

Transthyretínová amyloidóza srdca

J. Murín

Súhrn

Transthyretínová (TTR) kardiálna amyloidóza je formou infiltratívnej kardiomyopatie, kde je extracelulárne depozícia nerozpustných transthyretínových fibríl amyloidu v myokarde. TTR kardiálna amyloidóza býva príčinou srdcového zlyhávania so zachovalou ejekčnou frakciou u starších osôb (≥ 65 rokov) a jej incidencia v populáciách stúpa. Je to progresívne a fatálne ochorenie, ktoré treba zavčasu diagnostikovať, ale hneď aj liečiť. Základom diagnostiky sú kardiálne zobrazovacie metódy (ECHO, EKG, MR), a pri podozrení na ochorenie diferencujeme chorých na prítomnosť AL amyloidózy, s ukladaním ľahkých reťazcov imunoglobulínu, ide o hematologické ochorenie, alebo ide o formu TTR kardiálnej amyloidózy. A práve túto formu dnes už vieme liečiť tafamidisom, kedy dochádza k redukcii symptómov i hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie, tiež k redukcii mortality. Čím skôr s liečbou začneme, tým lepšiu prognózu pacient bude mať.

Kľúčové slová

transthyretínová kardiálna amyloidóza – srdcové zlyhávanie – tafamidis

Summary

Transthyretin cardiac amyloidosis. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis is a form of infiltrative cardiomyopathy where extracellular deposition of insoluble transthyretin amyloid fibrils in myocardium is present. TTR cardiac amyloidosis is usually a cause of heart failure with preserved ejection fraction in elderly people (≥ 65 years) and its incidence in the population increases. It is a progressive and fatal disease that must be diagnosed as quickly as possible, but also treated immediately. Cardiac imaging methods (ECHO, EKG, MRI) are the basis of diagnosis, and when the presence of the disease is suspected, we differentiate patients for the presence of AL amyloidosis with the deposition of light chains of immunoglobulin and it is a hematological disease or it can be a form of TTR cardiac amyloidosis. Today we are already able to treat this form with tafamidis, which results in a reduction of symptoms and hospitalizations for heart failure, as well as reduction of mortality. The sooner we start the treatment, the better prognosis the patient will have.

Key words

transthyretin cardiac amyloidosis – heart failure – tafamidis

ÚVOD

Transthyretínová (TTR) kardiálna amyloidóza je jednou z foriem infiltratívnej kardiomyopatie (KMP), ktorá je zapríčinená extracelulárnou depozíciou nerozpustných transthyretínových fibríl amyloidu v myokarde [1]. Transthyretín (TTR) je plazmatický proteín, syntetizovaný v pečeni vo forme tetraméru, a jeho úlohou je transport thyroxínu a retinolu. Nestabilné zmeny u dvoch rôznych typov TTR amyloidózy (divoký alebo variantný) podporujú agregabilitu monomérov TTR, čím dochádza k tvorbe amyloidných fibríl.

Amyloidóza srdca je jednou z príčin vzniku srdcového zlyhávania (SZ) so zachovalou ejekčnou frakciou u starších (t. j. ≥ 65 rokov) a jej incidencia neustále stúpa v dôsledku starnutia populácie [2,3]. Amyloidóza srdca je progresívne a život ohrozujúce ochorenie, a preto je

ho treba zavčasu diagnostikovať – ale aj liečiť. Diagnostika sa zakladá na prítomnosti hypertrofie srdca (ktorá nie je podmienená hypertenziou či aortálnou stenózou) [4–6]. Liečbu uľahčuje skutočnosť, že máme dostupný už aj účinný farmakologický prostriedok. Článok chce prispieť k lepšej diagnostike amyloidovej KMP, ale tiež aj následnej liečbe.

EPIDEMIOLOGIA A KLINICKÉ PREJAVY

Viac ako 30 proteínov je schopných agregácie s tvorbou amyloidu, avšak len asi 9 proteínov sa akumuluje v myokarde, i tak mnohé formy týchto proteínov sú veľmi zriedkavé [7]. Viac ako 98 % prípadov kardiálnej amyloidózy predstavujú dve formy – AL amyloidóza (s ukladaním monoklonálnych ľahkých reťazcov imunoglobulínu) a forma transthyretínovej amyloidózy. AL amyloidóza je vlastne

hematologickým onkologickým ochorením plazmatických buniek, a v liečbe vyžaduje prítomnosť onko-hematológa (ochorenie obvykle postihuje viaceré orgány tela), a preto sa tejto forme ďalej nevenujeme. Postihuje srdce asi v 70 % prípadov ochorenia a medián prežívania od zistenia diagnózy býva dva roky. Ostatné postihnuté orgány sú obličky, pečeň, autonómna dysfunkcia, polyneuropatia a makroglosia [8]. Transthyretínová forma amyloidózy zahŕňa tzv. divoký typ ochorenia (asi 90 % prípadov) a hereditárny či variantný typ ochorenia (asi 10 % prípadov) [9].

Divoký typ TTR kardiálnej amyloidózy (v minulosti známy ako senilná amyloidóza) je zapríčinený poruchou štruktúry/funkcie TTR, ale nepoznáme zatiaľ dobre patomechanizmy tohto vývoja [1]. Zdá sa, že tento typ je najčastejšou formou amyloidózy. Postihuje

hlavne mužov vo veku ≥ 60 rokov a máva prejavy srdcového zlyhávania so zachovalou ejekčnou frakciou (SZ-ZEF) [10], t. j. dyspnoe pri námahe a neskôr v kľude, slabosť či únavu počas dňa – býva to často v klinickej praxi prisudzované vyššiemu veku. Niekedy sú prítomné i angínózne prejavy (bolesť na hrudníku), zapríčinené mikrovaskulárnou infiltráciou amyloidu (zapríčiňuje tak poruchu prietoku krvi v myokarde) [11,12].

Divoký typ TTR kardiálnej amyloidózy býva prítomný v proporcii asi v 13 % u starších (≥ 60 rokov) osôb so SZ-ZEF, ďalej u starších osôb, ktoré podstúpili náhradu aortálnej chlopne pre pokročilú aterosklerotickú aortálnu stenózu, tiež u osôb s bilaterálnym karpálnym syndrómom alebo u osôb so spinálnou lumbálnou stenózou [2,4,13,14].

Iným typom je hereditárna TTR kardiálna amyloidóza – autozomálne dominantné ochorenie, kde génové mutácie (> 120 typov a s rôznou geografickou heterogenitou) vyvolávajú zmeny v proteíne TTR [15]. Ich klinické prejavy varujú významne – od predominantne neurologického fenotypu až po predominantne kardiálny fenotyp (heterogenita prejavov závisí od miesta génovej mutácie, od geografickej polohy, kde postihnutý žije, od typu dedičnosti a od začiatku klinických prejavov) [16].

A jestvuje aj tzv. sporadický typ TTR kardiálnej amyloidózy, ktorý býva extrémne zriedkavý a ťažko sa diagnostikuje [17]. Podrobný opis prejavov ochorenia u jednotlivých typov mutácií patrí inde (do špeciálnej publikácie pre študujúcich túto problematiku – nakoľko ide o zriedkavé ochorenia, kde je ešte mnoho neznámeho) [18–20].

Včasná a správna identifikácia hereditárnej TTR kardiálnej amyloidózy je dôležitá pre odhad prognózy chorého, pre zahájenie liečby, pre skrining v rodinách a pre genetické poradenstvo. V prospektívnej multicentrickej francúzskej štúdií preukázal genetický skrining TTR génu, že až 5 % osôb (zaradených v štúdií bolo 298 osôb starších ako 60 rokov) s klinicky prítomnou hypertrofickou kardiomyopatiou malo prítomnú hereditárnu TTR kardiálnu amyloidózu (va-

riant mutácie Val122Ile) [21]. Iná štúdia (Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial) tiež preukázala vysokú prevalenciu variantu mutácie Val122Ile u starších Afroameričanov s ťažkou formou SZ [22]. Je vhodné pátrať i po asymptomatických nosičoch tejto génovej mutácie a liečbou zabrániť prechodu postihnutého do symptomatickej formy ochorenia [23].

DIAGNOSTIKA

Diagnostika býva často oneskorená, nakoľko ochorenie máva nešpecifické symptómy a tiež viaceré komorbidity – a práve to spôsobuje aj progresiu ochorenia. Istá štúdia (epidemiologicky orientovaná) odhalila, že 35 % pacientov malo najprv „inú diagnózu“ KV ochorenia:

- hypertenzívnu KMP (35% výskyt),
- hypertrofickú KMP (23,5% výskyt),
- ischemickú chorobu srdca (11,8% výskyt),
- SZ-ZEF (8,8% výskyt) alebo aortálnu stenózu (8,8% výskyt) [24].

Kritickou úlohou z hľadiska liečby pacientov sa teda stáva včasné rozpoznanie ochorenia (TTR kardiálnej amyloidózy), a potom liečba ochorenia čím skôr, pretože medián prežívania od stanovenia diagnózy u neliečených pacientov s TTR kardiálnou amyloidózou je približne 2,5 roka pri hereditárnej forme a 3,6 roka u pacientov s TTR kardiálnou amyloidózou divokého typu [25].

Klinicky sa TTR kardiálna amyloidóza divokého typu prejavuje typicky vo vyššom veku (> 60 rokov), väčšinou u mužov, avšak súčasné poznatky ukazujú, že k manifestácii ochorenia môže dôjsť už v piatej dekáde života a postihnuté môžu byť aj ženy [24].

Zhrubnutá stena ľavej komory (≥ 12 mm) pri nedilatovanej komore je charakteristickým nálezom pri TTR kardiálnej amyloidóze a musí viesť k ďalším cieľným vyšetreniam, hlavne ak je prítomná u starších pacientov so srdcovým zlyháváním so zachovalou ejekčnou frakciou, s hypertrofickou kardiomyopatiou, so závažnou aortálnou stenózou u pacientov podstupujúcich TAVI (transaortálna vaskulárna intervencia) [9].

Teda TTR kardiálna amyloidóza je pravdepodobne prítomná u chorých s hypertrofiou ľavej komory, pričom hlavne vtedy, ak sa hypertrofia vyskytuje u pacientov ≥ 60 rokov v kombinácii s viac ako jedným ďalším nálezom [26]:

- osoba (obvykle muž),
- osoba s rodinnou anamnézou progresívnej neuropatie alebo so SZ vo včasnom veku (50–60-rokov),
- osoba so SZ-ZEF pri absencii hypertenzie,
- osoba s bilaterálnym syndrómom karpálneho tunela,
- osoba s lumbálnou spinálnou stenózou,
- osoba s novodiagnostikovanou hypertrofickou KMP vo veku ≥ 60 rokov,
- osoba s aortálnou chlopňovou stenózou (s nízkym prietokom krvi),
- osoba s angínóznymi prejavmi (ale s normálnym koronarogramom),
- osoba s opakovanými epizódami embolických cievnych mozgových príhod,
- osoba s potrebou implantácie pacemakeru (pre pokročilý atrioventrikulárny blok alebo pre symptomatickú bradykardiu),
- osoba s prejavmi pravokomorového SZ,
- osoba s ťažko liečiteľnými pleurálnymi výpotkami,
- osoba so známkami periférnej neuropatie
- a osoba s ortostatickou hypotenziou.

Aj iné nálezy našepkávajú o prítomnosti TTR kardiálnej amyloidózy [26]: EKG vyšetrenie (nízka QRS voltáž či podozrenie na prekonaný infarkt myokardu, prítomnosť atrioventrikulárnej blokády či predsieňovej fibrilácie), echokardiografické (ECHO) nálezy (pravokomorová hypertrofia, biatriálna dilatácia, ale s normálnou veľkosťou komôr, zhrubnutie atriálneho septa a chlopni, perikardiálny výpotok), pri klinickom vyšetrení býva intolerancia voči štandardným liekom (ACE inhibítorom, sartanom, betablokátorom, kalciovým blokátorom, digitalisu) a býva i symptomatická hypotenzia či úprava tlaku u predtým hypertenzných pacien-

tov. Obvykle býva zvýšená hodnota NT-proBNP v sére (2 500–6 000 pg/ml, niekedy však nie) [26]. Ejekčná frakcia ľavej komory klesá pri progresii ochorenia, t. j. SZ-ZEF sa mení na SZ-REF (SZ s redukovanou ejekčnou frakciou) [26]. Vývojom technológií u echokardiografie sa do popredia v diagnostike kardiálnej amyloidózy dostáva tzv. longitudinálny strain (tzv. určenie relatívneho apikálneho indexu, ktoré odliší iné príčiny hypertrofie ľavej komory) [27,28].

Kardiálna magnetická rezonancia vie priniesť užitočné informácie o vlastnostiach myokardu. Osobitne pomáha pri diagnostike vyšetrenia gadolínium (tzv. late gadolinium enhancement) [29].

Podľa nedávno publikovaného odborného stanoviska pracovnej skupiny Európskej kardiologickej spoločnosti pre ochorenia myokardu a perikardu [9], ak má špecialista podozrenie na amyloidózu srdca, je potrebné včasné definitívne stanovenie diagnózy, pretože prognóza pacienta je závislá od včasného zahájenia zodpovedajúcej terapie. Keďže väčšina prípadov amyloidózy srdca je AL alebo TTR kardiálna amyloidóza, tak autori odporúčajú diagnostický algoritmus založený na identifikácii týchto dvoch podtypov, a to vyšetrením pomeru ľahkých reťazcov kappa/lambda v sére (abnormálny je pomer < 0,26 alebo > 1,65), imunofixáciou proteínov v sére (abnormálna je prítomnosť monoklonálnych proteínov) a imunofixáciou bielkovín v moči (abnormálna je prítomnosť monoklonálnych proteínov) pre stanovenie diagnózy, alebo vylúčenie AL amyloidózy a následného vyšetrenia pomocou ^{99m}Tc-PYP, DPD alebo HMDP scintigrafie [9].

Scintigrafia s planárnym alebo SPECT zobrazením pomocou technécium značených radiofarmák ^{99m}Tc-PYP, DPD alebo HMDP má 100% špecificitu pre TTR kardiálnu amyloidózu.

MR srdca má senzitivitu 85 % a špecificitu 92 %. Hereditárna forma TTR kardiálnej amyloidózy by mala byť potvrdená genetickým vyšetrením TTR génu.

Endomyokardiálna biopsia predstavuje zlatý štandard pre stanovenie dia-

gnózy TTR kardiálnej amyloidózy so skoro 100% senzitivitou a špecificitou, ak sú vzorky odobrané z viac ako 4 segmentov a testované Kongo červeňou. Avšak v prípade pozitívneho výsledku scintigrafie so SPECT, stupeň 2 a 3, podľa Perugini et al, endomyokardiálna biopsia nie je potrebná [29,30].

LIEČBA TRANSTHYRETÍNOVEJ KARDIÁLNEJ AMYLOIDÓZY

Stratégiu liečebného prístupu delíme na prístup k liečbe KV komplikácií a na prístup k liečbe základného (t. j. ovplyvniť amyloid) chorobného procesu.

Manažment komplikácií

U ochorenia býva prítomná jednak intersticiálna depozícia amyloidu, ale aj vznik subendokardiálnej fibrózy, ktoré prostredníctvom ischemie vyvolávajú morfológické i funkčné abnormality [26]. Práve amyloidná infiltrácia (nie myocytová hypertrofia) spôsobuje zhrubnutie ventrikulárnych stien, pričom dutiny komôr sú buď normálnej, či zmenšenej veľkosti, a preto je prítomná porucha diastolického plnenia v dôsledku hlavne redukcie kontraktility komôr. Pridáva sa tu často i predsieňová dysfunkcia (pre depozity amyloidu), podporujúca poruchu plnenia komôr krvou. Preto býva redukovaný vývrhový objem srdca a zvýšené sú intrakardiálne tlaky.

Kardiálna amyloidóza má v iniciálnej fáze ochorenia klinický fenotyp SZ-ZEF [31]. Mnohé používané liečivá (patríace k základným liekom u SZ) majú nežiaduce účinky: ACE inhibítory a sartany často provokujú hypotenziu (asi v dôsledku autonómnej nervovej dysfunkcie); betablokátoory redukujú veľkosť srdcového výdaja (redukciou srdcovej frekvencie a negatívne inotropným vplyvom) a prispievajú k výraznej hypotenzii; kalciové blokátoory a digitalis sa viažu ireverzibilne na fibrily amyloidu – kde môžu vyvolať nežiaduce účinky [32,33]. Diuretiká (kľúčkové i mineralokortikoidné receptorové antagonisy) sú užitočné a snažíme sa ich liečbou zabezpečiť eurolémiu (nie dehydratáciu, nie hypotenziu s prerenálnou azotémiou) [33].

Častejšie u ochorenia býva nekontrolovateľný pleurálny výpotok [35].

Predsieňová fibrilácia, ktorá veľmi často doprevádza kardiálnu amyloidózu, môže zhoršiť prítomné SZ, a treba preto posilniť i liečbu SZ. Upraviť arytmiu (verziou na sínusový rytmus či skludnením ventrikulárnej frekvencie) je dôležité, títo pacienti majú fixné hodnoty vývrhového objemu ľavej komory a minútový výdaj srdca významne závisí hlavne od srdcovej frekvencie. Ale antiarytmická liečba (betablokátoor, kalciový blokátoor) nie je vždy úspešná. Katéetrová ablácia nie je efektívna pre vysokú recidívu arytmie [36]. Ďalšou komplikáciou predsieňovej fibrilácie býva sprievodné zvýšenie ľavokomorového pľúcneho tlaku, kontraktilná predsieňová dysfunkcia (pre infiltráciu predsieň amyloidom) a zvýšený výskyt kardioembolických cievnych mozgových príhod [37]. Antikoagulačná liečba je tu preto nutnosťou.

Mnohí pacienti s kardiálnou amyloidózou majú vysoké riziko poškodenia vodivého elektrického systému srdca, a potrebujú liečbu pomocou implantácie pacemakeru – pre symptomatický atrioventrikulárny blok alebo vážnejšiu bradykardiu. Táto liečba odstráni symptómy dysrytmie, ale nemá vplyv na prognózu ochorenia a na prežívanie [38,39].

Náhla srdcová smrť je veľkým problémom u pacientov s kardiálnou amyloidózou, a zodpovedá asi za 1/4 celkovej mortality [40]. Implantácia ICD (defibrilátora) sa indikuje u vysoko rizikových pacientov, ale účinnosť liečby je tu redukovaná, pretože hlavnou príčinou náhlej smrti býva obvykle elektromechanická disociácia [40–42].

Liečba ovplyvňujúca vlastné ochorenie

Ide o 4 možné prístupy:

1. Orgánová transplantácia

Transplantácia pečene, ktorá odstráni z tela cirkulujúci TTR proteín, sa pokladala za užitočný prístup k liečbe [43], ale skúsenosti (nevelké) to nepotvrdili [44]. Transplantácia pečene a/alebo srdca

môže byť zvažovaná jedine u pacientov s hereditárnou formou TTR kardiálnej amyloidózy v terminálnych štádiách ochorenia [29].

2. Transthyretínový génový blokátor (gene silencer)

a) siRNA (patisiran)

Je to nové liečivo (small interfering RNA lipid nanoparticle), otestované v štúdiu APOLLO (fáza III, randomizovaná štúdia, trvajúca 18 mesiacov, patisiran 0,3 mg/kg i.v. každé 3 týždne, 225 pacientov, aj placebové rameno), kde liečivo preukázalo zlepšenie kvality života, zlepšenie skóre neuropatie a redukovalo progresiu hereditárnej transthyretínovej amyloidózy [45], pričom liečba bola i bezpečná. V podskupine kardiálne postihnutých došlo liečbou k poklesu koncentrácie NT-proBNP v sére a zlepšila sa štruktúra ľavej komory (jej geometria s poklesom intenzity hypertrofiie) oproti placebovému ramenu liečby [46,47].

b) antisense oligonukleotidy (inotersen)

Liečivo interferuje so syntézou TTR v hepatocytoch a štúdia NEURO-TTR (fáza III, randomizácia pacientov s hereditárnou TTR amyloidózou, 66-týždňové trvanie liečby, inotersen sa podával v 300mg dávke s.c. raz týždenne, zaradených bolo 172 pacientov s prítomnou kardiomyopatiou) preukázala zlepšenie klinických prejavov ochorenia, ako aj neurologické klinické skóre u postihnutých. Medzi nežiaducimi účinkami bola glomerulonefritída (3% výskyt) a závažná trombocytopenia (tiež 3% výskyt), takže liečených treba kontrolovať počas liečby [48].

3. Transthyretínový tetramérový stabilizátor

a) tafamidis

Tafamidis sa dokáže naviazať na tyroxínové väzobné miesto TTR tetraméru, čím inhibuje disociáciu tetraméru na monoméry – a to bráni tvorbe amyloidu [49].

Primárnym cieľom registračnej štúdie ATTR-ACT [30] bolo hodnotenie celkovej mortality a hospitalizácií z KV príčin u pacientov liečených tafamidisom

vs. placebo. V primárnej analýze, celková mortalita a hospitalizácie z KV príčin boli nižšie u 264 pacientov liečených tafamidisom ako u 177 pacientov liečených placebo (p < 0,001). Liečba tafamidisom viedla k redukcii celkovej mortality o 30 % vs. placebo (78/264 [29,5 %] vs. 76/177 [42,9 %]; relatívne riziko 0,70; 95% CI 0,51–0,96) a k 32% redukcii počtu hospitalizácií z KV príčin vs. placebo s relatívnou mierou rizika 0,68 (0,48/rok vs. 0,70/rok; 95% CI 0,56–0,81). Po 30 mesiacoch liečby tafamidisom došlo k nižšiemu poklesu vzdialenosti v 6-minútovom teste chôdze (p < 0,001), a aj k nižšiemu poklesu v KCCQ-OS skóre v Kansasskom dotazníku (p < 0,001) v porovnaní s placebo.

Incidencia a typy nežiaducich účinkov boli porovnateľné vo všetkých ramedách liečby [30].

Podľa odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti pre diagnostiku a liečbu akútneho a chronického zlyhávania srdca z roku 2021 je tafamidis liekom voľby u pacientov s hereditárnou formou TTR kardiálnej amyloidózy srdca a TTR kardiálnej amyloidózy srdca divokého typu, v NYHA triedach I a II, kde zabezpečuje redukcii symptómov, hospitalizácií aj mortality (odporúčanie triedy I, úroveň dôkazov B) [29].

POSOLSTVO

Transthyretínová amyloidová kardiomyopatia je fatálne ochorenie charakterizované akumuláciou amyloidových fibril v extracelulárnom priestore myokardu. Jeho včasná diagnostika a následná liečba sú potrebné pre zlepšenie prognózy týchto pacientov. Vyšetrenia pomocou kardiálnych zobrazovacích metód (ECHO, EKG, MR) sú základom pre podozrenie na prítomnosť amyloidózy srdca. Vek > 65 rokov a prítomnosť SZ spolu s hrúbkou steny LK >12 mm pri ECHO vyšetrení sú hlavné kritériá pre podozrenie na amyloidózu srdca. Keďže väčšina prípadov amyloidózy srdca je AL alebo TTR kardiálna amyloidóza, tak diagnostický algoritmus je založený na identifikácii týchto dvoch podtypov, a to vyšetrením pomeru ľahkých reťaz-

cov kappa/lambda v sére, imunofixáciou proteínov v sére a imunofixáciou bielkovín v moči pre stanovenie diagnózy, alebo vylúčenie AL amyloidózy a následného vyšetrenia pomocou kostnej scintigrafie. TTR kardiálna amyloidóza môže byť diagnostikovaná aj bez potreby vykonania endomyokardiálnej biopsie po vylúčení AL amyloidózy vyšetrením voľných ľahkých reťazcov, pokiaľ scintigrafia pomocou ^{99m}Tc-PYP, DPD alebo HMDP dokáže stupeň 2 alebo 3 vychytávania rádiofarmaka v myokarde podľa Perugini et al [30]. Tafamidis je liekom voľby u pacientov s TTR kardiálnou amyloidózou srdca a za prítomnosti funkčnej triedy NYHA I a II, pričom spoľahlivo zabezpečí redukcii symptómov, hospitalizácií a aj redukcii mortality [29]. Otvárajú sa aj cesty pre vývoj ďalších liečiv a tiež sa zlepšuje včasná diagnostika ochorenia, osobitne u starších so SZ-ZEF. Pomožeme týmto chorým aj u nás?

Literatúra

1. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2012; 126(10): 1286–1300. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078915.
2. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015; 36(38): 2585–2594. doi: 10.1093/eurheartj/ehv338.
3. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2014; 2(2): 113–122. doi: 10.1016/j.jchf.2013.11.004.
4. Castano A, Narotsky DL, Hamid N et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017; 38(38): 2879–2887. doi: 10.1093/eurheartj/ehx350.
5. Galat A, Guellich A, Bodez D et al. Aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis: the chicken or the egg? *Eur Heart J* 2016; 37(47): 3525–3531. doi: 10.1093/eurheartj/ehw033.
6. Damy T, Jaccard A, Guellich A et al. Identification of prognostic markers in transthyretin and AL cardiac amyloidosis. *Amyloid* 2016; 23(3): 194–202. doi: 10.1080/13506129.2016.1221815.
7. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendation by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid* 2018; 25(4): 215–219. doi: 10.1080/13506129.2018.1549825.

8. Palladini G, Russo P, Bosoni T et al. Identification of amyloidogenic light chains requires the combination of serum – free light chain assay with immunofixation of serum and urine. *Clin Chem* 2009; 55(3): 499–504. doi: 10.1373/clinchem.2008.117143.
9. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2021; 42(16): 1554–1568. doi: 10.1093/eurheartj/ehab072.
10. Connors LH, Sam F, Skinner M et al. Heart failure resulting from age-related cardiac amyloid disease associated with wild-type transthyretin: a prospective, observational cohort study. *Circulation* 2016; 133(3): 282–290. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018852.
11. Neben-Wittich MA, Wittich CM, Mueller PS et al. Obstructive intramural coronary amyloidosis and myocardial ischemia are common in primary amyloidosis. *Am J Med* 2005; 118(11): 1287–1298. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.06.017.
12. Al Suwaidi J, Velianou JL, Gertz MA et al. Systemic amyloidosis presenting with angina pectoris. *Ann Intern Med* 1999; 131(11): 838–841. doi: 10.7326/0003-4819-131-11-199912070-00007.
13. Nakagawa M, Sekijima Y, Yazaki M. Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ARRTwt) amyloidosis. *Amyloid* 2016; 23(1): 58–63. doi: 10.3109/13506129.2015.1135792.
14. Westermark P, Westermark GT, Suhr OB et al. Transthyretin-derived amyloidosis: probably a common cause of lumbar spinal stenosis. *Ups J Med Sci* 2014; 119(3): 223–228. doi: 10.3109/03009734.2014.895786.
15. Ando Y, Coelho T, Berk JL et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 31. doi: 10.1186/1750-1172-8-31.
16. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J* 2013; 34(7): 520–528. doi: 10.1093/eurheartj/ehs123.
17. Yamamoto H, Hashimoto T, Kawamura S et al. Hereditary cardiac amyloidosis associated with Pro24Ser transthyretin mutation: a case report. *J Med Case Reports* 2018; 12(1): 370–379. doi: 10.1186/s13256-018-1931-5.
18. Jacobson DR, Alexander AA, Tagoe C et al. Prevalence of the amyloidogenic transthyretin (TTR) V122I allele in 14 333 African-Americans. *Amyloid* 2015; 22(3): 171–174. doi: 10.3109/13506129.2015.1051219.
19. Reilly MM, Staunton H, Harding AE. Familial amyloid polyneuropathy (TTR ala 60) in north west Ireland: a clinical, genetic, and epidemiological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59(1): 45–49. doi: 10.1136/jnnp.59.1.45.
20. Sattianayagam PT, Hahn AF, Whelan CJ et al. Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant. *Eur Heart J* 2012; 33(9): 1120–1127. doi: 10.1093/eurheartj/ehr383.
21. Damy T, Costes B, Hagege AA et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J* 2016; 37(23): 1826–1834. doi: 10.1093/eurheartj/ehv583.
22. Buxbaum J, Jacobson DR, Tagoe C et al. Transthyretin V122I in African Americans with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(8): 1724–1725. doi: 10.1016/j.jacc.2006.01.042.
23. Conceicao I, Damy T, Romero M et al. Early diagnosis of ATTR amyloidosis through targeted follow-up of identified carriers of TTR gene mutations. *Amyloid* 2019; 26(1): 3–9. doi: 10.1080/13506129.2018.1556156.
24. Gonzalez-Lopez E, Gagliardi C, Dominguez F et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J* 2017; 38(24): 1895–1904. doi: 10.1093/eurheartj/ehx043.
25. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379(11): 1007–1016. doi: 10.1056/NEJMoa1805689.
26. H Yamamoto, T Yokochi. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC Heart Fail* 2019; 6(6): 1128–1139. doi: 10.1002/ehf2.12518.
27. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan 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* 2012; 98(19): 1442–1448. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302353.
28. 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* 2013; 6(6): 1066–1072. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000683.
29. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42(36): 3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
30. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using ^{99m}Tc-3,3-diphosphono-1,2 propano-dicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(6): 1076–1084. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.073.
31. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation* 2005; 112(13): 2047–2060. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.489187.
32. Pollak A, Falk RH. Left ventricular systolic dysfunction precipitated by verapamil in cardiac amyloidosis. *Chest* 1993; 104(2): 618–620. doi: 10.1378/chest.104.2.618.
33. Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. *Circulation* 1981; 63(6): 1285–1288. doi: 10.1161/01.cir.63.6.1285.
34. Vaduganathan M, Mentz RJ, Greene SJ et al. Combination decongestion therapy in hospitalized heart failure: loop diuretics, mineralocorticoid receptor antagonists and vasopressin antagonists. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015; 13(7): 799–809. doi: 10.1586/14779072.2015.1053872.
35. Berk JL, Keane J, Seldin DC et al. Persistent pleural effusions in primary systemic amyloidosis: etiology and prognosis. *Chest* 2003; 124(3): 969–977. doi: 10.1378/chest.124.3.969.
36. Tan NY, Mohsin Y, Hodge DO et al. Catheter ablation for atrial arrhythmias in patients with cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016; 27(10): 1167–1173. doi: 10.1111/jce.13046.
37. Feng D, Edwards WD, Oh JK et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation* 2007; 116(21): 2420–2426. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.697763.
38. Algalarrondo V, Dinanian S, Juin C et al. Prophylactic pacemaker implantation in familial amyloid polyneuropathy. *Heart Rhythm* 2012; 9(7): 1069–1075. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.02.033.
39. Milner J, Teixeira RN, Marinho AV et al. Pacemaker implantation in familial amyloid polyneuropathy: when and for whom? *J Interv Card Electrophysiol* 2019; 55(2): 207–211. doi: 10.1007/s10840-019-00517-y.
40. Kirsten AV, Dengler TJ, Hegenbart U et al. Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk for sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2008; 5(2): 235–240. doi: 10.1016/j.hrthm.2007.10.016.
41. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of Sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015; 36(41): 2793–2867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316.
42. Lin G, Dispenzieri A, Kyle R et al. Implantable cardioverter defibrillators in patients with cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013; 24(7): 793–798. doi: 10.1111/jce.12123.
43. Holmgren G, Steen L, Ekstedt J et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clin Genet* 1991; 40(3): 242–246. doi: 10.1111/j.1399-0004.1991.tb03085.x.
44. Olofsson BO, Backman C, Karp K et al. Progression of cardiomyopathy after liver transplantation in patients with familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. *Transplantation* 2002; 73(5): 745–751. doi: 10.1097/00007890-200203150-00015.
45. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for heredi-

tary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018; 379(1): 11–21. doi: 10.1056/NEJMoa1716153.

46. Minamisawa M, Claggett B, Adams D et al. Association of patisiran, an RNA interference therapeutic, with regional left ventricular myocardial strain in hereditary transthyretin amyloidosis: the APO-LLO study. *JAMA Cardiol* 2019; 4(5): 466–472. doi: 10.1001/jamacardio.2019.0849.

47. Solomon SD, Adams D, Kristen A et al. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Circulation*

2019; 139(4): 431–443. doi: 10.1161/CIRCULATION.AHA.118.035831.

48. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018; 379(1): 22–31. doi: 10.1056/NEJMoa1716793.

49. Bulawa CE, Connelly S, Devit Mr et al. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(24): 9629–9634. doi: 10.1073/pnas.1121005109.

Autor článku nedeklaroval konflikt záujmov s výnimkou nasledujúcich skutočností: participácia na klinických štúdiách spoločností Sanofi, CSL Behring Slovakia s.r.o., prednášajúci/konzultant pre spoločnosť Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk Slovakia s.r.o., AstraZeneca Slovensko a BAYER spol. s.r.o.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

I. interná klinika LF UK a UN Bratislava
jan.murin@gmail.com