií či arteriální hypertenzí (Bottini P. B. et al., 1995; Devlin A. M. et al., 1999). Nadhodnocení hmotnosti levé komory je pravděpodobně dáno limitací echokardiografické metody, kdy posuzujeme hmotnost trojrozměrného objektu, tj. levé komory, z pouze tří jednorozměrných údajů: tloušťky septa a zadní stěny levé komory a jejího end-diastolického rozměru (Devereux R. B. et al., 1986). Výpočet je založen na porovnání objemů rotačních elipsoidů, což však předpokládá normální geometrii levé komory, která je ale u srdeční hypertrofie narušena. Dalším možným zdrojem nepřesnosti při echokardiografickém výpočtu hmotnosti levé komory může být ztížená kvantifikace rozměru zadní stěny levé komory, neboť v lokalizacích více vzdálených od sondy dochází ke zhoršení prostorového rozlišení, což může vést

k nadhodnocení síly stěny a tím celé hmotnosti levé komory. Práce Bottiniho et al. porovnávala hodnocení hmotnosti levé komory echokardiograficky a pomocí CMR u 17 pacientů s hypertrofií levé komory na podkladě arteriální hypertenze. CMR vyšetření se ukázalo jako přesnější, s menší standardní odchylkou 11g, zatímco echokardiografické hodnocení bylo méně přesné se standardní odchylkou více než dvojnásobnou, a to 26g. I reprodukovatelnost vyšetření byla vyšší při opakovaném CMR vyšetření stejného pacienta s odchylkou $\pm 8g$, zatímco opakované echokardiografické vyšetření daného jedince vykazovalo při kontrolním vyšetření prováděném v 2 týdenním časovém odstupu odchylku podstatně větší, a to dokonce $\pm 49g$ (Bottini P. B. et al., 1995). Devlin et al. porovnávali echokardiografické a CMR stanovení hmotnosti levé komory u 10 pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií. I tyto autoři uzavírají, že CMR je superiorní k echokardiografickému stanovení hmotnosti levé komory u pacientů s hypertrofií levé komory na podkladě hypertrofické kardiomyopatie vzhledem k tomu, že oproti echokardiografickému hodnocení není CMR založeno na předem daných geometrických předpokladech tvaru levé komory, které u hypertrofické levé komory jsou tím méně splněny než u zdravých jedinců, na nichž byly vzorce modelovány. Dále popisují zvyšující se diskrepanci měření tloušťky stěn se zvyšující se vzdáleností od echokardiografické sondy, což může vést k dalším nepřesnostem. Podhodnocení objemů levé komory při hodnocení dvourozměrnou echokardiografií bylo též již opakovaně popsáno (Bellenger N. G. et al., 2000; Wood P. W. et al., 2014). Hlavním faktorem, který se na tomto podílí, je zkrácení dlouhé osy levé komory podmíněné suboptimální orientací apikálních projekcí, v nichž není zachycena zcela apikální část levé komory, fenomén nazývaný v anglosaské literatuře „foreshortening“. Dalším přispěvatelem k podhodnocení objemů levé komory při echokardiografii je nezapočítání objemu jejího výtokového traktu do výpočtu celokomorového objemu. Toto je dáno absencí jeho zobrazení v apikální čtřřutinové a dvoudutinové projekci, z nichž jsou objemy levé komory derivovány biplanární Simpsonovou metodou disků. Naopak při CMR volumetrii, která spočívá v součtu na sebe navazujících řezů orientovaných na krátkou osu levé komory a pokrývajících její celkovou délku od baze k hrotu, nedochází ani ke špatnému hodnocení objemu hrotové části komory, ani není z

celkového objemu levé komory vynechán objem jejího výtokového traktu (Schulz-Menger J. et al., 2013). Též horší rozlišení hranice endokardu může přispívat ke zmenšení přesnosti měření při echokardiografii.

Tyto poznatky o srovnání morfologicko-funkčních parametrů levé komory hodnocených echokardiograficky a CMR u pacientů s AL amyloidovou kardiomyopatií mohou být důležité pro plánování dalších studií posuzujících ovlivnění zesílení jejích stěn, tj. infiltraci myokardu, či systolické funkce nemocných specifickou hematologickou terapií. Echokardiografie může být využita k sériovému sledování ejekční frakce levé komory. Pro hodnocení změn síly stěn levé komory a její celkové hmotnosti by pak spíše měla být preferována CMR. Pro její superioritu v této oblasti též svědčí i velmi dobré výsledky měření intraindividuální i interindividuální variability. Lze předpokládat, že zásadní zlepšení přesnosti echokardiografických metod bude pravděpodobně představovat trojdimenzionální (3D) transthorakální echokardiografie v reálném čase s komplexním vyhodnocením objemů levé komory, EF i hmotnosti levé komory, neboť tyto ukazatele získané 3D echokardiografickým vyšetřením se i u pacientů s hypertrofií srdeční jeví jako srovnatelné s vyšetřením CMR (Chang S. A. et al., 2013). Dosud je však širší užití 3D transthorakální echokardiografie v každodenní praxi limitováno nutností velmi kvalitního zobrazení levé komory ve všech projekcích.

Naše výsledky dále potvrzují významný přínos vyšetření CMR s využitím techniky LGE v diagnostice srdeční AL amyloidózy. Prvním, kdo se zabýval využitím LGE u pacientů se srdeční amyloidózou, byli Maceira et al. (Maceira A. M. et al., 2005). Tito autoři vyšetřili celkem 29 pacientů s histologicky verifikovanou srdeční amyloidózou. U 27 pacientů současně splňujících echokardiografická kritéria srdečního postižení byla amyloidóza diagnostikována nekardiální biopsií, u 2 pacientů byl amyloid prokázán přímo pomocí EMB. U 4 pacientů se jednalo o průkaz TTR amyloidózy, u 25 nemocných šlo o AL amyloidózu. Soubor porovnávali s kontrolní skupinou 16 jedinců s hypertrofií srdeční vzniklou na podkladě arteriální hypertenze. U celkem 20 nemocných (69%) se srdeční amyloidózou (4 pacienti

s TTR a 16 pacientů s AL amyloidózou) našli pozitivitu LGE, a to výhradně globálně subendokardiálně. U žádného pacienta z kontrolní hypertenzní skupiny nebyl LGE detekován. Pacienti s pozitivitou LGE měli oproti LGE negativním jedincům větší hmotnost levé komory. Velmi důležité též bylo, že u jednoho z LGE pozitivních pacientů byla provedena pitva, při níž byla zjištěna významná depozice amyloidu převážně v subendokardiálním prostoru, s jen mírnou přítomností fibrózy. Tento nález naznačuje, že LGE u nemocných s amyloidovou kardiomyopatií odráží dominantně rozšíření extracelulárního prostoru myokardu infiltrovaným amyloidem a nikoli nahrazující fibrózou. Podobné nálezy jako Maceira et al. následně prezentovali ve svých pracích Vogelsberg et al. (Vogelsberg H. et al., 2008) a Austin et al. (Austin B. A. et al., 2009). První zmiňovaní autoři provedli CMR a EMB vyšetření u celkem 33 pacientů se srdečním selháním s restriktivní poruchou plnění levé komory, u kterých bylo klinické podezření na amyloidózu. U 15 z těchto pacientů byla pomocí EMB prokázána amyloidóza srdeční, autoři se však nevyjadřují k podtypu amyloidózy. U ostatních nemocných se jednalo o jiná postižení: o myokarditidu (6 pacientů), hypertrofickou kardiomyopatii (4 jedinci), či o sekundární hypertrofii srdeční (5 pacientů); u jednoho nemocného nebyl nález z EMB zřejmý a u zbylých dvou pacientů byl nález hodnocen jako myokarditida v terénu sekundární hypertrofie srdeční. U jedinců s amyloidózou byl globální subendokardiální typ LGE detekován u 12 z celkem 15 pacientů (80%). Nález globálního subendokardiálního LGE byl nalezen jen u jednoho nemocného z neamyloidové skupiny, a to u pacienta s hypertrofickou kardiomyopatií. U zbylých tří jedinců s prokázanou amyloidózou nebyl u jednoho z nich LGE nalezen vůbec, u dalšího pacienta byl LGE prokázán jen ložiskově subendokardiálně a difuzně intramurálně v zadní srdeční stěně a u posledního pacienta s EMB prokázanou srdeční amyloidózou byl nalezen ložiskový LGE subendokardiálně v povodí ramus interventricularis anterior a odpovídal tak proběhlému subendokardiálnímu infarktu myokardu u pacienta se známou významnou stenózou této koronární tepny. Podobně i Austin et al. vyšetřili celkem 47 konsekutivních pacientů se suspektní restriktivní či infiltrativní kardiomyopatií. Všichni tito pacienti byli vyšetřeni echokardiograficky, CMR a byla u nich taktéž provedena tkáňová biopsie: u 38

jedinců EMB, u zbylých 9 extrakardiální biopsie. Amyloidóza srdeční byla prokázána u 25 jedinců, z nichž se u 15 jednalo o AL amyloidózu, u 9 o TTR amyloidózu a u jednoho pacienta se nepodařilo přesněji subtyp amyloidózy zjistit. Za charakteristický typ LGE byl v této práci označen difuzní subendokardiální LGE, který byl prokázán u 19 (76%) pacientů s amyloidovou kardiomyopatií. U zbylých pacientů s amyloidózou byl ve dvou případech LGE ložiskový a u čtyř jedinců nebyla přítomnost LGE prokázána. U ostatních 22 pacientů bez průkazu amyloidózy byla diagnostikována sekundární hypertrofie srdeční na podkladě arteriální hypertenze (9 pacientů), hypertrofická kardiomyopatie (7 pacientů), glykogen-strádatavá porucha (4 pacienti), myokarditida (1 pacient) a u posledního pacienta byla tkáňová biopsie negativní. U této skupiny nemocných bez prokázané srdeční amyloidózy byl typ difuzního subendokardiálního LGE prokázán jen u tří jedinců. Autoři tak uzavírají, že u pacientů, kteří mají EMB průkaz amyloidózy srdeční, vykazuje LGE 88% senzitivitu, 95% specificitu, 93% pozitivní prediktivní hodnotu a 90% negativní prediktivní hodnotu v diagnostice srdeční amyloidózy. Oproti tomu Perugini et al. (Perugini E. et al., 2006) sice prokázali pozitivitu LGE u 16 pacientů se srdeční amyloidózou z celkového počtu 21, tj. v 76%, nicméně distribuce LGE byla oproti předchozím zmiňovaným pracím v této práci vysoce variabilní, s nejčastější lokalizací midventrikulárně. V jejich souboru se jednalo o 9 pacientů s biopticky prokázanou AL amyloidózou srdeční a o 12 pacientů s TTR amyloidózou, z nichž byl dále u 9 jedinců prokázán familiární podtyp TTR a u třech pacientů šlo o senilní, wild-type, formu TTR amyloidózy.

Dosud nejrozsáhlejší publikovanou prací zabývající se touto tématikou je studie Syeda et al. (Syed I. S. et al., 2010), kteří zkoumali celkem 120 pacientů s amyloidózou. U 100 z nich se jednalo o AL amyloidózu, u 9 o senilní formu TTR a u 11 o familiární formu TTR amyloidózy. Z těchto jedinců mělo 35 nemocných srdeční amyloidózu verifikovanu histologicky ve vzorku myokardiální tkáně, u dalších 49 pacientů byla splněna echokardiografická kritéria srdeční amyloidózy a amyloid prokázán biopticky v extrakardiálním vzorku tkáně, zbylí pacienti neměli dle echokardiografických kritérií srdce amyloidózou postiženo. Z 35 pacientů, jež měli srdeční amyloidózu prokázanu endomyokardiální biopsií (u 22 pacientů byla prokázána AL amyloidóza, u 8 senilní TTR a u 5 familiární forma TTR

amyloidózy), vykazovalo 34 nemocných, t.j. 97%, přítomnost LGE. Globální transmurální typ LGE, ať již homogenní či heterogenní, byl nalezen u 60% z nich; globální subendokardiální typ LGE pak u 23%. Celkově byl tedy globální typ LGE prokázán u 83% těchto subjektů. Nález ložiskového, tzv. „patchy“, LGE by přítomen u 6% jedinců. Obtížné nastavení inverzního času, neboli obtížné nulování myokardu, bylo popsáno u 8% těchto pacientů. Průkaz globální positivity LGE byl asociován s větší extracelulární depozicí amyloidu na bioptických vzorcích z pravé komory srdeční. U pěti pacientů s histologickým průkazem srdečního postižení byla k dispozici i histologie levé komory, u čtyř pacientů z autopsie, u jednoho pacienta z explantovaného srdce při ortotopické srdeční transplantaci. U čtyř z těchto pacientů byl LGE prokázán globálně transmurálně a i amyloidová infiltrace zde na histologických vzorcích byla přítomna globálně. Tyto nálezy tedy potvrzují zjištění Maceiry et al., uvedené výše, že zásadním podkladem LGE je u nemocných se srdeční amyloidózou nikoli fibróza myokardu, ale právě intersticiální depozice amyloidu. Ze 49 pacientů z druhé skupiny trpících srdeční amyloidózou, tedy bez pozitivní endomyokardiální biopsie, ale s pozitivními echokardiografickými známkami amyloidové kardiomyopatie, vykazovalo pozitivitu LGE 86% z nich. Nalezené typy LGE u této skupiny byly následující: globální transmurální LGE ve 37%, globální subendokardiální v 16%, suboptimální nulování myokardu v 20%, ložiskový průkaz LGE ve 12% a u 14% nebyl LGE prokázán. U poslední zbylé skupiny 36 pacientů bez echokardiografických známek srdeční amyloidózy, ale s extrakardiálně prokázanými depozity amyloidu, vykazovalo pozitivitu LGE celkově 47% jedinců, konkrétně globálně subendokardiálně 8%, ložiskově 22%, suboptimální nulování myokardu bylo popsáno u 17% pacientů a 53% pacientů nemělo známky LGE.

Námi získané výsledky potvrzují nálezy publikované Syedem et al. (Syed I. S. et al., 2010). Globální typ sycení LGE jsme pozorovali u téměř 80% našich pacientů s prokázanou srdeční amyloidózou. Suboptimální nulování myokardu i přítomnost ložiskového LGE jsme prokázali taktéž v podobném procentu případů (9%) jako uvedení autoři. Na základě našich dat a v soulase s předchozími studii publikovanými na toto téma považujeme tedy jakýkoli typ globálního LGE, ať už difuzní subendokardiální, homogenní transmurální či heterogenní transmurální, za poměrně specifický nález

svědčící v terénu zesílených stěn levé komory pro amyloidózu srdeční. U ostatních kardiomyopatií jsou nálezy lokalizace, resp. typů LGE odlišné. U sarkomerické hypertrofické kardiomyopatie, jakožto nejčastěji diferenciatně diagnosticky zvažované diagnózy, je pozitivita LGE obvykle nacházena v podobě midmyokardiálních ložisek různé velikosti, ohraničených či splývajících, typicky, byť ne výhradně, v oblasti hypertrofického septa komor a to predilekčně v místech jeho největšího zesílení, a také v tzv. inzerčních bodech, tedy v místech napojení svaloviny pravé komory do oblasti komorového septa (Hansen M. W., Merchant N., 2007; Mahrholdt H. et al., 2005; Choudhury L. et al., 2002). Dalším onemocněním zvažovaným v diferenciatní diagnóze hypertrofie levé komory může být Fabryho choroba jakožto jedna z nesarkomerických fenokopí hypertrofické kardiomyopatie, pro kterou je však typický průkaz LGE intramurálně v bazi posterolaterální stěny (Moon J. C. et al., 2003). Nález LGE lokalizovaně subendokardiálně v povodí jedné z hlavních epikardiálních tepen je typický pro ischemické srdeční postižení a dle tíže ischemické léze se šíří směrem k epikardu a může nabývat až podoby transmuralní jizvy (Wu E. et al., 2001). Jak uvedeno, oproti postižení při amyloidóze je však ischemický defekt ohraničen ložiskově dle povodí koronární tepny a je tedy prokazován jen v příslušné koronární oblasti a ne globálně. Na základě výsledků naší práce se v soulase s jinými autory (Syed I. S. et al., 2010) též domníváme, že nález obtížného, suboptimálního nulování myokardu při současně prokazaném zesílení stěn levé komory by měl při CMR vyšetření vzbudit podezření na přítomnost srdeční amyloidózy. Je samozřejmě důležité nejprve vyloučit chybu ve smyslu nesprávného nastavení inverzních časů, nicméně pokud je současně na CMR snímcích krev neobvykle hyposignální, tmavá, jde o jasný indikátor možné přítomnosti srdeční amyloidózy (Maceira A. M. et al., 2005). Tato neobvyklá kinetika gadolinia je u pacientů se srdeční amyloidózou dána podobnými T1 relaxačními časy myokardu a krve při vysoké aviditě amyloidu interponovaného v myokardu ke gadolinu a zároveň rychlému vyplavování gadolinia z krve. U malého počtu pacientů s amyloidózou srdeční bývá prokazována i jen ložisková pozitivita LGE. Takovéto nálezy by dle některých autorů mohly svědčit pro časnější stádia onemocnění, jde však o hypotézu, kterou bude nutné v budoucnu potvrdit či vyvrátit (Syed I. S. et al., 2010). Navíc ložisková pozitivita LGE je

prokazována u řady dalších kardiomyopatií a nelze ji tedy považovat za specifický náález svědčící pro amyloidózu srdeční (Mahrholdt H. et al., 2005).

V posledních letech byla věnována pozornost i významu pozitivita LGE u pacientů se srdeční amyloidózou ve vztahu k prognóze těchto nemocných. Je zajímavé, že dosud publikovaná data nejsou příliš jednotná. V retrospektivní studii Mekiniana et al. (Mekinian A. et al., 2010) zahrnující 29 nemocných s AL amyloidózou byla pozitivita LGE, stejně jako nízká EF levé komory, klinické známky srdečního selhání a elevace BNP, asociována se zvýšeným rizikem úmrtí, především z kardiálních příčin. V multivariační analýze se však jako jediný významný prediktor přežívání ukázala přítomnost klinických známek srdečního selhání. Též Ruberg et al. (Ruberg F.L. et al., 2009) ve studii 28 pacientů s AL amyloidózou prokázali, že přítomnost LGE je sice silně asociována s tíží srdečního selhání, ale nebyla významným prediktorem úmrtí. Raina et al. (Raina S. et al, 2016) vyhodnotili celkem sedm studií zabývajících se přítomností LGE a prognózou 425 pacientů se srdeční amyloidózou. Tuto práci autoři uzavírají zjištěním, že pozitivita LGE je u pacientů s amyloidózou asociována s mortalitou. I zde je nutné konstatovat, že k posouzení prognostické využitelnosti LGE u pacientů s amyloidovou kardiomyopatií, včetně AL formy, je potřeba dalších studií s vyššími počty pacientů.

Jsme si vědomi některých limitací naší práce. Hlavní limitací je jistě relativně nízký počet studovaných pacientů. Srdeční amyloidóza je však poměrně vzácnou diagnózou a počet námi zkoumaných pacientů se zásadně neodlišuje od počtu zařazených pacientů v ostatních citovaných pracích (Maceira A. M. et al., 2005; Perugini E. et al., 2006; Austin B. A. et al., 2009). Limitací naší práce je i zahrnutí nemocných jen se srdečním postižením v rámci AL amyloidózy a nikoli s druhým nejčastějším typem amyloidové kardiomyopatie na podkladě transthyretinové amyloidózy. Je to dáno minimálním počtem diagnostikovaných jedinců s tímto typem srdeční amyloidózy v době studie. Další limitací je fakt, že ne u všech pacientů byla srdeční amyloidóza prokázána přímo EMB, což by samozřejmě zvýšilo validitu našich dat. Nicméně ani pro běžnou klinickou praxi není k postavení diagnózy srdeční amyloidózy EMB vyžadována, pokud je přítomna pozitivita extrakardiální biopsie a jasně a

přesvědčivě jsou splněna echokardiografická kritéria srdeční amyloidózy (Gertz M. A. et al., 2005). Též i ve většině ostatních zmiňovaných studiích nebyla endomyokardiální biopsie z těchto důvodů prováděna u všech pacientů (Maceira A. M. et al., 2005; Perugini E. et al., 2006; Syed I.S. et al., 2010; Austin B. A. et al., 2009).

3.5. Závěr

Vyšetření srdce u pacientů s AL amyloidózou echokardiograficky a CMR jsou srovnatelná v hodnocení jednorozměrných parametrů levé komory, stejně jako při hodnocení její EF. Echokardiografie však oproti CMR významně nadhodnocuje hmotnost levé komory a podhodnocuje její objemy. Jakýkoli typ globálního LGE – transmurální homogenní či transmurální heterogenní či subendokardiální - lze prokázat u více než tří čtvrtin pacientů s AL amyloidovou kardiomyopatií a lze jej tak, v soulase se zjištěními jiných autorů, považovat za patognomonický pro AL amyloidovou kardiomyopatii.

4. Využití zjednodušeného hodnocení relativního zachování apikálního longitudinálního strainu

levé komory v apikální čtyřdutinové projekci v diagnostice AL amyloidové kardiomyopatie

4.1. Úvod

Jak již bylo uvedeno, echokardiografické vyšetření je základní vyšetřovací metodou v diagnostice srdeční amyloidózy. Hlavním patologickým nálezem je ztlustění stěn levé komory, které je však nespecifické a vyskytuje se u mnoha dalších srdečních onemocnění. V diferenciální diagnóze zesílení stěn je nejčastěji potřeba odlišit hypertrofii levé komory v důsledku arteriální hypertenze a při hypertrofické kardiomyopatii. Chlopenní vady, které vedou též často k srdeční hypertrofii, jsou většinou echokardiograficky dobře rozpoznatelné a nečiní tak diferenciálně-diagnostické rozpaky. Novější echokardiografickou metodou, která se stále více používá i v běžné klinické praxi, je vyhodnocování deformačních parametrů, tzv. strainu levé komory. Jak bylo již podrobně uvedeno v úvodní části, strainem rozumíme změnu délky určitého myokardiálního segmentu v poměru k jeho počáteční délce, vyjádřenou v procentech. V poslední době byly publikovány práce o tzv. relative apical sparing (RAS) longitudinálního strainu (LS), neboli relativním „zachování“ longitudinálního strainu levé komory v oblasti srdečního apexu jakožto specifické známky pro srdeční amyloidózu významně ulehčující diferenciální diagnostiku nejasné levokomorové hypertrofie (Phelan D. et al., 2012). Recentní data naznačují, že by RAS LS mohl být i nezávislým prognostickým faktorem u pacientů s amyloidózou srdeční (Senapati A. et al., 2016). Klasickým postupem hodnocení RAS LS je analýza longitudinálního strainu bazálních, středních a hrotových segmentů levé komory ve třech standardních apikálních echokardiografických projekcích. Tento přístup ale není možné aplikovat u všech nemocných, neboť vizualizace celé přední, potažmo anteroseptální stěny levé komory v apikální dvoudutinové, respektive třídutinové projekci, je mnohdy suboptimální. Nekvalitní záznam pohybu stěny pak znemožňuje validní provedení hodnocení její deformace, tedy strainu (Smiseth O. A. et al., 2016). Jelikož u amyloidové kardiomyopatie dochází typicky k difuznímu, symetrickému zesílení stěn levé komory, lze předpokládat, že fenomén RAS LS by nemusel vyžadovat hodnocení ve všech hrotových projekcích, ale jeho přítomnost by měla být patrna i jen z jedné z nich. Z tohoto

důvodu jsme se v naší práci pokusili vyhodnotit diagnostickou využitelnost zjednodušeného hodnocení RAS v odlišení AL amyloidové kardiomyopatie (ALAC) od jiných příčin difuzního zesílení stěn levé komory pouze z jedné, a to apikální čtyřdutinové projekce, jejíž akvizice je z echokardiografického pohledu nejsnadnější.

4.2. Metody

4.2.1. Studovaný soubor

Retrospektivně jsme analyzovali klinická, laboratorní, EKG a echokardiografická data 20 pacientů s ALAC, 20 jedinců s hypertrofií levé komory vzniklé na podkladě arteriální hypertenze (HLVH) a 20 nemocných s hypertrofickou kardiomyopatií při Fabryho chorobě (FD). Iniciálně jsme vybrali jedince s amyloidózou srdeční z echokardiografické databáze Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, kteří zde byli vyšetřeni v období od ledna 2014 do prosince 2016 a splňovali následující kritéria. Kardiomyopatie při AL amyloidóze u nich byla diagnostikována na základě splnění platných diagnostických kritérií (Gertz M. A. et al., 2005) včetně histologického průkazu amyloidu, a to u 11 pacientů endomyokardiální a u 9 pacientů extrakardiální biopsií. U všech musel být přítomen sinusový rytmus, nesměli mít vyjádřenu raménkovou blokádu na EKG, implantovaný kardiostimulátor, být po kardiochirurgické operaci či mít přítomnu regionální poruchu kinetiky nebo významnou chlopenní vadu. Dalším zařazovacím kritériem byla přítomnost adekvátně technicky provedené a nahrané smyčky apikální čtyřdutinové projekce, umožňující spolehlivě hodnotit longitudinální strain ve všech segmentech mezikomorového septa a bočné stěny levé komory. Následně jsme v echokardiografické databázi vyhledali 40 kontrolních jedinců se srovnatelnou tíží koncentrické hypertrofie levé komory, definovanou střední tloušťkou stěny levé komory (MLVWT), jež byla spočtena jako aritmetický průměr z tloušťky interventrikulárního septa a zadní stěny levé komory. 20 kontrolních jedinců byli nemocní s HLVH, kteří nesměli mít přítomnu jinou možnou příčinu srdeční hypertrofie než arteriální hypertenzi. Dalších 20 kontrolních jedinců představovali

pacienti s FD, tj. koncentrickou formou hypertrofické kardiomyopatie při Fabryho chorobě. Fabryho chorobu měli tito pacienti diagnostikováni na základě deficitu aktivity α -galaktosidázy A v leukocytech a plazmě a potvrzenou genetickou analýzou (Eng C. M. et al., 2006). Koncentrická hypertrofie levé komory byla definována podle současných doporučení jako hmotnost levé komory indexovaná tělesným povrchem (LVMI) $> 115\text{g/m}^2$ pro muže a $> 95\text{g/m}^2$ pro ženy při relativní tloušťce stěny (RWT) nad 0,42 (Lang R. M. et al., 2015). Relativní tloušťka stěny byla spočtena jako poměr dvojnásobku tloušťky zadní stěny k end-diastolickému rozměru levé komory (Lang R. M. et al., 2015). Všichni kontrolní jedinci byli vyšetřeni na stejném echokardiografickém přístroji a během stejného časového období jako pacienti s ALAC. I u těchto 40 kontrolních jedinců musely být před zařazením do kontrolní skupiny splněny podmínky uvedené výše, tedy museli mít přítomen sinusový rytmus, na EKG nesměla být patrna raménková blokáda, nesměli mít implantovaný kardiostimulátor, echokardiograficky nebyly patrné regionální poruchy kinetiky levé komory ani významné chlopenní vady, nesměli být po srdeční operaci a museli mít echokardiografické záznamy umožňující adekvátní provedení analýzy strainu z apikální čtyřdutinové projekce.

4.2.2. Echokardiografie

Všechna echokardiografická vyšetření byla provedena na přístroji Vivid 9 (GE Healthcare, Chicago, Illinois, USA). Jak již bylo uvedeno výše, echokardiografická vyšetření analyzovaných pacientů zahrnovala záznamy smyček umožňující adekvátní hodnocení longitudinálního strainu levé komory v apikální čtyřdutinové projekci metodou speckle trackingu. Analyzované smyčky musely být nahrány se snímkovací frekvencí nad 50 snímků za sekundu, nesmělo docházet k výpadkům, artefaktům či neadekvátní vizualizaci jakéhokoli ze septálních či laterálních segmentů zobrazovaných v apikální čtyřdutinové projekci v průběhu srdečního cyklu. Z dvojrozměrného zobrazení v parasternální projekci na dlouhou osu levé komory byly hodnoceny tloušťka IVS, LVEDD, PW, LAD. Hmotnost levé komory byla spočtena modifikovanou rovnicí dle Devereux (Devereux R. B. et al., 1986) a

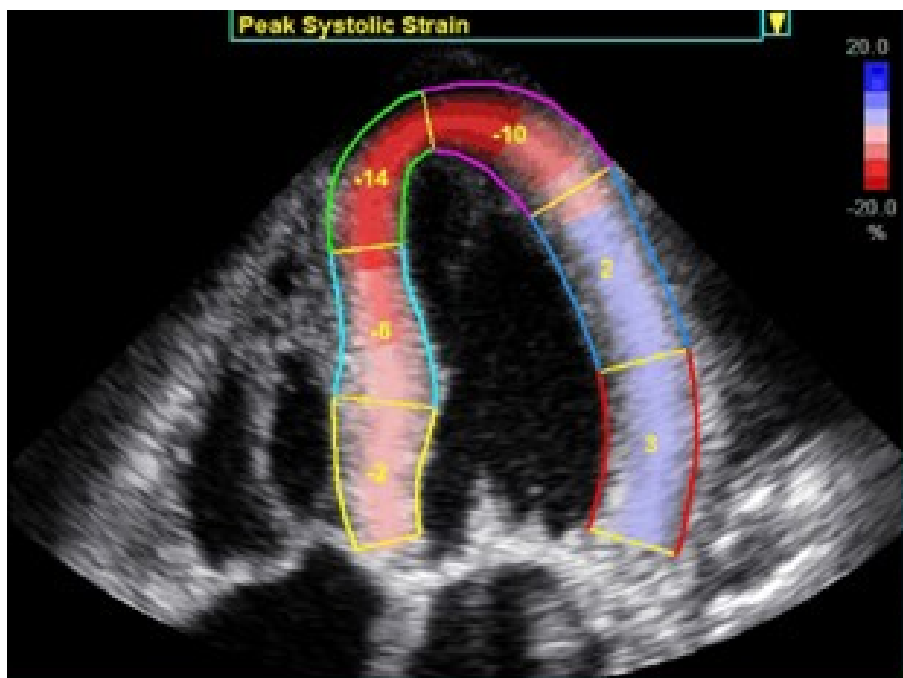
indexována na tělesný povrch (LVMI). Relativní tloušťka stěny levé komory (RWT) byla kalkulována jako $2 \times PW / LVEDD$ (Lang R. M. et al., 2015). Střední tloušťka stěny levé komory (MLVWT) byla spočtena jako $(IVS + PW) / 2$. Hodnoty LVEDV a LVESV i objem levé síně následně indexovaný na povrch těla (LAVi) byly hodnoceny Simpsonovou metodou mnoha disků z apikální čtyřdutinové projekce (Weyman A. E., 1982). Ejekční frakce (EF) levé komory byla spočtena podle standardní formule $(LVEDV - LVESV) / LVEDV$. Pulzně dopplerovskou technikou s umístěním vzorkovacího objemu na úrovni mezi vrcholy mitrálních cípů byl v apikální čtyřdutinové projekci registrován transmitrální tok, kde byly měřeny vrcholové rychlosti časně diastolického proudění (E) a pozdně diastolického proudění (A), decelerační čas vlny E (DT). Časně diastolické rychlosti septálního a laterálního mitrálního anulu byly měřeny tkáňovou pulzně dopplerovskou technikou v apikální čtyřdutinové projekci a jejich hodnoty byly zprůměrovány (e') (Nagueh S. F. et al., 2009). Za přítomnost perikardiálního výpotku byla považována echolucentní separace listů perikardu v diastole patrná v jakékoli projekci. Longitudinální strain byl vyhodnocován pomocí dedikovaného softwaru, který je standardní součástí pracovní stanice EchoPAC (EchoPAC V.113, Advanced Analysis Technologies, GE Healthcare, Chicago, Illinois, USA). V apikální čtyřdutinové projekci byly manuálně označeny endokardiální kontury mezikomorového septa a bočné stěny levé komory. Automatickou analýzou založenou na technice speckle trackingu byla následně provedena detekce myokardiálních kontur v průběhu celého srdečního cyklu, která byla vždy zkontrolována hodnotitelem a případně manuálně korigována s následnou automatickou reanalýzou (Obr.12). Následně byly softwarem automaticky vyhodnoceny maximální systolické LS z bazálních, midventrikulárních a apikálních segmentů interventrikulárního septa a laterální stěny levé komory (Obr.13). Jejich hodnoty jsme na jednotlivých úrovních levé komory zprůměrovali s cílem získat hodnoty průměrného longitudinálního strainu pro bazální, midventrikulární a apikální oblast komory. RAS LS pak byl hodnocen jako poměr apikálního longitudinálního strainu ku součtu bazálního a midventrikulárního longitudinálního strainu:

$$RAS\ LS = \text{apikální LS} / (\text{bazální LS} + \text{midventrikulární LS})$$

Obr. 12 Deformační analýza myokardu levé komory: detekce myokardiálních kontur v A4C projekci



Obr. 13 Deformační analýza myokardu levé komory: automatické číselné vyhodnocení maximálních LS jednotlivých zobrazených srdečních segmentů



4.2.3. Elektrokardiogram

Záznamy EKG byly k dispozici u 58 subjektů našeho souboru (97%). Nízká voltáž QRS komplexu byla definována jako amplituda QRS komplexu $\leq 0,5\text{mV}$ v končetinových či $\leq 1,0\text{mV}$ v hrudních svodech (Dubrey S. W. et al., 2011). Přítomnost „pseudoinfarktu“ byla definována jako nález aplanace r kmitu s obrazem rS komplexu ve dvou sousedících hrudních svodech (Murtagh B. et al., 2005).

4.2.4. Klinická a laboratorní data

Hodnoty krevního tlaku a tepové frekvence byly měřeny těsně před provedením echokardiografického vyšetření a jejich hodnoty byly získány z výsledků echokardiografických protokolů. Všechna další klinická data a hodnoty laboratorních ukazatelů byly čerpány z dostupné dokumentace v období provedení echokardiografického vyšetření (interval ± 2 týdny).

4.2.5. Statistická analýza

Kontinuální proměnné jsou uváděny jako průměrná hodnota \pm standardní odchylka, nominální proměnné pak procentem z celku. Pro testování rozdílů základních kontinuálních proměnných jsme užili Kruskal-Wallisův test s post hoc testováním dle Dunna k porovnání jednotlivých skupin vzhledem k abnormálnímu rozložení těchto proměnných. Pro nominální data jsme užili chi-kvadrát test či Fisherův test s post hoc korekcí dle Holma. Síla proměnných k odlišení ALAC od ostatních dvou skupin byla posouzena logistickým modelem, optimální cut-off hodnoty byly definovány na základě ROC analýzy se stanovením ploch pod křivkou (AUC). Pro multivariantní modelování jsme užili vnořené (nested) logistické modely ke zjištění aditivní prediktivní síly RAS LS k již známým prediktorům srdeční amyloidózy, jakými jsou přítomnost perikardiálního výpotku, nízká voltáž na EKG, DT či poměr E/e' jakožto neinvazivní markery levokomorových plicních tlaků. Pro porovnání vnořených modelů bylo

použito likelihood ratio (LR) testu. Intraindividuální i interindividuální variabilita hodnocení RAS byla posouzena pomocí Bland-Altmanovy analýzy ve skupině pacientů se srdeční amyloidózou. Statistická analýza byla provedena použitím R software (R software V 3.2.3, The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Hodnota $p < 0.05$ byla hodnocena jako statisticky významná.

4.3. Výsledky

Klinické a laboratorní ukazatele všech studovaných jedinců jsou prezentovány v tabulce (Tab.5).

Tab. 5 Klinické a laboratorní ukazatele studovaných jedinců

	ALAC (n= 20)	FD (n = 20)	HLVH (n = 20)
věk (roky)	64 ± 12	54 ± 9*	62 ± 14
mužské pohlaví	14 (70%)	11 (55%)	17 (85%)
tělesný povrch (m ²)	1.90 ± 0.17	1.74 ± 0.12*	2.10 ± 0.17 ^{†,″}
tepová frekvence (min ⁻¹)	78 ± 15	64 ± 9*	69 ± 11
systolický krevní tlak (mmHg)	107 ± 16	133 ± 20*	141 ± 23 [†]
diastolický krevní tlak (mmHg)	64 ± 14	78 ± 10*	75 ± 15 [†]
NYHA třída III a IV	15 (75%)	2 (10%)*	1 (5%) [†]
diabetes mellitus	1 (5%)	0 (0%)	10 (50%) ^{†,″}
hyperlipidémie	8 (40%)	7 (35%)	10 (50%)
hemoglobin (g/L)	127 ± 16	138 ± 13	138 ± 18
sérový kreatinin (μmol/L)	186 ± 135	126 ± 117*	143 ± 135

Data jsou prezentována jako průměrná hodnota ± standardní odchylka, nebo jako počet subjektů a jejich procento z celku. * $p < 0.05$ FD vs. ALAC, † $p < 0.05$ HLVH vs. ALAC, ″ $p < 0.05$ HLVH vs. FD
ALAC = AL amyloidová kardiomyopatie, FD = Fabryho choroba, HLVH = hypertenzní hypertrofie levé komory

Pacienti s FD byli signifikantně mladší a měli nižší tepovou frekvenci než jedinci s ALAC. Hodnoty krevního tlaku byly u pacientů s ALAC významně nižší ve srovnání s oběma kontrolními skupinami.

Přítomnost výraznějších známek srdečního selhání vyjádřených třídami NYHA III a IV byla vyšší u nemocných s ALAC oproti pacientům s FD i HLVH.

Standardní echokardiografická data a EKG parametry jsou uvedeny v následující tabulce (Tab.6).

Tab. 6 Standardní echokardiografická data a EKG parametry studovaných jedinců

	ALAC (n = 20)	FD (n = 20)	HLVH (n = 20)
IVS (mm)	15.5 ± 2.2	15.5 ± 3.1	14.6 ± 1.0
MLVWT (mm)	14.8 ± 2.0	14.5 ± 2.0	14.1 ± 0.7
RWT	0.64 ± 0.15	0.56 ± 0.12	0.52 ± 0.09 [†]
LVMi (g/m ²)	141 ± 32	178 ± 52*	139 ± 13 [“]
LVEDD (mm)	45 ± 5	49 ± 5	53 ± 5 ^{†,“}
EF levé komory (%)	59 ± 9	67 ± 7*	61 ± 8
LAD (mm)	47 ± 5	44 ± 6	45 ± 4
LAVi (ml/m ²)	43 ± 9	47 ± 14	38 ± 6 ^{†,“}
E (cm/s)	90 ± 22	74 ± 16*	70 ± 19 [†]
A (cm/s)	47 ± 25	71 ± 18*	77 ± 20 [†]
E/A	2.61 ± 1.60	1.08 ± 0.31*	0.94 ± 0.30 [†]
DT (ms)	187 ± 50	229 ± 52	259 ± 52 [†]
e` (cm/s)	4.5 ± 1.2	6.5 ± 1.5*	9.6 ± 9.4 [†]
E/ e`	22.1 ± 10.1	12.1 ± 4.3*	9.5 ± 4.2 [†]
perikardiální výpotek	15 (75)	0 (0)*	1 (5) [†]
nízká voltáž QRS	14 (70)	0 (0)*	1 (5) [†]
pseudoinfarkt na EKG	10 (50)	0 (0)*	1 (5) [†]

Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměrná hodnota ± standardní odchylka, či jako počet subjektů a procento z celku. * p < 0.05 FD vs. ALAC, †p < 0.05 HLVH vs. ALAC, “ p < 0.05 HLVH vs. FD
A = rychlost pozdně diastolické (síňové) vlny transmitrálního průtoku, ALAC = AL amyloidová kardiomyopatie, DT = decelerační čas časně diastolické vlny transmitrálního průtoku, E = rychlost časně diastolické vlny transmitrálního průtoku, e` = aritmetický průměr časně diastolických tkáňových rychlostí laterálního a septálního mitrálního anulu, EF = ejekční frakce levé komory, FD = Fabryho choroba, HLVH = hypertenzní hypertrofie levé komory, IVS = tloušťka interventrikulárního septa, LAD = rozměr levé síně, LAVi = objem levé síně indexovaný na tělesný povrch, LVEDD = end-diastolický rozměr levé komory, LVMi = hmotnost levé komory indexovaná na tělesný povrch, MLVWT = střední tloušťka stěn levé komory, RWT = relativní tloušťka stěn levé komory

U pacientů s FD byla statisticky významně vyšší LVMi než u pacientů s ALAC či HLVH. Jedinci s hypertenzní hypertrofií vykazovali větší LVEDD a menší LAVi než ostatní dvě skupiny nemocných. Pacienti s FD měli významně lepší EF levé komory oproti nemocným s ALAC. Dopplerovské parametry diastolické funkce a plnicích tlaků levé komory byly podstatně horší u pacientů s amyloidovým srdečním postižením ve srovnání s jedinci s hypertenzní hypertrofií i kardiomyopatií při FD. Stejně tak přítomnost perikardiálního výpotku a obraz nízké voltáže QRS a pseudoinfarktu na EKG byly významně častěji přítomny ve skupině pacientů s amyloidózou.

Hodnoty maximálního systolického LS na všech třech úrovních levé komory a RAS LS v apikální čtyřdutinové projekci, hodnocené metodou speckle tracking, uvádíme v následující tabulce (Tab.7).

Tab. 7 Hodnoty maximálního systolického LS a RAS LS v A4C projekci u studovaných jedinců

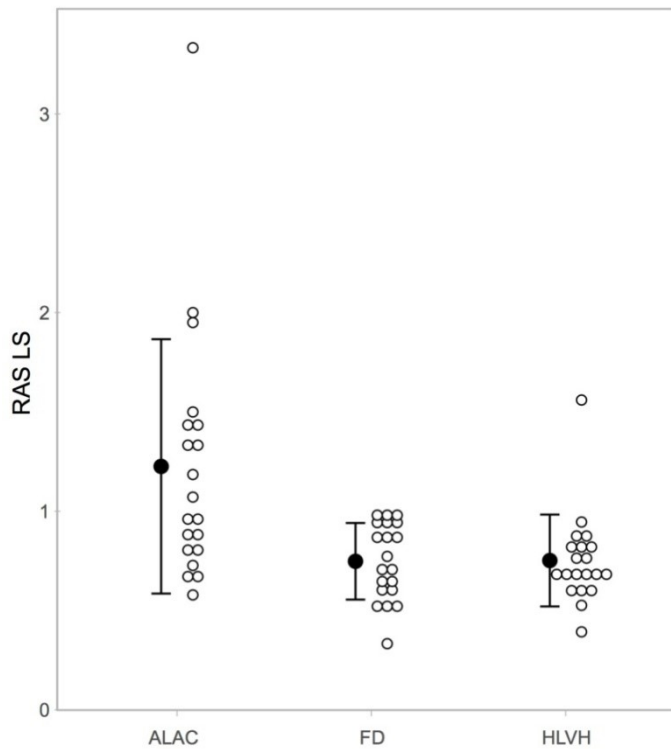
	ALAC (n= 20)	FCH (n = 20)	HLVH (n = 20)
bazální LS (%)	5.2 ± 2.9	11.4 ± 2.0*	13.4 ± 3.3 [†]
midventrikulární LS (%)	9.4 ± 2.3	12.8 ± 2.6*	15.7 ± 3.1 ^{†,“}
apikální LS (%)	15.7 ± 3.3	18.1 ± 5.8	21.1 ± 4.9 [†]
RAS LS	1.23 ± 0.64	0.75 ± 0.19*	0.75 ± 0.23 [†]

Výsledky jsou vyjádřeny jako průměrná hodnota ± standardní odchylka. * p < 0.05 Fabryho choroba vs. amyloidová kardiomyopatie, [†]p < 0.05 hypertenzní hypertrofie vs. amyloidová kardiomyopatie, [“]p < 0.05 hypertenzní hypertrofie vs. Fabryho choroba; A4C = apikální čtyřdutinová projekce, ALAC = AL amyloidová kardiomyopatie, FD = Fabryho choroba, HLVH = hypertenzní hypertrofie levé komory, LS = longitudinální strain, RAS LS = relativní zachování longitudinálního strainu apikálních segmentů,

Průměrné hodnoty maximálního systolického LS v bazálních a midventrikulárních segmentech levé komory byly signifikantně nižší u pacientů s ALAC oproti jedincům s FD i oproti nemocným s HLVH. Průměry maximálních systolických LS apikálních segmentů nebyly odlišné u pacientů s ALAC oproti pacientům s FD, ale u nemocných s HLVH byly maximální systolické hodnoty LS apikálních segmentů významně vyšší oproti jedincům s FD i ALAC. RAS LS byl ale signifikantně vyšší u pacientů s ALAC oproti oběma ostatním skupinám, jak je též graficky vyjádřeno v grafu (Graf.2). Na tomto grafu je též

patrný významný překryv hodnot RAS LS mezi jednotlivými skupinami pacientů. Analýzou ROC byla stanovena optimální hodnota RAS LS pro odlišení pacientů s ALAC od jedinců s FD a HLVH, která činila 0,88 se 70% senzitivitou a 75% specificitou (AUC 0,79).

Graf. 2 RAS LS u studovaných jedinců



ALAC = AL amyloidová kardiomyopatie, FD = Fabryho choroba, HLVH = hypertenzní hypertrofie levé komory, RAS LS = relativní zachování longitudinálního strainu apikálních segmentů

Jako signifikantní univariální prediktory AL amyloidové kardiomyopatie byly zjištěny RAS LS, poměr E/A, DT, e', poměr E/e', přítomnost perikardiální výpotku, nízká voltáž QRS komplexu a pseudoinfarktový obraz (Tab.8).

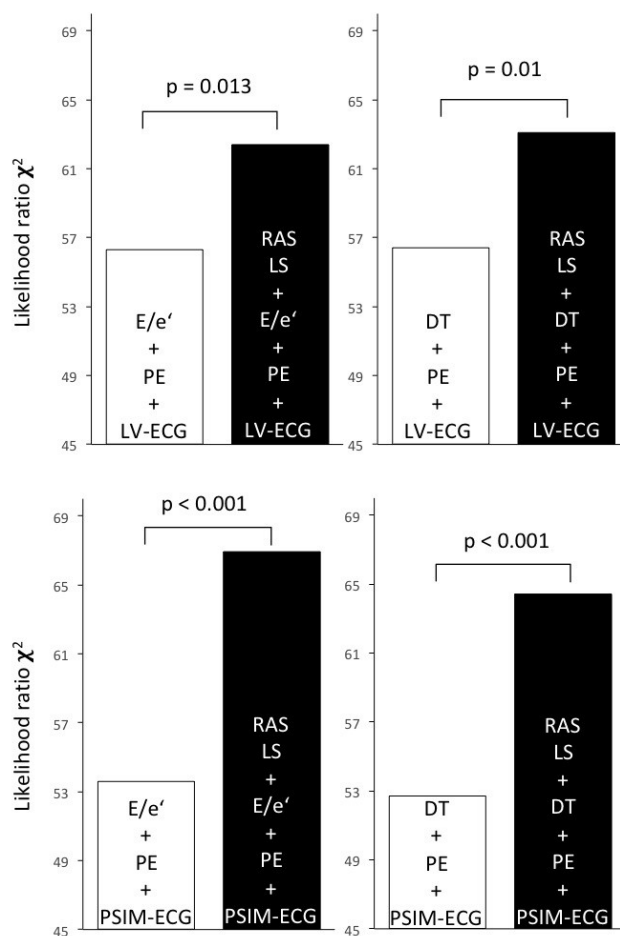
Tab. 8 Signifikantní univariální prediktory AL amyloidové kardiomyopatie

	Odds Ratio (95% CI)	Hodnota p	ROC AUC (95% CI)	Optimální cut-off	Senzitivita (%)	Specifita (%)
RAS LS	67.9 (4.8-953.1)	0.002	0.79 (0.66-0.92)	> 0.88	70	75
E/A	7.4 (2.3-24.0)	< 0.001	0.80 (0.65-0.95)	> 1.67	65	98
DT	0.98 (0.96-0.99)	0.002	0.78 (0.65-0.91)	< 192	60	85
e´	0.37 (0.22-0.63)	< 0.001	0.87 (0.78-0.96)	< 5.0	75	79
E/e´	1.35 (1.14-1.59)	< 0.001	0.88 (0.78-0.98)	> 14.6	80	84
perikardiální výpotek	117 (18-2367)	< 0.001		přítomnost	75	98
nízká EKG voltáž	86 (14-1720)	< 0.001		přítomnost	70	97
pseudoinfarkt na EKG	3.6 (1.8 – 6.6)	0.001		přítomnost	50	97

A = rychlost pozdně diastolické (síňové) vlny transmitrálního průtoku, DT = decelerační čas časně diastolické vlny transmitrálního průtoku, E = rychlost časně diastolické vlny transmitrálního průtoku, e´ = aritmetický průměr časně diastolických tkáňových rychlostí laterálního a septálního mitrálního anulu, RAS LS = relativní zachování longitudinálního strainu apikálních segmentů, ROC AUC = plocha pod křivkou v ROC analýze

Použitím multivariantního modelování byla zjištěna statisticky významná aditivní prediktivní síla RAS LS v diagnostice AL amyloidové kardiomyopatie k známým prediktorům její přítomnosti, konkrétně nízké voltáži či nálezů pseudoinfarktu na EKG, přítomnosti perikardiálního výpotku a markerům plicních tlaků levé komory, DT a poměru E/e', jak je ukázáno na dalším grafu (Graf.3).

Graf. 3 Čtyři multivariantní modely demonstrující významnou aditivní diagnostickou hodnotu RAS LS levé komory v A4C projekci k zavedeným prediktorům AL amyloidové kardiomyopatie



DT = decelerační čas časně diastolické vlny transmitrálního průtoku, E = rychlost časně diastolické vlny transmitrálního průtoku, e' = aritmetický průměr časně diastolických tkáňových rychlostí laterálního a septálního mitrálního anulu, LV-ECG = nízká voltáž QRS kmitu na EKG, PE = perikardiální výpotek, PSIM-ECG = přítomnost "pseudoinfarktu" na EKG, RAS LS = relativní zachování longitudinálního strainu apikálních segmentů

Interindividuální variabilita analýzy RAS LS ukázala dobrou shodu mezi oběma hodnotiteli s absolutní bias $-0,01 \pm 0,23$ (průměr \pm standardní odchylka). Absolutní bias pro intraindividuální variabilitu byla též dobrá a činila $0,02 \pm 0,28$ (průměr \pm standardní odchylka).

4.4. Diskuze

Prvou studií, zabývající se regionálními rozdíly v kinetice levé komory u pacientů se srdeční amyloidózou, byla práce Belkina et al. (Belkin R. N. et al., 2010). Tito autoři našli rozdíl v kinetice hrotu oproti ostatním segmentům levé komory při běžném dvoudimenzionálním echokardiografickém vyšetření u sedmi pacientů s již EMB prokázanou srdeční amyloidózou. U 6 z těchto jedinců se jednalo o AL amyloidózu a u jednoho pacienta o senilní formu srdeční amyloidózy. Změny kinetiky levé komory hodnotili pouze vizuálně, kvalitativně a popsali zachované ztlusňování apikálních segmentů a hypokinezu midventrikulárních a bazálních segmentů levé komory.

Fenomén RAS LS byl poprvé popsán Phelanem et al., kteří tento parametr hodnotili za užití speckle trackingu (Phelan D. et al., 2012). Autoři porovnávali celkem 55 pacientů se srdeční amyloidózou se skupinou dalších 30 pacientů vykazujících srovnatelnou tloušťku stěn levé komory, ať už vzniklou na podkladě hypertrofické kardiomyopatie (15 pacientů) či aortální stenózy (15 pacientů). Nemocným s amyloidovou kardiomyopatií byla ve 43 případech amyloidóza diagnostikována na základě pozitivního nálezu EMB, u ostatních 12 jedinců na základě positivity nekardiální biopsie a známek srdečního postižení při CMR či na echokardiografickém vyšetření. U 27 jedinců z amyloidové skupiny se jednalo o AL amyloidózu, u 26 jedinců o TTR amyloidózu. U zbylých 2 jedinců s amyloidózou srdeční není pak v práci uvedeno, o který typ amyloidózy se jednalo. Hodnota RAS LS kalkulovaného ze všech tří apikálních projekcí $>1,0$ relativně spolehlivě - s 93% senzitivitou a 82% specificitou - odlišovala pacienty se srdeční amyloidózou od ostatních skupin nemocných. Navíc logistickou multivariantní regresní analýzou byl RAS LS prokázán jako jediný významný parametr v predikci srdečního postižení amyloidózou.

Vizuální hodnocení RAS LS bylo recentně popsáno korejskými autory (Lee G. Y. et al., 2015). Tito autoři si dali za cíl vyhodnotit přítomnost RAS u časnějších forem srdeční amyloidózy a do zkoumané populace i kontrolní skupiny zařazovali pouze pacienty s MLVWT \leq 14mm. Porovnali celkem 47 pacientů se srdeční amyloidózou (31 pacientů s AL amyloidózou, 6 s hereditární TTR a 2 se senilní formou TTR amyloidózy, u 8 jedinců podtyp amyloidózy nebyl klasifikován) se 72 pacienty s hypertrofií srdeční na podkladě jiných onemocnění (36 nemocných s aortální stenózou, 12 s hypertrofickou kardiomyopatií, 9 s hypertrofií při arteriální hypertenzi, 7 pacientů s idiopatickou restriktivní kardiomyopatií, 6 jedinců s mnohotným myelomem ale se spornými echokardiografickými nálezy a konečně po jednom pacientovi s myokarditidou a primárním srdečním lymfomem). Srdeční amyloidóza byla definována jako pozitivní nález EMB či morfologická kritéria svědčící pro postižení srdce amyloidózou přítomna na CMR a současně pozitivita extrakardiální biopsie. EMB byla v celém souboru 119 pacientů provedena u 68 z nich. U všech subjektů byl LS hodnocen ze všech tří apikálních echokardiografických projekcí. Následně byla kalkulována hodnota RAS stejným vzorcem jako ve Phelanově či naší práci a dále byla automaticky generována polární mapa, nazývaná také bull's eye, s barevným vyjádřením hodnot LS jednotlivých segmentů. Vypočtený RAS LS byl signifikantně odlišný u skupiny pacientů se srdeční amyloidózou oproti kontrolní skupině. V této studii byla na základě ROC analýzy nalezena optimální cut-off hodnota pro RAS LS 0,65, vykazující 72% senzitivitu a 78% specifitu. Kalkulovaný RAS LS však vykazoval značný překryv hodnot mezi oběma skupinami a jako samostatný ukazatel ho není dle autorů této studie možno užít k odlišení pacientů s amyloidovou kardiomyopatií. I při adici ke standardním ukazatelům amyloidové kardiomyopatie, jakými byly nízká voltáž či přítomnost pseudoinfarktu na EKG, přítomnost perikardiálního výpotku či zkrácení DT či pokles EF levé komory, byl RAS LS dle ROC analýzy jen hraničně přínosný k odlišení pacientů se srdeční amyloidózou. Pokud bylo však hodnoceno zachování strainu apikálních segmentů jen kvalitativně na polárních mapách, tedy jako buďto přítomnost či absence RAS, zvyšoval tento ukazatel plochu pod křivkou v ROC analýze podstatně více. Přítomnost takto vizuálně hodnoceného RAS LS byla pozorována u dvou třetin, konkrétně u 35 z celkového počtu

47 pacientů se srdeční amyloidózou, kromě těch, kteří měli zachovanou EF a normální sílu stěn LK a jen lehce snížené hodnoty globálního longitudinálního strainu, tedy jedinců s pravděpodobně ještě méně pokročilou formou amyloidové kardiomyopatie. Autoři tak uzavírají, že kvalitativně hodnocený RAS LS patrný z polární mapy je možno využít společně s dalšími parametry ke zlepšení diferenciální diagnózy u pacientů s pokročilejší formou amyloidové kardiomyopatie. Optimální cut-off hodnota RAS LS byla v této práci nižší než v práci Phelanově, což autoři připisují pravděpodobně vyhodnocením časnějších forem amyloidové kardiomyopatie, na něž byla tato práce primárně cílena.

Dalšími autory zabývajícími se regionálními změnami LS u pacientů s amyloidózou srdeční byli Liu et al. (Liu D. et al., 2013). Ti ve své práci demonstrovali u nemocných s amyloidovou kardiomyopatií přítomnost gradientu LS od baze k apexu na interventrikulárním septu. Tento parametr opět odráží relativně zachovanou systolickou deformaci apikální oblasti interventrikulárního septa oproti jeho bazálnímu segmentu. V práci porovnávali 25 nemocných s histologicky verifikovanou srdeční amyloidózou, ať už EMB či extrakardiální biopsií, s 25 pacienty postiženými Fabryho chorobou, s 25 pacienty s Friedreichovou ataxií a s 25 jedinci s hypertrofií levé komory navozenou arteriální hypertenzí a s 25 zdravými jedinci bez srdeční hypertrofie. Pacienti ve všech skupinách kromě kontrolní skupiny zdravých jedinců měli koncentricky hypertrofickou levou komoru se srovnatelnou tloušťkou stěn napříč skupinami. Apiko-bazální gradient LS byl kalkulován jako poměr LS apikálního segmentu interventrikulárního septa k LS bazálního segmentu. Optimální cut-off hodnotou pro odlišení srdeční amyloidózy byla na základě ROC analýzy zjištěna hodnota 2,1. Přítomnost gradientu LS na interventrikulárním septu nad 2.1 byla prokázána u 88% pacientů se srdeční amyloidózou a byla signifikantně vyšší než u pacientů s jinými uvedenými příčinami levokomorové hypertrofie. Při kombinaci apiko-bazálního gradientu LS nad 2.1 společně s DT < 200 ms dosahovali autoři v práci 88% senzitivity, 100% specificity, 100% pozitivní prediktivní hodnoty a 96% negativní prediktivní hodnoty v diferenciaci amyloidové kardiomyopatie od jiných forem srdeční hypertrofie.

Bylo též demonstrováno, že echokardiograficky hodnocený RAS LS je nezávislým prediktorem celkové mortality či nutnosti srdeční transplantace u pacientů s amyloidózou srdeční, a to i po adjustaci na zavedené negativní prognostické markery (Senapati A. et al., 2016). Tito autoři retrospektivně hodnotili celkem 97 pacientů se srdeční amyloidózou. U 59 z nich se jednalo o AL amyloidózu, u 15 o TTR amyloidózu způsobenou mutovaným transthyretinem, u 23 šlo o senilní formu amyloidózy. Diagnóza amyloidózy byla stanovena u 73 pacientů pomocí EMB, u 21 pacientů na základě extrakardiální biopsie se známkami postižení srdce získanými zobrazovacími metodami, u 3 pacientů nebyla provedena žádná biopsie, tito jedinci však měli prokázané známky srdečního postižení na neinvazivních vyšetřovacích metodách a měli současně prokázanou amyloidogenní mutaci v genu pro transthyretin. Průměrná EF levé komory byla v celé skupině téměř 50% a celkem 73% pacientů mělo EF vyšší než 45%. U všech pacientů byl však již detekován snížený globální longitudinální strain a demonstrován gradient LS ve směru od apexu po bazi srdeční. Celkem bylo zmonitorováno 194 osobo-roků. Za toto sledování došlo celkem k 53 úmrtím a žádné transplantaci srdce u pacientů s AL amyloidózou a k 15 úmrtím a 4 srdečním transplantacím u pacientů s TTR amyloidózou. Při rozdělení nemocných dle mediánu vypočteného RAS LS, byla vyšší hodnota RAS LS signifikantně významně spojena s výskytem úmrtí či nutnosti srdeční transplantace. Autoři uzavírají, že kalkulovaný RAS LS je silně prediktivní stran mortality či nutnosti srdeční transplantace u nemocných se srdeční amyloidózou.

Prognostický význam regionálních změn LS hodnotili ve své práci i Liu et al., (Liu D. et al., 2013). Porovnali 44 pacientů s biopsicky verifikovanou AL amyloidózou s $MLVWT \geq 12\text{mm}$ s celkem 30 zdravými jedinci. Autoři neuvádějí u kolika jedinců byla amyloidóza diagnostikována na základě provedené EMB či extrakardiální biopsie. U všech pacientů opět hodnotili LS jednotlivých srdečních segmentů a následně počítali poměr průměrného apikálního LS k součtu průměrných bazálních, midventrikulárních a apikálních LS. Na základě hodnot LS naměřených u zdravých jedinců získaly průměrné fyziologické hodnoty LS jednotlivých srdečních segmentů. Jako patologickou hodnotu LS pro daný segment pak označili hodnotu LS menší o 2 standardní odchylky od fyziologické hodnoty.

Pacienty s amyloidovou kardiomyopatií pak rozdělili do čtyř skupin. První skupinou byli jedinci bez detekované redukce LS, druhou skupinou pacienti s redukcí LS v bazálních segmentech, třetí skupinu tvořili jedinci s redukcí LS v bazálních a midventrikulárních segmentech a konečně poslední skupina měla redukován LS v bazálních, midventrikulárních i apikálních segmentech. S progresí počtu segmentů s abnormální hodnotou LS narůstala NYHA třída, MLVWT, LAD i poměr E/e' a klesala EF a snižovaly se i parametry MAPSE a TAPSE. Toto navržené dělení pak korelovalo i se zjišťovanými klinickými událostmi, jakými bylo úmrtí či nutnost srdeční transplantace. Ve skupině bez detekovaného snížení LS došlo za dobu průměrného monitorování 345 dní pouze k jedné události, tj. u 1 pacienta ze 7 (14%). Ve druhé skupině byly zjištěny 3 případy u celkového počtu 11 pacientů (27%). U třetí a čtvrté skupiny byly klinické události detekovány po řadě v 67% a 64% případů. Jako senzitivní prediktory prognózy přežití byly v této studii vyhodnoceny midventrikulární LS a funkční třída NYHA.

Využitím deformační analýzy v prognostifikaci pacientů s AL amyloidózou srdeční se zabývali i Koyama et al., (Koyama J., Falk R. H., 2010). Ti do své studie zavzali celkem 119 pacientů s histologicky prokázanou AL amyloidózou. U 49 z nich nebylo zobrazovacími metodami prokázáno srdeční postižení, zbylých 70 pacientů, jež splňovali morfologická kritéria srdeční amyloidózy, ještě rozdělili dle klinického vyšetření na skupinu pacientů bez známek srdečního selhání a na skupinu s projevy srdečního selhání. Tkáňovou dopplerovskou echokardiografií hodnotili strain bazálních, midventrikulárních a apikálních segmentů pouze ze dvou apikálních projekcí, a to dvoudutinové a čtyřdutinové, tedy pouze na IVS, přední, laterální a spodní stěně srdeční. Pacienty následně monitorovali s mediánem doby sledování 285 dní. Za tuto dobu došlo u celé studované populace ke 32 úmrtím. V multivariantsní analýze byla zjištěna průměrná hodnota LS bazálních segmentů levé komory jako jediný nezávislý prediktor úmrtí, superiorní k ostatním echokardiografickým parametrům. Tento parametr měl navíc aditivní hodnotu stran predikce úmrtí i ve skupině nejvážněji postižených pacientů s již manifestními známkami srdečního selhání.

Příčiny zjišťovaného apiko-bazálního gradientu LS nejsou zatím zcela jasné a jsou pravděpodobně multifaktoriální. Vzhledem k n esférické geometrii levé komory je přítomno větší zatížení stěn v bazálních a midventrikulárních partiích než apikálně. Tento zvýšený „wall stress“ uvedených segmentů umocněný přítomností srdeční hypertrofie vede k větší apoptóze a fibróze namáhaných segmentů (Grossman W. et al., 1975; Carasso S. et al., 2009, Zhong L. et al., 2009). Tento fakt je však společný i pro ostatní onemocnění vedoucí k hypertrofii levé komory a nebyl by tak specifickým pouze pro srdeční amyloidózu.

Infiltrativní kardiomyopatie, mezi než patří i srdeční amyloidóza, vedou k extracelulárnímu ukládání patologické substance, což je zásadní odlišnost oproti pravým hypertrofiím srdečním, kde dochází k hypertrofii jednotlivých kardiomyocytů. Zesílení stěn na podkladě hypertrofické myocytární tkáně bude mít jiné funkční charakteristiky, než pokud je způsobeno depozicí patologické látky v intersticiu. Bylo také prokázáno, že volné lehké řetězce imunoglobulinů či jejich fragmenty, které jsou zodpovědné za AL amyloidózu, vykazují přímou cytotoxicitu na okolní tkáň, velmi pravděpodobně mechanismem zvýšeného oxidačního stresu (Brenner D. A. et al., 2004). Zvýšený wall stress se pak může o to více projevovat v místech, která jsou funkčně postižena depozicí patologické látky v intersticiu, která navíc působí cytotoxicky na přítomné kardiomyocyty (Liu D. et al., 2013).

Dalším fenoménem ovlivňujícím deformaci apikálních segmentů může být jejich orientace vůči ultrazvukovým vlnám. Při hodnocení tkáňově dopplerovskými metodami, bez využití speckle trackingu, může docházet ke zkreslení hodnot strainu, neboť apikální segmenty jsou orientovány méně paralelně k ultrazvukovému paprsku echokardiografického přístroje než midventrikulární či bazální segmenty (Urheim S. et al., 2000). Vzhledem k orientaci myokardiálních vláken se navíc v oblasti apikálních srdečních segmentů může více uplatňovat kontrakce ve směru krátké srdeční osy. Longitudinální strain apikálních segmentů může být tak méně narušen díky přispívajícímu vlivu kontrakce v krátké srdeční ose, která bývá u pacientů se srdeční amyloidózou déle zachována než kontrakce longitudinální (Lee G. Y. et al., 2015).

V pracích dalších autorů (Phelan D. et al., 2012; Liu D. et al., 2013; Bravo P. E. et al., 2018) bylo u pacientů se srdeční amyloidózou zjištěno výraznější zesílení stěn bazálních a midventrikulárních segmentů než v apikální oblasti. Na základě tohoto je možno předpokládat, že v bazálních a midventrikulárních segmentech dochází k výraznější depozici amyloidu, čemuž odpovídá i přítomný gradient LGE od baze k apexu při vyšetření CMR, zjištěný v pracích Williamse et al. či Baccouche et al. (Williams L. K. et al., 2017; Baccouche H. et al., 2012). Hlavním histologickým podkladem LGE u těchto pacientů je extracelulární expanze způsobená amyloidovou infiltrací (Maceira A. M. et al., 2005). Histologický průkaz výraznějšího ukládání amyloidu v bazálních a midventrikulárních segmentech oproti segmentům apikálním však zatím nebyl nikdy proveden. Zajímavou prací naznačující souvislost mezi regionálními změnami LS a množstvím deponovaného amyloidu je studie kolektivu Bravo et al. (Bravo P. E. et al., 2018). Tito autoři prokázali echokardiograficky bazo-apikální gradient LS, bazo-apikální gradient tloušťky stěny levé komory i bazo-apikální gradient segmentární hmotnosti levé komory u 32 pacientů s AL amyloidózou srdeční. Tyto ukazatele pak signifikantně korelovaly s odhadovaným celkovým množstvím deponovaného amyloidu v jednotlivých segmentech ozřejmeného PET vyšetřením s podáním ^{18}F -florbetapiru, jakožto látky značící specificky amyloid. Podobná studie byla uskutečněna i u 61 nemocných s TTR amyloidózou, kdy k zobrazení deponovaného amyloidu využili autoři SPECT vyšetření s použitím $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hydroxymetylén difosfonátu, radiofarmaka značícího TTR amyloidová depozita (Van Der Gucht A. et al., 2018). U všech jedinců prokázali statisticky signifikantně větší depozici amyloidu v bazálních a midventrikulárních segmentech než v segmentech apikálních. Tento nálezní potvrdili i američtí autoři (Sperry B. W. et al., 2018), kteří SPECT vyšetřením s podáním $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pyrofosfátu vyšetřili a po dobu 1,8 roku sledovali celkem 17 pacientů s familiární formou a 37 pacientů se senilní formou TTR amyloidózy. Opět prokázali signifikantní bazo-apikální gradient ve vychytávání značeného pyrofosfátu, jehož velikost zde dokonce byla asociována i s mortalitou postižených jedinců. Výše uvedené studie tak dokumentují předpokládanou predilekci depozice amyloidu převážně do bazálních a midventrikulárních segmentů levé komory, což je pravděpodobnou příčinou snížení longitudinálního

strainu těchto oblastí. Nicméně k ověření tohoto předpokladu je potřeba dalších prací, které by tuto myšlenku prokázaly i histopatologicky.

Výsledky naší studie dále rozšiřují dosud získané poznatky o hodnocení RAS LS u srdeční amyloidózy. V rutinní klinické praxi je často velmi obtížné získat vhodnou vizualizaci všech srdečních segmentů z apikální dvoudutinové projekce a projekce na dlouhou osu levé komory. Proto může být tradiční hodnocení RAS LS, jež vyžaduje zhodnocení srdečních segmentů ve všech třech apikálních projekcích, nemožné. Naše práce ukazuje, že i zjednodušený přístup hodnocení RAS LS pouze z apikální čtyřdutinové projekce lze využít v diferenciální diagnostice AL amyloidové kardiomyopatie od jiných typů koncentrické levokomorové hypertrofie. V naší práci vychází jako optimální cut-off hodnota RAS LS 0,88. Tato hodnota se liší od hodnot uváděných v předchozích pracích jiných autorů (Phelan D. et al., 2012; Liu D. et al., 2013). Je to vysoce pravděpodobně podmíněno metodologií našeho měření pouze z jedné, apikální čtyřdutinové, projekce. Nicméně námi odvozená cut-off hodnota RAS LS vykazuje velmi podobné hodnoty senzitivity a specifity, které byly nalezeny ve studii Lee et al. (Lee G. Y. et al., 2015).

Z klinického pohledu je velmi důležité konstatovat, že byt' se RAS LS hodnocený pouze z apikální čtyřdutinové projekce statisticky signifikantně odlišuje u pacientů s AL amyloidovou kardiomyopatií od ostatních jedinců s koncentrickou hypertrofií levé komory, nelze jej užít jako jediného suverénního kritéria k diferenciaci těchto skupin nemocných, protože hodnoty RAS LS se u nich výrazně překrývají. Tento náš poznatek je shodný s pozorováním korejských autorů, jak již bylo uvedeno výše (Lee G. Y. et al., 2015). Lze však s velkou výhodou RAS LS užít pro jeho významnou aditivní hodnotu společně s dalšími tradičními echokardiografickými (E/e' , DT, perikardiální výpotek) a EKG (nízká voltáž QRS komplexu, nález tzv. pseudoinfarktu) markery přítomnosti AL amyloidózy srdce k její neinvazivní diagnostice. Tento komplexní přístup zahrnující též jednoduše hodnotitelný parametr RAS LS pouze z jedné, a to apikální čtyřdutinové, projekce má bezpochyby potenciál zvýšit přesnost

echokardiografické diagnostiky AL amyloidové kardiomyopatie a potenciálně amyloidózy srdce obecně.

V našem souboru pacientů s amyloidovou kardiomyopatií byli zahrnuti pouze pacienti s AL amyloidózou. Limitem studie tak může být absence nemocných s transthyretinovou amyloidózou. Nicméně zachování deformace apikálních srdečních segmentů u pacientů s transthyretinovou amyloidózou bylo již dokumentováno v pracích jiných autorů (Phelan D. et al., 2012; Smiseth O. A. et al., 2016). Lze tak předpokládat, že výsledky naší studie je možné extrapolovat i na populaci jedinců s tímto druhým hlavním typem amyloidózy postihujícím srdce.

Další možnou limitací naší práce může být i skutečnost, že ne všichni pacienti měli srdeční postižení prokázáno pomocí EMB. Avšak pacienti, jež neměli EMB provedenou, měli AL amyloidózu diagnostikována extrakardiální biopsií a zároveň jasně splňovali echokardiografická kritéria postižení srdce amyloidózou dle současných doporučení (Gertz M. A. et al., 2005). I v prakticky všech ostatních pracích, zabývajících se hodnocením RAS LS, nebyly EMB prováděny u všech nemocných a část studovaných jedinců byla diagnostikována, stejně jako v naší studii, na základě kombinace positivity extrakardiální biopsie a echokardiografických známek amyloidové kardiomyopatie.

4.5. Závěr

Zjednodušené hodnocení parametru RAS LS pouze z apikální čtyřdutinové projekce představuje atraktivní nástroj ke zpřesnění echokardiografické diagnostiky AL amyloidové kardiomyopatie. Vzhledem ke značnému překryvu hodnot RAS LS u pacientů s AL amyloidovou kardiomyopatií a u jedinců s jinými příčinami koncentrické hypertrofie LK je však nutné RAS LS v diferenciální diagnostice uvedených stavů posuzovat společně s dalšími tradičními echokardiografickými a EKG prediktory srdeční amyloidózy.

5. Shrnutí

V první části naší práce jsme u nemocných se srdeční AL amyloidózou srovnávali měření základních morfologických a funkčních parametrů echokardiograficky a při vyšetření CMR a dále jsme hodnotili přítomnost a typ LGE. Prokázali jsme, že echokardiografie oproti CMR nadhodnocuje hmotnost levé komory a podhodnocuje její objem. Srovnatelných výsledků dosahuje při hodnocení ejekční frakce levé komory, síly srdečních stěn či end-diastolického rozměru levé komory. Tato zjištění jsou z klinického pohledu důležitá pro sledování dynamiky změn parametrů levé komory v rámci progresu choroby či v průběhu terapie. Pro běžné klinické sledování jedinců s AL amyloidovou kardiomyopatií je možné vystačit s echokardiografickou monitorací vývoje síly stěn, rozměrů a ejekční frakce levé komory, jakožto zásadních parametrů pro posouzení stability či progresu myokardiálního postižení. Při potřebě detailnější studie zabývající se změnami hmotnosti a objemů levé komory je pak nutné nemocné vyšetřit CMR. Výsledky naší první studie též prokázaly přítomnost LGE u prakticky všech vyšetřených jedinců s AL amyloidovou kardiomyopatií, kdy některý z typů globálního LGE jsme prokázali u 78% pacientů. Společně s obtížným nulováním myokardu byl globální typ LGE zjištěn u 87% pacientů. Potvrdili jsme tedy naši hypotézu, že vzhledem k difuzní infiltraci myokardu amyloidem bude globální typ LGE, odrážející tuto expanzi extracelulárního prostoru, přítomen u většiny nemocných. Globální typ LGE, subendokardiální či transmurální homogenní nebo heterogenní, tak lze, i na základě předchozích prací jiných autorů, považovat za poměrně specifický pro AL amyloidovou kardiomyopatii. Toto pozorování má zásadní klinický význam v diferenciální diagnostice hypertrofického myokardu, kdy nález globálního typu LGE vzbuzuje výrazné podezření na amyloidovou infiltraci srdce.

V druhé studii, tvořící součást této doktorandské práce, jsme se zabývali hodnocením fenoménu RAS LS levé komory u nemocných s AL srdeční amyloidózou. Naším cílem bylo ověřit diagnostickou využitelnost echokardiografického hodnocení RAS LS k odlišení AL amyloidové kardiomyopatie od jiných příčin difuzního zesílení stěn levé komory pouze z jedné apikální čtyřdutinové projekce, jejíž

akvizice je z echokardiografického pohledu nejsnadnější. Naše výsledky ukázaly, že i při zjednodušeném přístupu k hodnocení RAS LS ve čtyřdutinové projekci jsou hodnoty tohoto parametru u AL srdeční amyloidózy signifikantně odlišné než u etiologicky jiných forem difuzní hypertrofie stěn levé komory a odráží zachování systolické longitudinální deformace hrotových segmentů levé komory oproti jejímu výraznému snížení v bazálních a midventrikulárních segmentech. I v této druhé práci byla potvrzena naše hypotéza, že vzhledem k difuznímu ukládání amyloidu v myokardu by i změny jeho deformace měly být detekovatelné pouze s využitím jen jedné, a to nejjednodušeji echokardiograficky získatelné, apikální čtyřdutinové projekce. Naše práce tak dokládá možnost využít tohoto zjednodušeného přístupu hodnocení RAS LS v klinické diferenciaci diagnostice koncentrické hypertrofie levé komory, konkrétně odlišení amyloidové kardiomyopatie od jiných etiologií vedoucích k difuznímu zesílení stěn levé komory. V soulase s dosud publikovanými pracemi ale naše výsledky rovněž ukazují, že RAS LS nelze v diferenciaci diagnostice využít jako izolovaný parametr amyloidové kardiomyopatie, ale lze jej s výhodou užít v kombinaci s dalšími známými a standardními prediktory srdeční amyloidózy.

6. Literatura

ABBAS A.K., Diseases of immunity: amyloidosis, In: Kumar V., Abbas A. K., Fausto N., Pathologic Basis of Disease 7th ed., Philadelphia: Elsevier Saunders 2005; 258-264.

ALEXANDER K. M., SINGH A., FALK R. H., Novel pharmacotherapies for cardiac amyloidosis, *Pharmacol Ther* 180, 2017, 129–138.

ALJAROUDI W. A., DESAI M. Y., TANG W. H., et al., Role of imaging in the diagnosis and management of patients with cardiac amyloidosis: state of the art review and focus on emerging nuclear techniques, *J Nucl Cardiol* 21, 2014, 271-283.

ALJIZEERI A., SULAIMAN A., ALHULAIMI N., et al., Cardiac magnetic resonance imaging in heart failure: where the alphabet begins!, *Heart Fail Rev* 22(4), 2017, 385-399.

ALLISON J.D., FLICKINGER F.W., WRIGHT J.C., FALLS D.G., et al., Measurement of left ventricular mass in hypertrophic cardiomyopathy using MRI: comparison with echocardiography, *Magn-reson Imaging* 11, 1993, 329 – 334.

AU DEM SIEPEN F., BUSS S. J., ANDRE F., et al., Extracellular remodelling in patients with wild-type amyloidosis consuming epigallocatechin-3-gallate: preliminary results of T1 mapping by cardiac magnetic resonance imaging in small single centre study. *Clin Res Cardiol* 104(8), 2015, 640-647.

AUSTIN B.A., TANG W.H., RODRIGUEZ E.R., et al., Delayed hyperenhancement magnetic resonance imaging provides incremental diagnostic and prognostic utility in suspected cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2, 2009, 1369–1377.

BACCOUCHE H., MAUNZ M., BECK T., et al., Differentiating cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy by use of three-dimensional speckle tracking echocardiography, *Echocardiography* 29, 2012, 668–677.

BANYPERSAD S. M., SADO D. M., FLETT A. S., et al., Quantification of myocardial extracellular volume fraction in systemic AL amyloidosis: an equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance study. *Circ Cardiovasc Imaging* 6, 2013, 34 – 39.

BANYPERSAD S. M., FONTANA M., MAESTRINI V., et al., T1 mapping and survival in systemic light-chain amyloidosis, *European Heart Journal* 36, 2015, 244–251.

BELKIN R.N., KUPERSMITH A.C., KHALIQUE O., et al., A novel two-dimensional echocardiographic finding in cardiac amyloidosis. *Echocardiography* 27, 2010, 1171-1176.

BELLA G. D., MINUTOLI F., PINGITORE A., et al., Endocardial and epicardial deformations in cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy, *Circ J* 75, 2011, 1200–1208.

BELLA G. D., PIZZINO F., MINUTOLI F., et al., The mosaic of the cardiac amyloidosis diagnosis: role of imaging in subtypes and stages of the disease, *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* 15, 2014, 1307–1315.

BELLAVIA D., PELLIKKA P. A. , ABRAHAM T. P., et al., Evidence of impaired left ventricular systolic function by Doppler myocardial imaging in patients with systemic amyloidosis and no evidence of cardiac involvement by standard two-dimensional and Doppler echocardiography, *Am J Cardiol* 101, 2008, 1039–45.

BELLENGER N.G., BURGESS M.I., RAY S.G., et al., Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance. Are they interchangeable? *Eur Heart J* 21, 2000, 1387 – 1396.

BENSON M.D., BREALL J., CUMMINGS O. W., et al., Biochemical characterisation of amyloid by endomyocardial biopsy, *Amyloid* 16, 2009, 9–14.

BERK J. L., SUHR O. B, Obici L., et al., Diflunisal Trial Consortium. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial, *JAMA* 310, 2013, 2658–2667.

BERNARDI L., PASSINO C., PORTA C., et al., Widespread cardiovascular autonomic dysfunction in primary amyloidosis: does spontaneous hyperventilation have a compensatory role against postural hypotension?, *Heart* 88, 2002, 615–621.

BHANDARI A. K., NANDA N. C., Myocardial texture characterization by two-dimensional echocardiography, *The American Journal of Cardiology* 51, 1983, 817–825.

BHUTANI D., LENG S., LENTZSCH S., Fibril-directed therapies in systemic light chain AL amyloidosis, *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2019 (doi: 10.1016/j.clml.2019.03.029)

BLESSBERGER H., BINDER T., Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart* 96, 2010, 716 – 722.

BOTTINI P.B., CARR A.A., PRISANT L.M., et al., Magnetic resonance imaging compared to echocardiography to assess left ventricular mass in the hypertensive patient. *Am J Hypertens* 8, 1995, 221 – 228.

BRAVO P. E., FUJIKURA K., KIJEWski M. F., et al., Relative Apical Sparing of Myocardial Longitudinal Strain Is Explained by Regional Differences in Total Amyloid Mass Rather Than the Proportion of Amyloid Deposits, *JACC Cardiovascular imaging*, 2018 (doi: 10.1016/j.cmg.2018.06.016) [Epub ahead of print].

BRENNER D.A., JAIN M., PIMENTEL D.R., et al., Human amyloidogenic light chains directly impair cardiomyocyte function through an increase in cellular oxidant stress. *Circulation Research* 94, 2004, 1008–1010.

CARASSO S., COHEN O., MUTLAK D., et al., Differential effects of afterload on left ventricular long and short-axis function: insights from a clinical model of patients with aortic valve stenosis undergoing aortic valve replacement. *Am Heart J* 2009;158:540–5.

CARDOSO I., MARTINS D., RIBEIRO T., et al., Synergy of combined doxycycline/TUDCA treatment in lowering transthyretin deposition and associated biomarkers: studies in FAP mouse models. *J Transl Med* 8, 2010, 74.

CARROLL J.D., GAASCH W.H., MCADAM K.P., Amyloid cardiomyopathy: characterization by a distinctive voltage/mass relation, *The American Journal of Cardiology* 49, 1982, 9–13.

CASTANO A., HELMKE S., ALVAREZ J., et al., Diflunisal for ATTR cardiac amyloidosis. *Congest Heart Fail* 18, 2012, 315–319.

CHANG S.A., KIM H.K., LEE S.C., et al., Assessment of left ventricular mass in hypertrophic cardiomyopathy by real-time three-dimensional echocardiography using single-beat capture image. *J Am Soc Echocardiogr* 26, 2013, 436 – 442.

CHASTAN N., BAERT-DESURMONT S., SAUGIER-VEBER P., et al., Cardiac conduction alterations in a French family with amyloidosis of the Finnish type with the Asp187 Tyr mutation in the GSN gene, *Muscle and Nerve* 33, 2006, 113–119.

CHILD J. S., LEVISMAN J. A., ABBASI A. S., et al., Echocardiographic manifestations of infiltrative cardiomyopathy – a report of seven cases due to amyloid, *Chest* 70, 1976, 726–731.

CHOUDHURY L., MAHRHOLDT H., WAGNER A., et al., Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 40, 2002, 2156-2164.

COELHO T., MAIA L.F., MARTINS DA SILVA A., et al., Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial, *Neurology* 79, 2012, 785–792.

COHEN A.D., ZHOU P., CHOU J., et al., Risk-adapted autologous stem cell transplantation with adjuvant dexamethasone +/- thalidomide for systemic light-chain amyloidosis: results of a phase II trial, *British Journal of Haematology* 139, 2007, 224–233.

COMENZO R.L., VOSBURGH E., SIMMS R.W., et al., Dose-intensive melphalan with blood stem cell support for the treatment of AL amyloidosis: one-year follow-up in five patients, *Blood* 88, 1996, 2801–2806.

CONNORS L.H., LIM A., PROKAEVA T. Prokaeva, et al., Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis, *British Journal of Haematology* 125, 2004, 681–700.

CONNORS L.H., PROKAEVA T., LIM A., et al., Cardiac amyloidosis in African Americans: comparison of clinical and laboratory features of transthyretin V122I amyloidosis and immunoglobulin light chain amyloidosis, *American Heart Journal* 158, 2009, 607–614.

CORNWELL G.G., MURDOCH W.L., KYLE R.A., et al., Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. A clinicopathologic correlation, *The American Journal of Medicine* 75, 1983, 618–623.

CUETO-GARCIA L., TAJIK A.J., KYLE R.A., et al., Serial echocardiographic observations in patients with primary systemic amyloidosis: an introduction to the concept of early (asymptomatic) amyloid infiltration of the heart, *Mayo Clinic Proceedings* 59, 1984, 589–597.

CYTAWA W., TEODORCZYK J., LASS P., Nuclear imaging of amyloidosis, *Pol J Radiol* 79, 2014, 222-227.

DE HARO-DEL MORAL F.J., SÁNCHEZ-LAJUSSTICIA A., GÓMEZ-BUENO M., et al., Role of cardiac scintigraphy with ^{99m}Tc-DPD in the differentiation of cardiac amyloidosis subtype, *Revista Española de Cardiología* 65, 2012, 440–446.

DEMBER L.M., HAWKINS P.N., HAZENBERG B.P., et al., Eprodisate for AA Amyloidosis Trial Group. Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *The New England Journal of Medicine* 356, 2007, 2349–2360.

DEVEREUX R.B., ALONSO D.R., LUTAS E., et al., Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *American Journal of Cardiology* 57, 1986, 450–458.

DEVLIN A.M., MOORE N.M., OSTMAN-SMITH I., A comparison of MRI and echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy. *Br J Radiol* 72, 1999, 258 – 264.

DHOBLE A., KHASNIS A., OLOMU A., et al., Cardiac amyloidosis treated with an implantable cardioverter defibrillator and subcutaneous array lead system: report of a case and literature review, *Clinical Cardiology* 32 , 2009, 63–65.

DISPENZIERI A., KYLE R.A., GERTZ M.A., et al., Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins, *Lancet* 361, 2003, 1787–1789.

DISPENZIERI A., GERTZ M.A., KYLE R.A., et al., Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis, *Journal of Clinical Oncology* 22, 2004, 3751–3757.

DISPENZIERI A., LACY M.Q., KATZMANN J.A., et al., Absolute values of immunoglobulin free light chains are prognostic in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation, *Blood* 107, 2006, 3378–3383.

DONNELLY J. P., HANNA M., Cardiac amyloidosis : An update on diagnosis and treatment, *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 84, 2017, 12-26.

DUBREY S.W., POLLAK A., SKINNER M., et al., Atrial thrombi occurring during sinus rhythm in cardiac amyloidosis: evidence for atrial electromechanical dissociation, *British Heart Journal* 74, 1995, 541–544.

DUBREY S.W., CHA K., SIMMS R.W., et al., Electrocardiography and Doppler echocardiography in secondary (AA) amyloidosis, *The American Journal of Cardiology* 77, 1996, 313–315.

DUBREY S.W., CHA K. , ANDERSON J., et al., The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians* 91, 1998, 141–157.

DUBREY S.W., HAWKINS P.N., FALK R.H., Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart* 97, 2011, 75–84.

ELLEDER M. Amyloid a amyloidosy. <http://www1.lf1.cuni.cz/udmp/web2/cell/amyloid.pdf> 2009.

ELLIOTT M.D., KIM R.J., Late gadolinium cardiovascular magnetic resonance in the assessment of myocardial viability, *Coron Artery Dis* 16, 2005, 365–372.

ENG C. M., GERMAIN D. P., BANIKAZEMI M., et al., Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multiorgan system involvement, *Genet Med*, 8, 2006, 539–548.

FALK R.H., RUBINOW A., COHEN A.S., Cardiac arrhythmias in systemic amyloidosis: correlation with echocardiographic abnormalities, *Journal of the American College of Cardiology* 3, 1984, 107–113.

FALK R.H., Diagnosis and management of the cardiac amyloidosis. *Circulation* 112, 2005, 2047–2060.

FALK R.H., DUBREY S.W., Amyloid heart disease, *Progress in Cardiovascular Diseases* 52, 2010, 347–361.

FALK R.H., Cardiac amyloidosis: a treatable disease, often overlooked, *Circulation* 124, 2011, 1079–1085.

FENG D., EDWARDS W.D., OH J.K., et al., Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis, *Circulation* 116, 2007, 2420–2426.

FLACHSKAMPF F. A., BLANKSTEIN R., GRAYBURN P. A., et al., Global longitudinal shortening: A positive step towards reducing confusion surrounding global longitudinal strain, *JACC Cardiovasc Imaging*, 12, 2019, 1566-1567.

FONTANA M., BANYPERSAD S. M., TREIBEL T. A., et al., Native T1 Mapping in Transthyretin Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 7(2), 2014, 157-165.

GERTZ M.A., FALK R.H., SKINNER M., et al., Worsening of congestive heart failure in amyloid heart disease treated by calcium channel-blocking agents, *The American Journal of Cardiology* 55, 1985, 1645.

GERTZ M.A., COMENZO R., FALK R.H., et al., Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, *American Journal of Hematology* 79, 2005, 319–328.

GERTZ M.A., LACY M.Q., DISPENZIERI A., et al., Autologous stem cell transplant for immunoglobulin light chain amyloidosis: a status report, *Leukemia and Lymphoma* 51, 2010, 2181–2187.

GERTZ M.A., Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2016 update on diagnosis, prognosis, treatment, *American Journal of Hematology* 91, 2016, 948-956.

GLAUDEMANS A.W., SLART R.H., ZEEBREGTS C.J., et al., Nuclear imaging in cardiac amyloidosis, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 36, 2009, 702–714.

GOENKA A. H., FLAMM S. D., Cardiac Magnetic Resonance Imaging for the Investigation of Cardiovascular Disorders. Part 1: Current Applications, *Tex Heart Inst* 41(1), 2014, 7-20.

GOETTE A., ROCKEN C., Atrial amyloidosis and atrial fibrillation: a gender-dependent “arrhythmogenic substrate”?, *European Heart Journal* 25, 2004, 1185–1186.

GROSSMAN W., JONES D., MCLAURIN L. P., Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle, *J Clin Invest*, 56, 1975; 56–64.

HAMON D., ALGALARRONDO V., GANDJBAKHCH E., et al., Outcome and incidence of appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with cardiac amyloidosis, *Int J Cardiol* 222, 2016, 562–568.

HANNA M., Novel drugs targeting transthyretin amyloidosis. *Curr Heart Fail Rep* 11, 2014, 50–57.

HANSEN M.W., MERCHANT N., MRI of hypertrophic cardiomyopathy: part I, MRI appearances. *Am J Roentgenol* 189, 2007, 1335-1343.

HAWKINS P.N., MYERS M.J., LAVENDER J.P., et al., Diagnostic radionuclide imaging of amyloid: biological targeting by circulating human serum amyloid P component, *Lancet* 1, 1988, 1413–1418.

HAWKINS P.N., Serum amyloid P component scintigraphy for diagnosis and monitoring amyloidosis, *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 11, 2002, 649–655.

HAZENBERG B.P., VAN RIJSWIJK M.H., PIERS D.A., et al., Diagnostic performance of 123I-labeled serum amyloid P component scintigraphy in patients with amyloidosis, *The American Journal of Medicine* 119, 2006, 355.

HESS E.P., WHITE R.D., Out-of-hospital cardiac arrest in patients with cardiac amyloidosis: presenting rhythms, management and outcomes in four patients, *Resuscitation* 60, 2004, 105–111.

HIGAKI J. N., CHAKRABARTTY A., GALANT N. J., et al., Novel conformation-specific monoclonal antibodies against amyloidogenic forms of forms of transthyretin, *Amyloid* 23, 2016, 86–97.

HONGO M., KONO J., YAMADA H., et al., Doppler echocardiographic assessments of left ventricular diastolic filling in patients with amyloid heart disease, *Journal of Cardiology* 21, 1991, 391–401.

HOSCH W., BOCK M., LIBICHER M., et al., MR-relaxometry of myocardial tissue: significant elevation of T1 and T2 relaxation times in cardiac amyloidosis, *Invest Radiol* 42, 2007, 636–642.

HOSCH W., KRISTEN A.V., LIBICHER M., et al., Late enhancement in cardiac amyloidosis: correlation of MRI enhancement pattern with histopathological findings, *Amyloid* 15, 2008, 196 – 204.

JACCARD A., MOREAU P., LEBLOND V., et al., High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis, *The New England Journal of Medicine* 357, 2007, 1083–1093.

JACOBSON D.R., PASTORE R.D., YAGHOUBIAN R., et al., Variant-sequence transthyretin (isoleucine 122) in late-onset cardiac amyloidosis in Black Americans, *The New England Journal of Medicine* 336, 1997, 466–473.

KARAMITSOS T. D., PIECHNIK S. K., BANYPERSAD S. M., et al., Noncontrast T1 Mapping for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 6(4), 2013, 488-497.

KLAEBOE L. G., EDVARSEN T., Echocardiographic assessment of left ventricular function. *J Echocardiogr.* 17(1), 2019, 10-16.

KLEIN A. L., HATLE L. K., TALIERCIO C. P., et al., Serial Doppler echocardiographic follow-up of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis, *Journal of the American College of Cardiology* 16, 1990, 1135–1141.

KLEIN A. L., HATLE L. K., TALIERCIO C. P., et al., Prognostic significance of Doppler measures of diastolic function in cardiac amyloidosis. A Doppler echocardiography study, *Circulation* 83, 1991, 808–816.

KOYAMA J., RAY-SEQUIN P.A., DAVIDOFF R., et al., Usefulness of pulsed tissue Doppler imaging for evaluating systolic and diastolic left ventricular function in patients with AL (primary) amyloidosis, *The American Journal of Cardiology* 89, 2002, 1067–1071.

KOYAMA J., RAY-SEQUIN P.A., FALK R.H., Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis, *Circulation* 107, 2003, 2446–2452.

KOYAMA J., FALK R.H., Prognostic significance of strain Doppler imaging in light-chain amyloidosis, *JACC Cardiovascular Imaging* 3, 2010, 333–342.

KRISTEN A.V., DENGLER T.J., HEGENBART U., et al., Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk for sudden cardiac death, *Heart Rhythm* 5, 2008, 235–240.

KRISTEN A. V, LEHRKE S., BUSS S., et al., Green tea halts progression of cardiac transthyretin amyloidosis: An observational report. *Clin Res Cardiol* 101, 2012, 805–813.

KYLE R. A., THERNEAU T. M., RAJKUMAR S. V., et al., Long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: the original Mayo Clinic series 25 years later, *Mayo Clinic Proceedings* 79, 2004, 859–866.

LANG R.M., BIERIG M., DEVEREUX R.B., et al., Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 18, 2005, 1440–1463.

LANG R. M., BADANO L. P., MOR-AVI V., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in Adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging, *J Am Soc Echocardiogr*, 28, 2015, 1–39.

LEBOVIC D., HOFFMAN J., LEVINE B.M., et al., Predictors of survival in patients with systemic light-chain amyloidosis and cardiac involvement initially ineligible for stem cell transplantation and treated with oral melphalan and dexamethasone, *British Journal of Haematology* 143, 2008, 369–373.

LEE G.Y., KIM H.K., CHOI J.O., et al., Visual Assessment of Relative Apical Sparing Pattern Is More Useful Than Quantitative Assessment for Diagnosing Cardiac Amyloidosis in Borderline or Mildly Increased Left Ventricular Wall Thickness. *Circ J* 79, 2015, 1575-1584.

LINDQVIST P., OLOFSSON B. O., BACKMAN C., et al., Pulsed tissue Doppler and strain imaging discloses early signs of infiltrative cardiac disease: a study on patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Eur J Echocardiogr* 7, 2006, 22–30.

LIU D., HU K., NIEMANN M., et al., Effect of Combined Systolic and Diastolic Functional Parameter Assessment for Differentiation of Cardiac Amyloidosis From Other Causes of Concentric Left Ventricular Hypertrophy, *Circ Cardiovasc Imaging* 6, 2013, 1066-1072.

LIU D., HU K., Niemann M., et al., Impact of Regional Left Ventricular Function on Outcome for Patients with AL Amyloidosis, *PlosOne* 8, 2013, 1-12.

LOW P.A., GILDEN J.L., FREEMAN R., et al., Efficacy of midodrine versus placebo in neurogenic orthostatic hypotension: a randomised, double-blind multicenter study, *The Journal of the American Medical Association* 277, 1997, 1046–1051.

MACEIRA A.M., JOSHI J., PRASAD S.K., et al., Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis, *Circulation* 111, 2005, 186–193.

MACEIRA A.M., PRASAD S.K., HAWKINS P.N., et al., Cardiovascular magnetic resonance and prognosis in cardiac amyloidosis, *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 10, 2008, 54.

MAHRHOLDT H., WAGNER A., JUDD R.M., et al., Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies, *Eur Heart J* 26, 2005, 1461 – 1474.

MANKAD A.K., SHAH K.B., Transthyretin cardiac amyloidosis, *Current Cardiology Reports*, 19, 2017, 97.

MANSO M. C., MARQUES D. P., ROCHA S. L., et al., Senile systemic amyloidosis: an underdiagnosed disease, *Eur J Case Rep Intern Med* 4(9), 2017, (doi: 10.12890/2017_000725)

MATHEW V., OLSON L.J., GERTZ M.A., et al., Symptomatic conduction system disease in cardiac amyloidosis, *The American Journal of Cardiology* 80, 1997, 1491–1492.

MAURER M. S., GROGAN D. R., JUDGE D. P., et al. Tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy: effects on transthyretin stabilization and clinical outcomes, *Circ Heart Fail* 8, 2015, 519–526.

MAURER M. S., SCHWARTZ J. H., GUNDAPANENI B., et al., Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy, *N Engl J Med* 379, 2018, 1007-1016.

MCCROHON J.A., MOON J.C., PRASAD S.K., et al., Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardio-vascular magnetic resonance. *Circulation* 108, 2003, 54 – 59.

MEIER-EWERT H.K., SANCHORAWALA V., BERK J.L., et al., Cardiac amyloidosis: evolving approach to diagnosis and management, *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine* 13, 2011, 528–542.

MEKINIAN A., LIONS C., LELEUX., et al., Lille Amyloidosis Study Group. Prognosis assessment of cardiac involvement in systemic AL amyloidosis by magnetic resonance imaging, *The Am J Med* 123, 2010, 864 – 868.

MERLINI G., BELLOTTI V., Molecular mechanisms of amyloidosis, *The New England Journal of Medicine* 349, 2003, 583-596.

MERLINI G., SELDIN D.C., GERTZ M.A., Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options, *Journal of Clinical Oncology* 29, 2011, 1924–1933.

MISSOURIS C.G., FORBAT S.M., SINGER D.R., et al., Echocardiography overestimates left ventricular mass: a comparative study with magnetic resonance imaging in patients with hypertension. *J Hypertens* 14, 1996, 1005 – 1010.

MONGEON F.P., JEROSCH-HEROLD M., COELHO-FILHO O.R., et al., Quantification of extracellular matrix expansion by CMR in infiltrative heart disease, *JACC Cardiovasc Imaging* 5, 2012, 897–907.

MOON J.C., SACHDEV B., ELKINGTON A.G., et al., Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium, *Eur Heart J* 24, 2003, 2151 – 2155.

MOON J.C., REED E., SHEPPARD M.N., et al., The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy, *Journal of the American College of Cardiology* 43, 2004, 2260 – 2264.

MOREAU P., LEBLOND V., BOURQUELOT P., et al., Prognostic factors for survival and response after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in systemic AL amyloidosis: a report on 21 patients, *British Journal of Haematology* 101, 1998, 766–769.

MURTAGH B., HAMMILL S.C., GERTZ M.A., et al., Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement, *The American Journal of Cardiology* 95, 2005, 535–537.

NAGUEH S. F., APPLETON C.P., GILLEBERT T.C., et al., Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography, *Journal American Society Echocardiography* 22, 2009, 107 – 133.

NAGUEH S. F., SMISETH O. A., APPLETON C. P., et al., Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging, *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* 17, 2016, 1321–1360.

NIENHUIS H. L., BIJZET J., HAZENBERG B.P., The prevalence and management of systemic amyloidosis in western countries. *KidneyDis* 2(1), 2016, 9-10.

NISHIKAWA H., NISHIYAMA S., NISHIMURA S., et al., Echocardiographic findings in nine patients with cardiac amyloidosis: their correlation with necropsy findings, *Journal of Cardiology* 18, 1988, 121–133.

NISHIMURA R. A., CARABELLO B. A., Hemodynamics in the cardiac catheterization laboratory of the 21 st century, *Circulation* 125, 2012, 2138–2150.

NORDLINGER M., MAGNANI B., SKINNER M., et al., Is elevated plasma B-natriuretic peptide in amyloidosis simply a function of the presence of heart failure?, *The American Journal of Cardiology* 96, 2005, 982–984.

NUCCI E. M., LISI M., CAMELI M., et al., The role of 3D and speckle tracking echocardiography in cardiac amyloidosis: a case report, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 18, 2014, 74 - 77.

OBICI L., PERFETTI V., PALLADINI G., et al., Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochimica et Biophysica Acta* 1753, 2005, 11–22.

OBICI L., CORTESE A., LOZZA A., et al., Doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid for transthyretin amyloidosis: A phase II study. *Amyloid* 19, 2012, 34–36.

PALLADINI G., ANESI E., PERFETTI V., et al., A modified high-dose dexamethasone regimen for primary systemic (AL) amyloidosis, *British Journal of Haematology* 113, 2001, 1044–1046.

PALLADINI G., CAMPANA C., KLERSY C, et al., Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation* 107, 2003, 2440–2445.

PALLADINI G., PERFETTI V., OBICI L., et al., Association of melphalan and highdose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation, *Blood* 103, 2004, 2936–2938.

PALLADINI G., LAVATELLI F., RUSSO P., et al., Circulating amyloidogenic free light chains and serum N-terminal natriuretic peptide type B decrease simultaneously in association with improvement of survival in AL, *Blood* 7, 2006, 3854–3858.

PALLADINI G., MERLINI G., Current treatment of AL amyloidosis, *Haematologica* 94, 2009, 1044–1048.

PATEL K. S., HAWKINS P. N., WHELAN C. J., et al., Life-saving implantable cardioverter defibrillator therapy in cardiac AL amyloidosis, *BMJ Case Rep* 2014, 1-5.

PEPYS M. B., HERBERT J., HUTCHINSON W. L., et al., Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis, *Nature* 417, 2002, 254–259.

PERUGINI E., GUIDALOTTI P. L., SALVI F., et al., Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using ^{99m}Tc-3,3-diphosphono-1,2- propanodicarboxylic acid scintigraphy, *J Am Coll Cardiol* 46, 2005, 1076–1084.

PERUGINI E., RAPEZZI C., PIVA T., et al., Non-invasive evaluation of the myocardial substrate of cardiac amyloidosis by gadolinium cardiac magnetic resonance, *Heart* 92, 2006, 343–349.

PHELAN D., COLLIER P., THAVENDIRAANATHAN P., et al., Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart* 98, 2012, 1442-1448.

PORCIANI M. C., LILLI A., PERFETTO F., et al., Tissue Doppler and strain imaging: a new tool for early detection of cardiac amyloidosis, *Amyloid* 16, 2009, 63–70.

QUARTA C. C., GUIDALOTTI P. L., LONGHI S., et al., Defining the diagnosis in echocardiographically suspected senile systemic amyloidosis, *JACC Cardiovasc Imaging* 5, 2012, 755–758.

QUARTA C. C., SOLOMON S. D., URAIZEE I., et al., Left ventricular structure and function in TTR-related versus AL cardiac amyloidosis, *Circulation* 129, 2014, 1840–1849.

RAHMAN J. E., HELOU E. F., GELZER-BELL R., et al., Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis, *Journal of the American College of Cardiology* 43, 2004, 410–415.

RAINA S., LENSING S. Y., NAIROOZ R. S., et al., Prognostic value of late gadolinium enhancement CMR in systemic amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 9, 2016, 1267-1277.

RAPEZZI C., QUARTA C. C., GUIDALOTTI P. L. , et al., Role of (99m)Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretinrelated cardiac amyloidosis *JACC Cardiovasc Imaging* 4, 2011, 659–670.

RICHARDS D. B., COOKSON L. M., BERGES A. C., et al., Therapeutic clearance of amyloid by antibodies to serum amyloid P component. *N Engl J Med* 373, 2015, 1106–1114.

ROCKEN C., PETERS B., JUENEMANN G., et al., Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation, *Circulation* 106, 2002, 2091–2097.

ROSENZWEIG M., LANDAU H., Light chain (AL) amyloidosis: update on diagnosis and management, *Journal of Hematology and Oncology* 4, 2011, 47.

ROSSI P., TESSONNIER L., FRANCES Y., et al., ^{99m}Tc DPD is the preferential bone tracer for diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis, *Clinical Nuclear Medicine* 37, 2012, 209–210.

RUBERG F.L., APPELBAUM E., DAVIDOFF R., et al., Diagnostic and prognostic utility of cardiovascular magnetic resonance imaging in light-chain cardiac amyloidosis, *The American Journal of Cardiology* 103, 2009, 544–549.

RUBINOW A., SKINNER M., COHEN A.S., Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy, *Circulation* 63, 1981, 1285–1288.

SABA N., SUTTON D., ROSS H., et al., High treatment-related mortality in cardiac amyloid patients undergoing autologous stem cell transplant, *Bone Marrow Transplantation* 24, 1999, 853–855.

SANCHORAWALA V., SKINNER M., QUILLEN K., et al., Longterm outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem-cell transplantation, *Blood* 110, 2007, 3561–3563.

SCHULZ-MENGER J., BLUEMKE D. A., BREMERICH J., et al., Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees task force on standardized post processing, *J Cardiovasc Magn Reson*, 15, 2013, 35.

SEKIJIMA Y., DENDLE M.A., KELLY J.W., Orally administered diflunisal stabilizes transthyretin against dissociation required for amyloidogenesis, *Amyloid* 13, 2006, 236–249.

SEKIJIMA Y., TOJO K., MORITA H., et al., Safety and efficacy of long-term diflunisal administration in hereditary transthyretin (ATTR) amyloidosis, *Amyloid* 22, 2015, 79–83.

SELVANAYAGAM J.B., HAWKINS P.N., PAUL B., et al., Evaluation and management of the cardiac amyloidosis, *Journal of the American College of Cardiology* 50, 2007, 2101–2110.

SENAPATI A., SPERRY B.W., GRODIN J.L., et al., Prognostic implication of relative regional strain ratio in cardiac amyloidosis, *Heart* 102, 2016, 748–754.

SIQUEIRA-FILHO A.G., CUNHA C.L., TAJIK A.J., et al., M-mode and two-dimensional echocardiographic features in cardiac amyloidosis, *Circulation* 63, 1981, 188–196.

SKINNER M., SANCHORAWALA V., SELDIN D.C., et al., High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study, *Annals of Internal Medicine* 140, 2004, 85–93.

SMISETH O.A., TORP H., OPDAHL A., et al., Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J* 37, 2016, 1196-1207.

SPERRY B. W., IKRAM A., HACHAMOVITCH R., et al., Efficacy of chemotherapy for light-chain amyloidosis in patients presenting with symptomatic heart failure, *J Am Coll Cardiol* 67, 2016, 2941-2948.

SPERRY B. W., VRANIAN M. N., TOWER-RADER A., et al., Regional Variation in Technetium Pyrophosphate Uptake in Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Impact on Mortality, *JACC Cardiovasc Imaging*, 11, 2018, 234-242.

STEINER I., The prevalence of isolated atrial amyloid, *Journal of Pathology* 153, 1987, 395–398.

SUN J. P., STEWART W. J., YANG X. S., et al., Differentiation of hypertrophic cardiomyopathy and cardiac amyloidosis from other causes of ventricular wall thickening by two-dimensional strain imaging echocardiography, *Am J Cardiol* 103, 2009, 411–415.

SYED I.S., GLOCKNER J.F., FENG D., et al., Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis, *JACC Cardiovascular Imaging* 3, 2010, 155–164.

TAKEMURA G., TAKATSU Y., DOYAMA K., et al., Expression of atrial and brain natriuretic peptides and their genes in hearts of patients with cardiac amyloidosis, *Journal of the American College of Cardiology* 31, 1998, 754–765.

TALREJA D. R., NISHIMURA R. A., OH J. K., et al., Constrictive pericarditis in the modern era: novel criteria for diagnosis in the cardiac catheterization laboratory, *Journal of the American College of Cardiology* 51, 2008, 315–319.

TREGLIA G., GLAUDEMANS A. W. J. M., BERTAGNA F., et al., Diagnostic accuracy of bone scintigraphy in the assessment of cardiac transthyretin-related amyloidosis: a bivariate meta-analysis, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 45, 2018, 1945-1955.

URHEIM S., EDVARSEN T., TORP H., et al., Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function, *Circulation* 102, 2000, 1158–64.

VAN DER GUCHT A., COTTEREAU A. S., ABULIZI M., et al., Apical sparing pattern of left ventricular myocardial ^{99m}Tc-HMDP uptake in patients with transthyretin cardiac amyloidosis, *J Nucl Cardiol*, 25, 2018, 2072-2079.

VARGA C., TITUS S. E., TOSKIC D., et al., Use of novel therapies in the treatment of light chain amyloidosis, *Blood Rev*, 2019 (doi: 10.1016/j.blre.2019.05.005)

VAXMAN I., GERTZ M., Recent advances in the diagnosis, risk stratification and management of systemic light-chain amyloidosis, *Acta Haematol* 141, 2019, 93-106.

VOGELSBERG H., MAHRHOLDT H., DELUIGI C.C., et al., Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy, *Journal of the American College of Cardiology* 51, 2008, 1022 – 1032.

WEYMAN A.E., Left ventricle, In: Cross Sectional Echocardiography 1982, 267.

WILLIAMS L.K., FORERO J.F., POPOVIC Z.B., et al., Patterns of CMR measured longitudinal strain and its association with late gadolinium enhancement in patients with cardiac amyloidosis and its mimics. *J Cardiovasc Magn Reson* 19, 2017, 61.

WOOD P.W., CHOY J.B., NANDA N.C., et al., Left ventricular ejection fraction and volumes: it depends on the imaging method. *Echocardiography* 31, 2014, 87-100.

WU E., JUDD R.M., VARGAS J.D., et al., Visualisation of presence, location, and transmural extent of healed Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction. *Lancet* 357, 2001, 21 – 28.

YAZAKI M., HIGUCHI K., Senile systemic amyloidosis, *Brain Nerve* 66, 2014, 817-826.

YINGCHONCHAROEN T., AGARWAL S., POPOVIC Z. B., et al., Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis, *J Am Soc Echocardiogr* 26, 2013, 185–91.

ZHANG K. W., STOCKERL-GOLDSTEIN K. E., LENIHAN D. J., Emerging therapeutics for the treatment of light chain and transthyretin amyloidosis, *JACC Basic Transl Sci* 4, 2019, 438-448.

ZHONG L., SU Y., YEO S. Y., et al., Left ventricular regional wall curvedness and wall stress in patients with ischemic dilated cardiomyopathy, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 296, 2009, 573–584.

ZONDER J.A., SANCHORAWALA V., SNYDER R.M., et al., Melphalan and dexamethasone plus bortezomib induces hematologic and organ responses in AL-amyloidosis with tolerable neurotoxicity, *Blood* 114, 2009, 310–311.

7. Seznam zkratek

2D = dvourozměrný

3D = trojrozměrný

A = rychlost pozdně diastolické (síňové) vlny transmitrálního průtoku

A4C = apikální čtyřdutinová projekce (z angl. apical four chamber view)

AA = sekundární amyloidóza (z angl. serum amyloid A amyloidosis)

ACE = angiotenzin konvertující enzym (z angl. angiotensin converting enzyme)

AH = amyloidóza z těžkých řetězců (z angl. heavy chain amyloidosis)

AL = amyloidóza z lehkých řetězců (z angl. light chain amyloidosis)

ALAC = AL amyloidová kardiomyopatie (z angl. AL amyloid cardiomyopathy)

ANP = síňový natriuretický peptid (z angl. atrial natriuretic peptide)

AUC = plocha pod křivkou (z angl. area under the curve)

AV = atrioventrikulární

BNP = natriuretický peptid B, mozkový natriuretický protein (z angl. brain natriuretic protein)

CMR = vyšetření srdce magnetickou rezonancí (z angl. cardiac magnetic resonance)

DPD = 3,3-difosfono-1,2-propanodikarboxylová kyselina

DT = decelerační čas vlny E transmitrálního průtoku (z angl. deceleration time)

E = rychlost časně diastolické vlny transmitrálního průtoku

e' = aritmetický průměr časně diastolických tkáňových rychlostí laterálního a septálního mitrálního anulu

EMB = endomyokardiální biopsie

EF = ejekční frakce (z angl. ejection fraction)

FD = Fabryho choroba (z angl. Fabry disease)

FLC = volné lehké řetězce, (z angl. free light chain)

HDM = vysokodávkovaný melphalan (z angl. high dose melphalan)

HLVH = hypertenzní hypertrofie levé komory (z angl. hypertensive left ventricular hypertrophy)

IAA = izolovaná síňová amyloidóza (z angl. isolated atrial amyloidosis)

ICD = implantabilní kardioverter-defibrilátor (z angl. implantable cardioverter-defibrillator)

IL1 = interleukin 1

IVS = mezikomorové srdeční septum (z angl. interventricular septum)

LA = levá síň (z angl. left atrium)

LAD = rozměr levé síně (z angl. left atrium diameter)

LAVi = objem levé síně indexovaný na tělesný povrch (z angl. indexed left atrial volume)

LGE= pozdní sycení gadoliniem (z angl. late gadolinium enhancement)

LS = longitudinální strain

LV-ECG = nízká voltáž QRS kmitu na EKG (z angl. low voltage on ECG)

LVEDD = end-diastolický rozměr levé komory (z angl. left ventricular end-diastolic diameter)

LVEDV = end-diastolický objem levé komory (z angl. left ventricular end-diastolic volume)

LVESD = end-systolický rozměr levé komory (z angl. left ventricular end-systolic diameter)

LVESV = end-systolický objem levé komory (z angl. left ventricular end-systolic volume)

LVMi = hmotnost levé komory indexovaná na tělesný povrch (z angl. left ventricular mass indexed)

MAPSE = rozsah systolického pohybu mitrálního anulu (z angl. mitral anulus plane systolic excursion)

MDex = terapie využívající melphalan s vysokodávkovaným dexametasonem (z angl. melphalan with high dose dexamethasone therapy)

MGUS = monoklonální gamapatie nejasného významu (z angl. monoclonal gammopathy of undetermined significance)

MLVWT = střední tloušťka stěn levé komory (z angl. mean left ventricular wall thickness)

mTTR = mutovaná forma transthyretinu (z angl. mutated transthyretin)

NYHA = klasifikace dušnosti pacientů se srdečním selháním (z angl. New York Heart Association classification)

PE = perikardiální výpotek (z angl. pericardial effusion)

PET = pozitronová emisní tomografie (z angl. positron emission tomography)

PSIM-ECG = přítomnost „pseudoinfarktu“ na EKG (z angl. pseudoinfarkt pattern on ECG)

PW = zadní stěna levé komory (z angl. posterior wall)

PW-TDE = tkáňově dopplerovské měření (z angl. pulse wave tissue doppler imaging)

RAS = relativní apikální „zachování“ (z angl. relative apical sparing)

ROC = ROC analýza (z angl. receiver operating characteristics)

RWT = relativní tloušťka levé komory (z angl. relative wall thickness)

SAP = P komponenta amyloidu (z angl. serum amyloid P component)

SCT = transplantace kmenových buněk (z angl. stem cell transplant)

SPECT = vyšetření jednofotonovou emisní tomografií (z angl. single photon emission computed tomography)

SSA = senilní systémová amyloidóza (z angl. senile systemic amyloidosis)

TDI = tissue doppler imaging = tkáňové dopplerovské zobrazení

TNF α = tumor necrosis faktor alfa

TnT = troponin T

TTA = transthyretinová amyloidóza (z angl. transthyretin amyloidosis)

TTR = transthyretin

wTTR = divoká forma transthyretinu (z angl. wild-type transthyretin)

8. Seznam tabulek

Tab.1 Bílkoviny vytvářející amyloid.....	13
Tab.2 Amyloidózy postihující srdce.....	17
Tab.3 Klinické, EKG, echokardiografické a morfologicko-funkční CMR parametry.....	54
Tab.4 Intraindividuální a interindividuální variabilita CMR měření.....	55
Tab.5 Klinické a laboratorní ukazatele studovaných jedinců.....	71
Tab.6 Standardní echokardiografická data a EKG parametry studovaných jedinců.....	72
Tab.7 Hodnoty maximálního systolického LS a RAS LS v A4C projekci u studovaných jedinců.....	73
Tab.8 Signifikantní univariantní prediktory AL amyloidové kardiomyopatie.....	75

9. Seznam grafů

Graf.1 Četnost jednotlivých typů LGE u studovaného souboru.....	55
Graf.2 RAS LS u studovaných jedinců.....	74
Graf.3 Čtyři multivariantní modely demonstrující významnou aditivní diagnostickou hodnotu RAS LS levé komory v A4C projekci k zavedeným prediktorům AL amyloidové kardiomyopatie.....	76

10. Seznam obrázků

Obr.1 Průkaz amyloidu v myokardu pomocí barvení konžskou červení.....	15
Obr.2 Charakteristický dvojlom při pozorování konžskou červení značeného amyloidu v polarizovaném světle.....	15
Obr.3 Pozitivní imunohistochemické značení protilátkou proti λ řetězcům imunoglobulinů (hnědě detekovatelná depozita amyloidu).....	16
Obr.4 Difuzní zesílení stěn všech srdečních oddílů a dilatace síní u pacienta s amyloidózou srdeční patrné z echokardiografického vyšetření.....	25
Obr.5 Záznam transmitrálního toku odpovídající restriktivnímu typu plnění levé komory.....	26
Obr.6 Záznam snížené časné diastolické rychlosti e' pohybu mitrálního anulu v PW-TDE záznamu.....	27
Obr.7 Jednorozměrný záznam pohybu mitrálního anulu a měření jeho amplitudy, tzv. MAPSE, která je u pacienta se srdeční amyloidózou významně snížena.....	28
Obr.8 EKG záznam pacienta se srdeční AL amyloidózou s nálezem snížené voltáže QRS komplexu v končetinových svodech a současně aplanací r kmitů v hrudních svodech, t.j. obrazu tzv. pseudoinfarktu.....	32
Obr.9 Nález CMR u pacienta s amyloidovou kardiomyopatií prokazující koncentrické difuzní zesílení stěn levé komory, dilataci síní, a malý perikardiální výpotek.....	33
Obr.10 Průkaz LGE u pacienta s amyloidovou kardiomyopatií: v projekci na krátkou srdeční osu je patrný obraz difuzního transmurálního LGE levé i pravé komory.....	34

Obr.11 Scintigrafické vyšetření s průkazem zvýšené akumulace DPD v srdeční tkáni u pacienta s TTR amyloidózou srdeční.....	38
Obr.12 Deformační analýza myokardu levé komory: detekce myokardiálních kontur v A4C projekci.....	69
Obr.13 Deformační analýza myokardu levé komory: automatické číselné vyhodnocení maximálních LS jednotlivých zobrazených srdečních segmentů.....	69

11. Seznam publikací autora

Publikace s IF, které jsou ve vztahu k tématu disertační práce :

Fikrle M., Paleček T., Mašek M., et al., The diagnostic performance of cardiac magnetic resonance in detection of myocardial involvement in AL amyloidosis, *Clinical Physiology and Functional Imaging* 36, 2016, 218-224. IF = 2.300 (2016)

Fikrle M., Paleček T., Marek J., et al., Simplified apical four-chamber view evaluation of relative apical sparing of longitudinal strain in diagnosing AL amyloid cardiomyopathy, *Echocardiography*, 35, 2018, 1764-1771. IF = 1.197 (2018)

Paleček T., **Fikrle M.**, Němeček E., et al., Contemporary Treatment of Amyloid Heart Disease, *Current Pharmaceutical Design* 21, 2015, 491-506. IF = 3.052 (2015)

Publikace bez IF, které jsou ve vztahu k tématu disertační práce :

Fikrle M., Paleček T., Kuchynka P., et al., Cardiac amyloidosis: A comprehensive review, *Cor et Vasa* 55, 2013, 60-75.

Fikrle M., Kuchynka P., Mašek M., et al., The benefit of magnetic resonance for diagnosing cardiomyopathy and myocarditis [Přínos magnetické rezonance pro diagnostiku kardiomyopatií a myokarditidy (1. část)], *Vnitřní Lékařství* 62, 2016, 795-803.

Fikrle M., Kuchynka P., Mašek M., et al., The benefit of magnetic resonance for diagnosing cardiomyopathy and myocarditis [Přínos magnetické rezonance pro diagnostiku kardiomyopatií a myokarditidy (2. část)], *Vnitřní Lékařství* 62, 2016, 976-984.

Publikace bez vztahu k tématu Ph.D. práce :

Naňka O., Křížova P., **Fikrle M.**, et al., Abnormal myocardial and coronary vasculature development in experimental hypoxia, *Anatomical Record-Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology* 291, 2008, 1187-1199. IF = 1.569 (2008)

Naňka O., Petrovová E., **Fikrle M.**, et al., Regulation of Embryonic Cardiac Wall Growth and Vascularization by FGF-2, *Faseb Journal* 23, 2009, 642-3. IF = 6.401 (2009).

Kuchynka P., Paleček T., Havránek S., Vítková I., Němeček E., Trčkova R., Berenova D., Kršek D., Podzimková J., **Fikrle M.**, Daněk B. A., Linhart A., Recent-onset dilated cardiomyopathy associated with *Borrelia burgdorferi* infection, *Herz* 40, 2015, 892-897. IF = 0.751 (2015)

Kuchynka P., Paleček T., Němeček E., **Fikrle M.**, Linhart A., New Therapeutic Aspects of Inflammatory Cardiomyopathy, *Current Pharmaceutical Design* 21, 2015, 459-465. IF = 3.052 (2015)

Paleček T., Kuchynka P., Mašek M., **Fikrle M.**, Podzimková J., Linhart A., Využití magnetické rezonance v diagnostice myokarditidy, *Kardiológia pre prax* 13, 2015, 108-112.