

DIAGNOSTIKA PREKLINICKÉHO STADIA DILATAČNÍ KARDIOMYOPATIE U DOBRMANŮ

DIAGNOSIS OF PRECLINICAL STAGES DILATED CARDIOMYOPATHY IN DOBERMAN PINCHERS

ROMAN KVAPIL

Veterinární klinika Poděbradská, Praha

SOUHRN

Dilatační kardiomyopatie je časté, geneticky podmíněné onemocnění srdce u dobrmanů. Prevalence je v Evropě 58,2 %. Onemocnění probíhá ve třech stádiích. Preklinické stadium bez klinických příznaků trvá průměrně 3 až 4 roky. Pro diagnostiku lze v tomto stadiu využít vyšetření biomarkerů N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B a srdečního troponinu I. Prodloužit život a oddálit nástup zjevného stadia dilatační kardiomyopatie lze podáváním benazeprilu a pimobendanu.

Klíčová slova: dilatační kardiomyopatie, dobrman, N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B, srdeční troponin I, benazepril, pimobendan

SUMMARY

Dilated cardiomyopathy is a common heart disease in Doberman pinschers with a genetic cause. The prevalence in Europe is 58.2%. Disease proceeds in three stages. Preclinical stage without clinical symptoms takes an average of 3-4 years. For diagnostics at this stage the examination of biomarker N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponin I can be used. Administration of benazepril and pimobendan prolong life and delay the onset of overt stage dilated cardiomyopathy.

Key words: dilated cardiomyopathy, doberman pincher, N terminal brain type natriuretic peptide, NT-proBNP, cardiac troponin I, cTnI, benazepril, pimobendan

Dilatační kardiomyopatie (DCM) je významná příčina srdeční morbidit a mortality psů a je nejčastějším srdečním onemocněním velkých a obřích plemen psů. Je to primární onemocnění srdečního svalu, charakterizované dilatací komor a systolickou dysfunkcí a pomalou progresí (Dukes-McEwan, 2010). Jedním z nejčastěji postižených a také studovaných plemen je dobrman.

U dobrmanů se prokázalo, že jde o onemocnění s genetickou příčinou a je děděno autozomálně dominantně (Meurs, 2007). Jako příčina dilatační kardiomyopatie u lidí byly odhaleny mutace přibližně v 30 genech, které jsou spojeny s fenotypem dilatační kardiomyopatie (Hershberger, 2015). V současnosti jsou u dobrmanů studovány tři části genomu, které mají vztah k tomuto onemocnění. Vědecký tým v Raleigh, v Severní Karolině, vedený Kate Meurs, odhalil dvě mutace spojené s DCM u dobrmanů. Mutaci v genu PDK4 (pyruvát dehydrogenkináza 4) (Meurs, 2012), kterou označují NCSU DCM1, a novou mutaci označovanou NCSU DCM2. Obě mutace mohou nezávisle vést k onemocnění, ale riziko vzniku dilatační kardiomyopatie je vyšší, když má jedinec obě mutace (<http://www.ncstatevets.org/genetics/doberman-pinscherdcm/>).

Ve studii Mausberga a kol. z roku 2011 byla odhalena genetická souvislost s DCM u dobrmanů v Německu na chromozomu 5. Zatím však nebyl na tomto

chromozomu odhalen konkrétní gen pro DCM. Výsledek se shodoval s odhalením genetické souvislosti s DCM na 5. chromozomu, zjištěné v Anglii. Autor také uvádí, že DCM není děděna jednoduše monogenně, kde je jedna mutace s plnou penetrancí odpovědná za všechny případy. Zjistili, že asi polovina dobrmanů postižených DCM nese rizikovou alelu na 5. chromozomu, která je hlavní, ale není jediným genetickým rizikovým faktorem pro DCM u tohoto plemene. Předpokládá se tedy, že 50 % případů dilatační kardiomyopatie může být způsobeno jinými genetickými rizikovými faktory malého účinku (Mausberg et al., 2011).

Tab. 1: Prevalence DCM v různých věkových kategoriích

Věk	% DCM
1-2	3,3
2-4	9,9
4-6	12,5
6-8	43,6
> 8	44,1

Wess, 2010

Kumulativní prevalence dilatační kardiomyopatie u dobrmanů v Evropě byla ve studii Wesse zjištěna u 58,2% v analyzovaném souboru 412 dobrmanů. Prevalence v USA je mezi 45 až 63%. Prevalence dilatační kardiomyopatie v jednotlivých věkových kategoriích uvádí tabulka 1. Obě pohlaví byla postižena stejně.

Rozlišujeme tři stadia onemocnění dilatační kardiomyopatie, kterými postižený jedinec v průběhu rozvoje nemoci projde. Progrese DCM je od fenotypicky normálních psů ke klinicky postiženým psům. Klinicky zjevná dilatační kardiomyopatie je jen „špičkou ledovce“. Existuje dlouhá preklinická fáze s progresivním snižováním systolické funkce a dilatací komor.

1. stadium: Psi predisponovaní pro dilatační kardiomyopatii jsou bez zjištěných zjevných klinických příznaků a také bez morfologických nebo elektrokardiografických příznaků. Psi v tomto stadiu můžeme odhalit jen případným genetickým testem. Toto stadium trvá měsíce až roky.
2. stadium: Toto stadium se nazývalo okultní (Dukes-McEwan, 2003). To však není přesné, protože již lze zjistit morfologické změny na srdci a změny na EKG, ale klinické příznaky chybí a pes se jeví zdravý. Přesnější označení proto je **preklinické** stadium. Trvá 3 až 4 roky. Asi 30% psů uhynie v tomto stadiu na náhlý srdeční úhyn (Calvert, 2000), jejíž příčinou je ventrikulární tachyarytmie – fibrilace komor (Summerfield, 2012).
3. stadium: Toto stadium se nazývá **zjevné**. Majitel pozoruje klinické příznaky kongestivního selhání srdce jako netoleranci zátěže, nechutenství, synkopu, kašel a respirační problémy. Při klinickém vyšetření zjišťujeme tachypnoe, tachykardii a někdy arytmie, zjevné jsou potom změny na EKG a echokardiografii (Calvert, 2000). Průměrný věk rozvoje příznaků kongestivního selhání srdce je 6,7 roku (Calvert, 1982).

V souvislosti s výskytem dlouhé preklinické fáze se doporučuje provádět screening. Na základě tohoto vyšetření odhalíme jedince, u kterých můžeme zahájit terapii oddalující výskyt zjevného stadia nemoci a prodloužit jim tak život. Také pro chov plemene dobrman má toto vyšetřování význam. Wess (2010) doporučuje toto vyšetřování provádět každý rok od 2 let věku psa. Většina studií dilatační kardiomyopatie uvádí jako vyšetřovací metodu volby pro odhalení preklinického stadia echokardiografické vyšetření a vyšetření 24hodinovým EKG-holterem. Kritéria zařazující psy do preklinického stadia dilatační kardiomyopatie jsou detekce ventrikulárních arytmií (předčasné ventrikulární kontrakce) a detekce echokardiografických rozměrů a funkce levé srdeční komory (Oyama, 2007). Evropská společnost veterinárních kardiologů vydala doporučení pro diagnostiku dilatační kardiomyopatie, které je i součástí screeningu preklinického stadia dilatační kardiomyopatie (Dukes-McEwan, 2010) (tab. 2).

Tato vyšetření, která reprezentují dřívější referenční standard, mají však několik nevýhod. Jsou to dostupnost (nutnost zkušeného echokardiografa), nutnost specializovaného vybavení (ultrazvukový přístroj nebo Holterův monitor), vysokou variabilitu výsledků mezi vyšetřujícími (především při měření funkce levé komory) a finanční náročnost (Oyama, 2007).

Tab. 2: Navržený hodnoticí systém pro screening psů na výskyt DCM (European Society for Veterinary Cardiology)

Kritéria		Skóre
Hlavní kritéria		3 pro každé
Dilatace levé komory	Systolický nebo diastolický průměr LV > 95% referenční hodnoty pro specifické plemeno nebo váhu psa	3
Zvýšená sféricita levé komory	Poměr délky : průměru levé komory v diastole < 1,65	3
Snížené frakční zkrácení nebo snížení ejekční frakce	< 20–25% v závislosti na pro plemeno specifickém M-modu referenční hodnoty < 50% na základě 2D objemové kalkulace	3
Malá kritéria		1 pro každé
Arytmie silně spojené s plemenem (např. ventrikulární ektopie u boxerů a dobrmanů)		1
Atriální fibrilace		1
Zvýšený mitrální E bod k septální separaci (M-mod)		1
Frakční zkrácení levé komory v nejasném rozmezí pro plemeno		1
Zvětšení levé nebo obou předsíní		1
Poměr preejekční doba : ejekční doba překračuje 95% konfidenčního intervalu (> 0,4)		1
Interpretace		
Diagnóza DCM		Celkové skóre ≥ 6
Doporučeno pravidelné znovuvyšetření (např. každoročně)		Celkové skóre ≤ 5

Dukes-McEwan, 2010

Poslední dobou se objevují články o snaze detekovat srdeční onemocnění pomocí biomarkerů z krve. Biomarker je parametr, který můžeme měřit rychle a je indikátorem normálního nebo patologického procesu a také odpovědí na farmakologickou terapeutickou intervenci. Ve veterinární kardiologii jsou nejpoužívanější biomarkery pro zhodnocení patologického stavu kardiovaskulárního systému N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) a srdeční troponin I (cTnI) (Baisan, 2016). Obě substance jsou zjištělné vyšetřením krve a jsou spojeny se srdečními strukturami, jejich funkcí a poškozením.

Natriuretické peptidy reprezentují třídu hormonů, která kontroluje homeostázu tělních tekutin přes jejich natriuretický a diuretický účinek, a mají vliv na renin-angiotenzin-aldosteronový systém (RAAS). V srdci se natriuretický peptid vyskytuje v atriálním i ventrikulárním myokardu (Baisan, 2016). Uvolňuje se v raných stadiích onemocnění srdce při stresu na myokardiální



Obr.: Dobrman – ilustrační fotografie

stěnu, ke kterému dochází při tlakovém nebo objemovém přetížení. Z kardiomyocytu je uvolňován ve formě prohormonu. Když je uvolněn z buňky, je prohormon BNP rozštěpen na dvě části: aktivní C-terminální fragment natriuretického peptidu typu B. Tento fragment se v krvi vyskytuje jen krátce, proto se pro měření používá N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B, který zůstává v měřitelné koncentraci v krvi delší dobu (Oyama, 2007).

Troponin je globulární protein, který reguluje vazbu kalcia mezi aktinem a myosinem v myokardiocytech. Při poškození funkce srdce dochází k destrukci myokardiocytů, ruptuře jejich buněčné membrány a uvolnění srdečního troponinu do krve ve vyšší koncentraci. Normální hladina cTnI je u zdravých psů < 0,03–0,07 ng/ml (Baisan, 2016).

Pomocí měření koncentrace N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B a cTnI lze zařadit jedince do kategorie preklinická dilatační kardiomyopatie. Včasná detekce preklinické dilatační kardiomyopatie zvyšuje majitelovu bdělost v chovatelském programu a je signálem pro započetí terapeutické intervence. Krevní test představuje relativně levnou, snadno proveditelnou a dostupnou screeningovou metodu, která může vést k doporučení majiteli na další vyšetření, např. echokardiografii či 24hodinové EKG-holter (Singletory, 2012). Bylo provedeno několik studií, které nastavují hodnoty koncentrací těchto biomarkerů, pomocí nichž lze odhalit dobrmany již v tomto preklinickém stadiu. Tyto studie prokázaly, že psi v preklinické fázi dilatační kardiomyopatie měli signifikantně vyšší plazmovou koncentraci N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B a cTnI ve srovnání s klinicky normálními psy.

Preklinická fáze dilatační kardiomyopatie byla potvrzena elektrokardiografickým a echokardiografickým vyšetřením. V tabulce 3 jsou shrnuty studie měřící koncentraci N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B a cTnI u psů.

Závěr studie Wesse (2010) a dalších je, že koncentrace srdečního troponinu I větší než 0,22 ng/ml je u dobrmanů indikátorem kardiomyopatie a psi s touto hodnotou koncentrace cTnI mají být vyšetřeni echokardiograficky nebo 24hodinovým EKG-holterem (Wess, 2010). Ve studii Singletory měli dobrmani s preklinickou DCM signifikantně zvýšenou hladinu NT-proBNP ve srovnání se zdravými psy. Dobrmani se sníženou ventrikulární systolickou funkcí měli větší koncentraci NT-proBNP než dobrmani jen s ventrikulární arytmií. Kombinace vyšetření NT-pro BNP a 24hodinového EKG-holter detekuje preklinickou dilatační kardiomyopatii s vysokou přesností (Singletory, 2012).

IDEXX Laboratories provádějí vyšetření Cardiopet® proBNP a ve svých interpretativních kritériích tohoto testu uvádějí u dobrmanů, že psi s koncentrací NT-proBNP ≥735 pmol/l mají zvýšené riziko preklinické dilatační kardiomyopatie. A doporučují nechat provést další vyšetření (echokardiografie, 24hodinové EKG-holter).

Dilatační kardiomyopatie je pomalu progresivní onemocnění. V okamžiku, kdy se dostane do stadia zjevného onemocnění s příznaky kongestivního selhání srdce, mají psi nepříznivou prognózu. Při objevení se příznaků kongestivního selhání srdce je i přes optimální léčbu doba přežití krátká (2–4 měsíce) s 90% úmrtností do 1 roku (Summerfield, 2012).

Existují dvě studie popisující vliv medikace na prodloužení života dobrmanů s preklinickou dilatační kardiomyopatií. Studie O'Grady z roku 2009 popisuje vliv benazeprilu na progresi preklinické dilatační kardiomyopatie. Doba do výskytu klinicky zjevné dilatační kardiomyopatie byla delší u zvířat medikovaných benazeprilem – 425 dní (264–625) než u zvířat nemedikovaných – 356 dní (172–547).

Tab. 3: Studie stanovující hodnoty koncentrace NT-proBNP a cTnI pro diagnostiku preklinické dilatační kardiomyopatie

	NT-proBNP (pmol/l)	cTnI (ng/ml)
Studie Wess, 2010		
Zdraví		0,22 ± 0,19
Preklinická DCM		0,36 ± 0,34
EKG		0,33 ± 0,23
ECHO		0,45 ± 0,22
EKG + ECHO		
Studie Singletory, 2012		
Zdraví	235 (164–430)	
Preklinická DCM	688 (327–1186)	
EKG	324 (231–701)	
ECHO	681 (400–1471)	
EKG + ECHO	1143 (748–2293)	

Vysvětlivky: EKG – změny zjištěné elektrokardiograficky, ECHO – změny zjištěné echokardiograficky

(O'Grady, 2009). Summerfield et al. (2012) ve studii popisují vliv medikace pimobendanem na progresi preklinické dilatační kardiomyopatie. Primární konec studie byl ohraničen nástupem kongestivního selhání srdce nebo náhlým úhynem. Dobrmani medikovaní pimobendanem měli signifikantně delší dobu do primárního konce studie – 718 dní (441–1152) versus skupina bez pimobendanu – 441 dní (151–641). Také se signifikantně prodloužila průměrná doba přežití u skupiny psů medikovaných pimobendanem – 623 dní (491–1531) oproti skupině dostávající placebo – 466 dní (236–710). Závěr studie byl, že podávání pimobendanu dobrmanům s preklinickou dilatační kardiomyopatií prodlužuje dobu do výskytu klinických

příznaků a prodlužuje život. Terapie psů pimobendanem v preklinické fázi tohoto častého kardiovaskulárního onemocnění může vést ke zlepšení života.

Pomocí biomarkerů NT-proBNP a cTnI lze snadno, rychle a levně odhalit dobrmany v preklinickém stadiu onemocnění dilatační kardiomyopatií a doporučit je na vyšetření potvrzující diagnózu.

MVDr. Roman Kvapil

Veterinární klinika

Poděbradská, Praha 9

e-mail: kvapil@veterinapodebradska.cz

Literatura

1. Baisan RA, De Rosa A, Di Loria A, Vulpe V, Piantedosi D. Cardiac biomarkers in clinical practice of dog and cat – a review. *Human & Veterinary Medicine*. Open access. *International Journal of the Bioflux Society* 8:50–58, 2016.
2. Calvert CA, Chapman WL, Toal RL. Congestive cardiomyopathy in Doberman pinscher dogs. *J Am Vet Med Assoc* 181:598–602, 1982.
3. Calvert CA, Meurs K. Doberman pinscher occult cardiomyopathy. In: Bonagura JD, Kirk RW, editors. *Current Veterinary Therapy XIII*. Philadelphia: W. B. Saunders 2000.
4. Calvert CA, Brown J. Influence of antiarrhythmia therapy on survival times of 19 clinically healthy Doberman pinschers with dilated cardiomyopathy that experienced syncope, ventricular tachycardia, and sudden death (1985–1998). *J Am Anim Hosp Assoc* 40:24–28, 2004.
5. Dukes-McEwan J. Canine dilated cardiomyopathy. In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine*. 2nd edition, 2010:200–212.
6. Hershberger RE, Morales A. Dilated Cardiomyopathy Overview. *GeneReviews*[®]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1309/>, 2015.
7. Mausberg TB, Wess G, Simak J, Keller L, Drögemüller M, Drögemüller C, Webster MT, Stephenson H, Dukes-McEwan J, Leeb T. A locus on chromosome 5 is associated with dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *PLoS One* 6:e20042, 2011. doi: 10.1371/journal.pone.0020042. Epub 2011 May 20.
8. Meurs KM, Lahmers S, Keene BW, White SN, Oyama MA, Mauceli E, Lindblad-Toh K. A splice site mutation in a gene encoding for PDK4, a mitochondrial protein, is associated with the development of dilated cardiomyopathy in the Doberman pinscher. *Hum Genet* Aug 131:1319–25, 2012. doi: 10.1007/s00439-012-1158-2. Epub 2012 Mar 25.
9. Meurs KM, Fox PR, Norgard M, Spier AW, Lamb A, Koplitz SL, Baumwart RD. A prospective genetic evaluation of familial dilated cardiomyopathy in the Doberman pinscher. *J Vet Intern Med* 21:1016–20, 2007.
10. NC State Veterinary Hospital. Doberman Pinscher Dilated Cardiomyopathy. <http://www.ncstatevets.org/genetics/doberman-pinscherdcm/>
11. O'Grady MO, O'Sullivan ML, Minors SL, Horne R. Efficacy of benazepril hydrochloride to delay the progression of occult dilated cardiomyopathy in doberman pinschers. *J Vet Intern Med* 23:977–983, 2009.
12. Oyama MA, Sisson DD, Solter PF. Prospective screening for occult cardiomyopathy in dogs by measurement of plasma atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and cardiac troponin-I concentrations. *Am J Vet Res* 68:42–47, 2007.
13. Singletary GE, Morris NA, O'Sullivan ML, Gordon SG, Oyama MA. Prospective evaluation of NT-proBNP assay to detect occult dilated cardiomyopathy and predict survival in doberman pinschers. *J Vet Intern Med* 26:1330–1336, 2012.
14. Summerfield NJ, Boswood A, O'Grady MR, Gordon SG, Dukes-McEwan J, Oyama MA, Smith S, Patteson M, French AT, Culshaw GJ, Braz-Ruivo L, Estrada A, O'Sullivan ML, Loureiro J, Willis R, Watson P. Efficacy of pimobendan in the prevention of congestive heart failure or sudden death in doberman pinschers with preclinical dilated cardiomyopathy (The PROTECT Study). *J Vet Intern Med* 26:1337–1349, 2012.
15. Weber M, Hamm Ch. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart* 92:843–849, 2006. doi:10.1136/hrt.2005.071233
16. Wess G, Schulze A, Butz V, Simak J, Killich M, Keller LJ, Maeurer J, Hartmann K. Prevalence of dilated cardiomyopathy in doberman pinschers in various age groups. *J Vet Intern Med* 24:533–8, 2010.
17. Wess G, Simak J, Mahling M, Hartmann K. Cardiac troponin I in doberman pinschers with cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 24:843–849, 2010.