

ŠIRDIES AMILOIDOZĖ: TIPAI, EPIDEMIOLOGIJA, ETIOPATOGENEZĖ, LIGOS EIGA IR IŠTYRIMAS. PAPILDOMI DIAGNOSTINIAI TYRIMAI, JŲ YPATUMAI IR PROGNOZĖ

Algirdas Rėkus¹, Rugilė Rėkutė¹, Edmantas Rėkus²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakultetas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Slaugos fakultetas

Raktažodžiai: širdies amiloidozė, paveldima amiloidozė, su transtiretinu susijusi, transtiretino amiloidozė, paveldima transtiretino amiloidozė, šeiminė transtiretino širdies amiloidozė.

Santrauka

Širdis, kaip ir bet kuris kūno organas, yra jautrus amiloido kaupimuisi. Nors amiloidozę gali sukelti daugiau nei 30 baltymų rūšių, kliniškai reikšmingos dvi rūšys: lengvųjų grandžių ir transtiretino amiloidozė. Amiloidinė kardiomiopatija paprastai yra pagrindinis ligos baigtį lemiantis veiksnys, o diagnozuoti širdinę amiloidozę dažnai nepakanka įrodymų dėl nespecifinių simptomų ir požymių subklinikinėje stadijoje. Širdies amiloidozės diagnozė dažniausiai patvirtinama atliekant endomiokardo biopsiją, tačiau invazinis būdas susijęs su didesne komplikacijų rizika, todėl ne visada gali būti taikomas klinikinėje praktikoje. Neseniai atsiradus novatoriškiems širdies amiloidozės įvertinimo metodams, neinvaziniai metodai tampa vis svarbesni, ypač siekiant nustatyti ankstyvą diagnozę, tipą, prognozę ir gydymą. Šia literatūros apžvalga siekiama įvertinti naujausius neinvazinius metodus širdies amiloidozei nustatyti, daugiausia dėmesio skiriant ligos eigai ir radiologinei diagnostikai.

Įvadas

Nors yra žinoma daugiau kaip 30 amiloidus formuojančių baltymų, daugelis jų yra reti, o kai kurie neturi įtakos širdžiai. Trys dažniausiai pasitaikantys amiloidozės tipai, siejami su pirmtakų baltymais, yra lengvųjų grandžių (AL), mutantinis (ATTRm) ir laukinis (ATTRwt). Širdies pažeidimų dažnis priklauso nuo amiloidozės tipo, o AL amiloidozė yra dažniausia. Amiloidozei būdinga amiloidinių fibrilių agregacija ir kaupimasis įvairiuose organuose. Šis kaupimasis ir toksinis pirmtakų baltymų poveikis sukelia progresuojančią organų disfunkciją. Amiloido sankaupos gali būti sutelktos

į vieną arba apimti kelis organus. Organų, paveiktų amiloido kaupimosi, klinikiniai simptomai, prognozė ir valdymas gali skirtis priklausomai nuo baltymo pirmtakų tipo bei jo kaupimosi vietos. Širdies amiloidozė gali sukelti progresuojančią ir invazinę kardiomiopatiją. Širdies amiloidozę sunku diagnozuoti, ji dažnai painiojama su hipertenzine ar hipertrofinė širdies liga. Širdies amiloidozė, be ribojančios kardiomiopatijos, gali sukelti širdies laidumo sutrikimą ir išeminę širdies ligą. Galimas amiloido kaupimasis sinusiniame mazge ir laidumo sistemoje gali sukelti prieširdžių aritmiją ir prieširdžių virpėjimą. Amiloido kaupimasis vainikinėse arterijose gali sukelti vainikinių arterijų ligą ir ūminį koronarinį sindromą. Angiografiškai diferencijuoti amiloidų sankaupas vainikinėse arterijose nuo aterosklerozinės širdies ligos gali būti labai sunku ar kone neįmanoma. Ilgą laiką širdies amiloidozė buvo laikoma reta liga, tačiau dabar suprantama, kad ji gali būti užmaskuota daugeliu širdies nepakankamumo atvejų ir pasitaikyti ne taip retai, kaip manoma.

Tyrimo tikslas – įvertinti naujausius neinvazinius širdies amiloidozės nustatymo metodus, daugiausia dėmesio skiriant ligos eigai ir radiodiagnostikai.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta 1995-2020 m. laikotarpio duomenų paieška elektroninėse mokslo duomenų bazėse PubMed ir Embase. Paieškos žodžiai: *cardiac amyloidosis*, *hereditary amyloidosis*, *thansthyretin related*, *transthyretin amyloidosis*, *hereditary transthyretin amyloidosis*, *familial transthyretin cardiac amyloidosis*. Buvo atrinkti 42 literatūros šaltiniai. Atlikta šių šaltinių apžvalga ir analizė.

Tyrimo rezultatai ir jų aptarimas

Dažniausi širdies amiloidozės tipai

Lengvųjų grandžių amiloidozė. AL amiloidozė, dar žinoma kaip pirminė sisteminė amiloidozė, yra labiausiai paplitusi amiloidozės rūšis, sudaranti maždaug 80 proc.

visų amiloidozės atvejų [1]. AL amiloidas paprastai sukelia sisteminį amiloido kaupimąsi organizme. Maždaug 50 proc. pacientų patiria įvairią širdies kliniką, o mažiausiai 25 proc. pacientų išsivysto stazinis širdies nepakankamumas. Širdies pažeidimai dažni sergant AL amiloidoze, o dviem trečdaliams pacientų nustatomi nenormalūs echokardiografijos duomenys [2]. Ankstyva diagnozė yra svarbi, nes AL amiloidozei būdingas greitas progresavimas, o negydytiems pacientams paprastai pasireiškia gyvybei pavojingi simptomai ir požymiai. Dauguma šių pacientų miršta dėl širdies nepakankamumo ar aritmijos.

Patekusių į širdį lengvosios grandys sukelia jos disfunkciją dėl kelių pagrindinių mechanizmų. Vienas yra fiziškas miokardo pažeidimas amiloido baltymais. Intersticinio amiloido kaupimasis aplink atskiras miokardo ląsteles sunaikina širdies struktūrą ir neleidžia normaliai raumeniui susitraukti. Kitas – toksiško mechanizmas, susijęs su tiesioginiu kardiomiocitų cirkuliuojančių lengvųjų grandžių poveikiu. Šis procesas sukelia oksidacinį ląstelių stresą.

Sergant AL amiloidoze, monokloniniai plazmocitai gamina nenormalius imunoglobulinus, kurie dėl neteisingo baltymo gaminimo tampa netirpūs serume, o vėliau kaupiasi audiniuose. AL amiloidozė paprastai veikia širdį ir inkstus, tačiau dažnai pasitaiko ir kitų organų pažeidimų [3]. Miokardo amiloido sankaupos sukelia kardiomiocitų nekrozę ir intersticinę fibrozę [4]. AL amiloido infiltratai randami abiejuose skilveliuose, prieširdžiuose, vožtuvuose ir kraujagyslėse [5]. Susijusios ligos yra išsėtinė mieloma, pirminė makrogamaglobulinemija arba mažesnės svarbos monokloninė imunoglobulinemija. Širdies pažeidimas yra svarbiausias prognostinis veiksnys. Liga paprastai prasideda 60 gyvenimo metais ir yra būdinga tiek vyrams, tiek moterims. Širdies AL amiloidozė yra agresyvesnis ligos fenotipas [3,6].

Transtiretino amiloidozė. ATTR amiloidozę daugiausia sukelia transtiretino molekulės kaupimasis organuose. Transtiretinas yra kepenyse gaminamas baltymas, formuojantis homotetramerinį kompleksą, pernešantį tiroksiną ir retinolį rišančius baltymus, galintis sudaryti amiloido fibriles. ATTR yra stabilūs kraujyje, kai jie formuoja tetramerusus, tačiau dėl genetinių mutacijų ar senėjimo ATTR tampa nestabilūs, susidaro klaidingai sulenkinti monomerai, kurie kaupdamiesi širdyje suformuoja amiloidinius pluoštus. Atsižvelgiant į geno mutacijos buvimą ar nebuvimą, ATTR skirstomas į du tipus: genominiis arba mutantinis (ATTRm) ir laukinio tipo (ATTRwt). ATTRwt (anksčiau vadinta senatvine) daugiausia veikia vyrų populiaciją. Naujausi tyrimai rodo, kad ATTRwt gali sukelti širdies nepakankamumą iki 10 proc. pagyvenusių pacientų [7]. Širdies pažeidimas esant ATTR dažniausiai susijęs su palankesne prognoze, nei AL amiloidozė [8]. Širdies pažeidimo dažnis, sunkumas ir tipas daugiausia susiję su

specifine ATTR mutacija, kaupimosi organe vieta ir daugeliu kitų genetinių bei aplinkos veiksnių. Nors ATTR mutacija vyksta nuo gimimo, baltymai normaliai funkcionuoja paprastai iki 30–60 metų amžiaus.

Epidemiologija. Pacientai, sergantys AL, paprastai būna vyresni nei 40 metų, o sergantieji ATTRwt, dažniausiai vyresni nei 60 metų. ATTRm gali pasireikšti bet kuriame amžiuje nuo 30 iki 70 metų. Pacientams, sergantiems AL, dažniausiai būna kitų organų pažeidimo simptomų ir požymių. Dažniausi simptomai yra nefrozinis sindromas, hepatomegalija, periferinė neuropatija, makroglosija, purpura ir polinkis į kraujavimą. Klinikinis ATTRwt fenotipas priklauso nuo genetinės mutacijos vietos. ATTRwt sergantys pacientai, kuriems išsivysto širdies nepakankamumas, paprastai būna vyresni nei sergantys AL ir jiems labiau tikėtina kairiojo skilvelio hipertrofija. ATTRwt paprastai veikia vyresnio amžiaus vyrus ir pasireiškia kaip vėlyva hipertrofinė ribojanti kardiomiopatija. ATTRm variantas, kurį sukelia viena iš daugelio skirtingų TTR geno taškų mutacijų, gali pasireikšti kaip polineuropatija, kardiomiopatija arba mišrus fenotipas. ATTRwt varianto diferenciacijai nuo ATTRm varianto atliekami TTR geno mutacijos tyrimai.

Etiopatofiziologija. Nors nustatoma daug amiloidozės rūšių, beveik visus klinikinius širdies amiloidozės atvejus (> 95 proc.) sukelia ATTR arba AL. ATTR atsiranda dėl transtiretino, kepenyse susintetinto baltymo, cirkuliuojančio kaip stabilus tetrameras. Abiejuose ATTR tipuose TTR baltymai disocijuojasi į monomerus ir oligomerus, formuodami amiloidinius pluoštus. Laukinio tipo (nepaveldima) ATTRwt atsiranda, kai organizme nenustatoma amiloidozei būdingų genetinių sekų, tačiau TTR kaupiasi organuose; šio kaupimosi mechanizmas nėra žinomas. ATTRwt dažnis didėja su amžiumi beveik visiems paveiktiems pacientams, vyresniems nei 60 metų [9]. Paveldimą ATTRm sukelia genetinė mutacija, lemianti TTR tetramerinės struktūros nestabilumą. Yra daugiau nei 120 nustatytų amiloidogeninių TTR mutacijų. Nors ATTRm reta liga, tačiau kai kurie genetiniai variantai yra endeminiai tam tikruose geografiniuose regionuose ar etninėse grupėse. AL arba pirminė sisteminė amiloidozė atsiranda dėl imunoglobulino lengvųjų grandžių kaupimosi, esant plazminių ląstelių diskrazijai. AL amiloidozė pasireiškia maždaug 1 iš 100 000 žmonių. Kitos amiloidozės rūšys, retai sukeliančios amiloidinę kardiomiopatiją, yra amiloido A serumo amiloidozė (AA), apolipoproteino A-1 (ApoA-1) amiloidozė ir kitos.

Klinika. Variabilūs amiloidozės fenotipai ir paprastai nespecifiniai klinikiniai požymiai sunkina diagnostiką ir prisideda prie diagnostikos vėlavimo. AL poveikis priklauso nuo kaupimosi organuose, tačiau širdies sutrikimus dažnai sukelia dešiniojo širdies nepakankamumo simptomai. Dėl

amiloidinių fibrilių įsiskverbimo ir sutankėjimo sumažėja skilvelių išstūmimas ir keičiasi diastolinės funkcijos. Be to, citotoksiniškas amiloidinių skaidulų poveikis gali sukelti apopozės ir fibrozės pokyčius, o galiausiai – sistolinę disfunkciją. Tai gali sukelti dešinės širdies pusės nepakankamumo simptomus, tokius kaip dusulys fizinio krūvio metu, priepuolinis naktinis dusulys, pilvo pūtimas, apatinių galūnių edema, hepatomegalija ir padidėjęs jugalinių venų išsiplėtimas. Klinikinius ir vaizdinius radinius gali lemti kitos kairiojo skilvelio hipertrofijos priežastys [10], tačiau progresuojantys širdies nepakankamumo požymiai ir simptomai yra dažni. Ligai progresuojant, atsiranda stazinis širdies nepakankamumas su sumažėjusia išstūmimo frakcija, kuris pirmiausia susijęs su ankstyvos mirties priežastimi. Akių vokų tyrimas yra labai svarbus, nes periorbitalinės purpuros atsiradimas, susijęs su širdies nepakankamumu, laikomas širdies amiloidozės, ypač AL tipo, patognominiu požymiu [11]. Sinkopė yra dažnas amiloidozės simptomas. Fizinio krūvio sinkopės yra grėsmingas ženklas, siejamas su staigia širdies mirtimi. Kiti veiksniai, kurie gali prisidėti prie sinkopės, yra laikina hipotenzija dėl autonominės disfunkcijos. Skilvelių aritmijos yra reta sinkopės priežastis ir dažniausiai būna mirtinos, daugiausia dėl blogos širdies reakcijos į hipoperfuziją. Fizinio pratimo sukelta sinkopė, susijusi su dideliu mirštamumu, gali atsirasti nepavykus išlaikyti širdies minutinio tūrio [12]. Vėlyvoje ligos stadijoje ortostatinė hipotenzija yra sunkios autonominės disfunkcijos rodiklis.

Progresuojantys širdies laidumo sutrikimai gali pasireikšti tiek ATTRwt, tiek ATTRm. Laidumo sistemos anomalijos gali būti randamos visų tipų amiloidozėms. Širdies laidumo ir ritmo sutrikimai gali būti dėl antrinio amiloido kaupimosi laidžiojoje sistemoje. Prieširdžių virpėjimas yra dažniausia aritmija, ja serga maždaug 10–20 proc. pacientų, todėl padidėja tromboembolijos rizika. Nepaisant amiloido įsiskverbimo į širdies laidumo sistemą, simptominei sinoatrialinio mazgo disreguliacija dažnai nenustatoma, o atrioventrikulinės blokados yra retos, sergant AL amiloidoze. Pacientams, kurių vainikinėse arterijose kaupiasi amiloidas, gali išsivystyti krūtinės angina ar infarktas. Krūtinės angina neretai nustatoma sergant širdies amiloidoze. Mikrovasculinė krūtinės angina yra laipsniška mažų intraląstelių vainikinių arterijų okliuzija, atsirandanti dėl intramuralinės amiloido fibrilės nusėdimo [13]. Pirmiausia, amiloidinės fibrilės nusėda į kraujagyslės vidurinį sluoksnį. ATTRwt pacientams gali išsivystyti aortos stenozė. Pastebėta, kad ATTR ir su tuo susijusi ribojanti kardiomiopatija gali būti mažo gradiento mažo srauto aortos stenozės priežastis [14]. Amiloidozė paprastai nesukelia sunkių vožtuvų ligų, tačiau galimas antrinis mitralinio ar triburio vožtuvo nepakankamumas ar sistolinis užšesys. Pacientams, sergantiems amiloidoze,

galimas ir ekstrakardinis organų įtraukimas. Ekstrakardinis amiloidozė įsitraukimas skiriasi. AL amiloidozės galimi klinikiniai simptomai yra nespecifiniai, tokie kaip nuovargis, prastas apetitas, ankstyvas sotumas ir svorio kritimas; specifiškesni – inkstų liga (nefrozinis sindromas), periferinė neuropatija, riešo kanalo sindromas, virškinamojo trakto pažeidimas (kraujavimas iš virškinamojo trakto), makroglosija (beveik patognomoninė), purpura (įskaitant periorbitalinę purpurą, kuri yra beveik patognomoniška). ATTR amiloidozė (laukinio tipo ar paveldima) dažniausiai pasireiškia abipusiu riešo kanalo sindromu. Tai ankstyvas simptomas. ATTRwt amiloido nuosėdos randamos vyresniems suaugusiems žmonėms, kuriems pasireiškia riešo kanalo sindromas. Stuburo stenozė ir dvigalvio žasto raumens sausgyslės plyšimas taip pat gana dažni pacientams, sergantiems ATTRwt amiloidoze.

Diagnostika. Be klinikos, svarbiausi kiti amiloidozės diagnozavimo žingsniai yra laboratoriniai ir neinvaziniai tyrimai. Dabartinė vaizdinių technologijų pažanga didina supratimą apie širdies amiloidozę, tačiau diagnozė dažnai vėlyva, nustatoma kai liga pažengusi, o prognozė prasta. Daugumai širdies amiloidoze sergančių pacientų diagnozė nustatoma remiantis klinikiniu įtarimu, kartu su ligos istorija, elektrokardiogramos (EKG) ir echokardiografiniais radiniais. Klinikinis įtarimas yra svarbiausias širdies amiloidozės diagnozavimo etapas. Jei yra klinikinių požymių, rodančių širdies ar sisteminę amiloidozę, širdies echokardiografija nustatoma skilvelių hipertrofija, o jei EKG rodo žemą įtampą, kardiologas turėtų įtarti amiloidozės diagnozę. Kiekvieno paciento diagnostinė ligos paieška gali skirtis, atsižvelgiant į amiloidozės tipą ir organą, susijusį su liga. Širdies amiloidozės diagnostinis įvertinimas susideda iš keturių etapų: 1) amiloidozė įtariama remiantis klinikiniais požymiais ir simptomais; 2) įrodomas amiloido infiltravimas, naudojant specialius vaizdo metodus ir audinių biopsijas; 3) nustatomas amiloido pirmtako baltymas, sukiantis amiloidozę; 4) įvertinami organų pažeidimai. Ankstyva širdies amiloidozės diagnozė yra būtina, nes vėlyva diagnostika yra susijusi su bloga ligos prognoze.

Elektrokardiograma. EKG yra vienas iš paprasčiausių ir ekonomiškiausių būdų gauti vertingos informacijos apie pagrindines širdies ligas. Žemos įtampos EKG yra ankstyvas amiloidozės simptomas. Kartais nustatomas dešinysis širdies ašies poslinkis [15]. Tačiau EKG tyrimai, atitinkantys kriterijus, apibrėžiančius žemos įtampos EKG (bendra QRS amplitudė $\leq 0,5$ mV galūnių derivacijose, o QRS amplitudė ≤ 1 mV krūtininėse derivacijose), buvo nustatomi skirtingais dažniais įvairiose širdies amiloidozės studijose. Nors tam tikroje publikacijoje yra apibrėžti širdies amiloidozei būdingi kriterijai, tokie kaip kairiojo skilvelio (KS) sienelės storis ir bendros QRS įtampos santykis, kol kas žemos

įtampos kriterijų nebuvimas neatmeta širdies amiloidozės (ŠA) diagnozės [16]. Svarbiausia atsižvelgti į bendrą EKG įtampą, palyginti su echokardiogramoje esančio KS sustorėjimo laipsniu, pripažįstant, kad žemesnė įtampa, nei būtų galima tikėtis, gali rodyti galimą infiltracinę ligą, tokią kaip ŠA. Šiuolaikinėse studijose nustatyta, jog žemos įtampos paplitimas skiriasi priklausomai nuo amiloidozės etiologijos: nustatoma nuo 60 proc. AL iki 20 proc. ATTR [17]. Nors prieširdžiai susiję su liga kaip ir skilveliai, P banga paprastai yra normalios įtampos. Pseudoinfarkto požymiai, būdingi iki 70 proc. atvejų, gali iš pradžių klaidingai būti įvertinti kaip koronarinė širdies liga.

Echokardiografija, standartinis visų sergančiųjų širdies nepakankamumu tyrimas, yra vaizdo būdas, kuris dažniausiai sukelia įtarimą dėl širdies įtraukimo, sergant amiloidoze. Echokardiografiniai radiniai beveik visi yra nespecifiniai, tačiau, atsižvelgiant į klinikinį kontekstą, jie gali būti labai reikšmingi, įtariant širdies amiloidozę. Pagrindiniai morfologiniai požymiai pacientams, kurių liga pažengusi, yra simetriškas kairiojo skilvelio sustorėjimas (sienelės storis > 12 mm, o dažnai yra ≥ 15 mm), nustatant neišsiplėtusį KS [7], dešiniojo skilvelio laisvosios sienos sustorėjimas ir nedidelė perikardo efuzija. Tokie pokyčiai atsiranda dėl padidėjusio miokardo amiloido kaupimosi, o ne dėl tikrosios miocito hipertrofijos. KS sienelės storis paprastai didesnis pacientų, kuriems diagnozuota ATTR (didžiausias sienelių storio padidėjimas pastebėtas tarp ATTRwt pacientų), nes sergant AL, ligos simptomai paprastai pasireiškia anksčiau. Prie klasikinių požymių priskiriamas atrioventrikulinių vožtuvų ir tarp prieširdinės pertvaros sustorėjimas ir nenormali miokardo tekstūra, apibūdinama kaip „putojimas“. Istoriskai miokardo „granuliuotas putojimas“ ar „dėmėjimas“ buvo širdies amiloidozės patognominis požymis. Tobulėjant skaitmeninių vaizdų analizės metodams, miokardo „putojimo“ vaizdas yra mažai jautrus ir specifiškas širdies amiloidozės diagnozei nustatyti. KS išstūmimo frakcija gali būti normali iki pat pažengusios ligos stadijos. Dėl tarpląstelinio amiloido baltymo kaupimosi padidėja sienelių storis ir sumažėja skilvelių tamprumas bei vystosi KS diastolinė disfunkcija. Padidėjęs biventrikulinis užpildymo slėgis ir tiesioginė prieširdžių infiltracija dėl amiloido baltymo sukelia prieširdžių išsiplėtimą. Amiloido infiltracija sukelia tarp prieširdinės pertvaros sustorėjimą, vožtuvo sustorėjimą ir vožtuvo regurgitaciją. Nedidelės perikardo efuzijos yra dažnos, tačiau didesnės efuzijos ir tamponados yra palyginti retos. Doplerio echokardiografija rodo diastolinę disfunkciją beveik visiems pacientams, sergantiems širdies amiloidoze. Tai gali atsirasti ankstyvoje ligos stadijoje. Išilginė kontraktilinė disfunkcija gali būti sunki, net kai kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija yra normos ribose, todėl 2D „taškelių žymėjimo“

echokardiografija (TŽE) yra miokardo deformacijos matavimo metodas, parodantis didelį jautrumą subtilesniems KS kontraktilinės funkcijos pakitimams ir galintis aptikti įvairių širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų, įskaitant širdies amiloidozę, ankstesnėse subklinikinėse stadijose [18]. Tai naujas vaizdinis modalumas, skirtas nuo daviklio kampo nepriklausančiam ir objektyviam miokardo deformacijos kiekybiniam įvertinimui, leidžiantis apskaičiuoti miokardo deformaciją, turint didelę erdvinę ir laiko skiriamąją gebą [19]. TŽE aprašomas kaip gebantis atskirti širdies amiloidozę nuo kitų ligų, sukeliančių padidėjusį sienelių storį, pavyzdžiui, hipertrofinės kardiomiopatijos ar hipertenzinės širdies ligos [14]. ATTR gali turėti labai panašius miokardo deformacijos požymius, kaip ir AL kardiomiopatija, įskaitant tipinį regioninį širdies viršūnės tausojimą amiloidu, kuris išryškėja TŽE [20]. Apskritai, diferencijuoti AL nuo ATTR atliekant echokardiografiją neįmanoma, tačiau vidutiniškai pacientams, sergantiems AL, liga būna labiau ribojanti, o sergančiųjų ATTR didesnis KS sienelės storis [21]. Nustatyta, kad būdingas KS bazinių ir viršutinių segmentų įtraukimas amiloidu (bazinis-viršūninis gradientas) gerai koreliuoja su miokardo amiloido infiltracija, nepriklausomai nuo ŠA tipo. Šiuo metu taikomose ŠA gairėse ir algoritmuose vien tik echokardiografijos nustatomi požymiai nėra nurodomi kaip patognominiai, todėl patvirtinti ligą atliekamai papildomi tyrimai.

Laboratoriniai žymenys. Atliekant laboratorinius tyrimus dėl galimos ŠA, galima nustatyti proteinuriją, galimai susijusią su inkstų liga ir padidėjusius kepenų rodiklius dėl besivystančios stazinės hepatopatijos. B tipo natriuretinis peptidas (BNP) ir troponinas T ar I dažnai nustatomas padidėjusios ŠA rizikos pacientams. Esant ATTR, minėti rodikliai šiek tiek padidėja, o esant AL, nustatomos didelės jų reikšmės, greičiausiai dėl lengvųjų grandžių kardiotoksinio poveikio. Asimptominiais pacientams, kuriems nustatomas padidėjęs BNP ir troponinai, tai galimi ankstyvi ligos žymenys. Skirtingai nuo sergančiųjų miokardo infarktu, šių pacientų padidėjęs troponino lygis nemažėja. Šiuo metu monokloninis baltymų patikrinimas apima serumo imunoglobulino neturinčių lengvųjų grandžių tyrimus ir serumo bei šlapimo tyrimus. Kol kas joks kraujo tyrimas negali nustatyti ATTR oligomerų ir diagnozuoti ATTR širdies amiloidozės. Priešingai, sergant AL, serumo ir šlapimo imunofiksacija ir laisvųjų grandžių serume kiekybinis įvertinimas yra 99 proc. jautrumo, kad būtų galima nustatyti AL amiloido tipą. Kadangi AL yra labiausiai paplitusi rūšis, pirmiausia reikia ieškoti kraujo plazmocitų diskrazijos, atliekant serumo ir šlapimo imunofiksijos elektroforezę arba atliekant kaulų čiulpų biopsiją, taikant plazmocitų lengvųjų grandžių imunohistocheminį pasiskirstymą. Aukštos λ

lengvųjų grandžių proteinemijos dažnai yra AL požymis.

Genetiniai testai. Įtarus ATTR, atliekama DNR analizė, siekiant nustatyti ATTR amiloido variantą. Galutinis genetinis skirtumas tarp ATTRm ir ATTRwt gaunamas atlikus polimerazės grandininės reakcijos amplifikaciją ir transtiretino 1–4 egzonų DNR sekos nustatymą [22].

Širdies kompiuterinė tomografija (KT). Klinikinis širdies KT vaidmuo pacientams, kuriems yra žinoma arba įtariama širdies amiloidozė, iki šiol buvo ribotas. Šis metodas, kartais naudojamas atvesti obstrukcinę epikardo vainikinių arterijų ligą atrinktiems ŠA pacientams, sergantiems krūtinės anginos skausmais, ŠA diagnostikai dar mažai ištirtas. Kaip ir širdies magnetinis rezonansas (ŠMR), širdies KT gali kiekybiškai įvertinti kontrasto pasiskirstymą sveikame ar pažeistame miokardo audinyje.

Širdies magnetinis rezonansas. Pastaruoju metu ŠMR yra svarbi diagnostinė ir prognostinė priemonė širdies amiloidozei įvertinti [23]. ŠMR turi didelę erdvinę skiriamąją gebą ir naudojamas anatomiciam vertinimui, panašiai kaip vaizdai, gauti atliekant 2D echokardiografiją. Priešingai nei echokardiografija, ŠMR nepriklauso nuo kliūčių, kurios gali slopinti echoskopines bangas. Plačiausiai naudojami ŠMR vaizdavimo metodai apima kino ŠMR, vėlyvasis kontrastinis gadolinio ŠMR ir T1 seka. Kaip ir atliekant dvimatę echokardiografiją, ŠMR atliekamas norint įvertinti skilvelio hipertrofiją ir ribojančius požymius. Tyrimas sušvirkštus gadolinio kontrastą parodo būdingą vėlyvojo gadolinio signalo stiprėjimą, kuris yra difuzinis ir subendokardinis, o jo pasiskirstymas nėra būdingas koronariniam pasiskirstymui. Dėl miokardo amiloidinių fibrilių nusėdimo padidėja tarpplūstelinis tūris ir kaupiasi gadolinio kontrastas. Gadolinio signalo sustiprinimas parodo specifinį vaizdą, pagrįstą miokardo tarpplūstelinės erdvės biologinėmis ir tūrio savybėmis. Dėl šios priežasties vėlyvasis gadolinio kontrastavimo ŠMR vaizdas pasirodė esąs veiksmingas širdies amiloidozės nustatymui [24]. Tyrimai parodė, kad kai kurie vėlyvojo gadolinio sustiprinimo modeliai yra labai jautrūs, būdingi ŠA ir netgi gali būti stebimi prieš morfologinį KS storio padidėjimą [13]. Audinių apibūdinimas, atlikus vėlyvojo kontrastavimo gadolinio vaizdus, buvo viena tiksliausių endomiokardo biopsijos teigiamos amiloidozės prognozių [25]. Vienas iš pagrindinių ŠMR apribojimų diagnozuojant ŠA, yra negalėjimas skirti kontrastą pacientams, kuriems sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis. T1 seką galima apibūdinti kaip naują metodą, matuojantį tiesioginį kiekybinį miokardo vidinį signalą per natūralų miokardo išilginio atspalaidavimo laiką [26]. T1 yra magnetinio rezonanso seka, kurios metu išmatuojamas kiekybinis miokardo signalas. Kadangi natyviniam T1 nebūtina skirti kontrasto, jis gali būti naudojamas pacientams, kurių sutrikusi inkstų funkcija, gali nustatyti patologiją prieš

atsirandant kairiojo skilvelio hipertrofijos požymių. Natyvinis T1 pasižymi aukštu diagnostiniu jautrumu ŠA, jeigu prieš tyrimą nurodoma aukšta ŠA galimybė [27]. Šio tyrimo problema, jog natyvinis T1 vertina suminį signalą, sklindantį nuo širdies intersticiumo bei kardiomiocitų, o tyrimo interpretavimą trikdo gretutinė širdies patologija (širdinė edema ir kt.) [28]. ŠMR negali diferencijuoti AL bei ATTR tipų, juo galima tik tvirtinti amiloidozės faktą [29].

Branduolinė medicina. Tuo atveju, kai echokardiografijos ir ŠMR vaizdavimo metu neaptikta amiloido sankaupų, scintigrafija gali diagnozuoti širdies dalyvavimą amiloidozėje, kurio jautrumas ir specifiskumas viršija 90 procentų [26,30]. Radiofarmaciniai preparatai naudojami diagnozuoti amiloidozę. Amiloidozei diagnozuoti naudojami ^{99m}Tc žymėti bisfosfonatai, įskaitant ^{99m}Tc -pirofosfonatą (PYP), ^{99m}Tc -3,3-difosfono-1,2-propanodikarboksilo rūgštį (DPD) ir ^{99m}Tc -hidroksidifosfonatą (HDP). ^{99m}Tc -PYP ir ^{99m}Tc -DPD pasižymi didžiausiu jautrumu ir specifiskumu, ypač atliekant ATTR atranką [31]. Neseniai (2019) Europoje atlikti tyrimai patvirtino radiofarmacinio preparato ^{99m}Tc -DPD vaidmenį, diagnozuojant ŠA. Tyrimų duomenys rodo, kad ATTR atveju stebimas gausus radiofarmacinio preparato įsisavinimas amiloido paveiktuose audiniuose, o AL jo nėra arba nustatomas menkas. Šio skirtingo įsisavinimo paaiškinimas nežinomas, tačiau manoma, kad fosfatų grupės radiofarmaciniuose produktuose jungiasi su dideliu kalcio kiekiu, nustatomu širdies amiloide. ATTR atveju siūlomi neinvaziniai diagnostiniai kriterijai, pagrįsti pakankama teigiama kaulų scintigrafijos numatoma ATTR reikšme [32]. J. Gillmore ir kt. nustatė, kad kaulų scintigrafija leidžia patikimai diagnozuoti širdies ATTR amiloidozę, nereikalaujant histologijos, jei pacientams nėra monokloninės gamapatijos [33]. Kadangi ^{99m}Tc -PYP gausiai jungiasi su ATTR, palyginus su AL fibrilėmis, šis metodas yra neinvazinis būdas nustatyti ATTR [34]. Atliekant scintigrafiją, širdies įsisavinimo radiofarmpreparatus intensyvumas vertinamas Perugino vaizdiniu balų skaičiavimo metodu (0 = nėra širdies įsisavinimo; 1 = lengvas įsisavinimas, mažesnis nei kaulo; 2 = vidutinis įsisavinimas, lygus kaului ir 3 = didelis įsisavinimas, didesnis nei kaulas) [35]. Širdies ATTR patvirtina 2 ar 3 balų kaupimasis po 3 val. laikotarpio, atliekant radionuklidų scintigrafiją ir nesant monokloninės imunoglobulinų gamapatijos. Nors tyrimas yra diagnostinis, jis nenurodo paciento prognozės [37]. Tais atvejais, kai šių sąlygų nesilaikoma, reikia atlikti histologinį amiloido patikrinimą, tačiau norint atskirti ATTRwt ir ATTRm širdies amiloidozę, reikia atlikti TTR genotipavimą. Pozitronų emisijos tomografija (PET) suteikia didesnę erdvinę skiriamąją gebą nei kiti branduolinės medicinos vaizdo metodai, tačiau duomenų apie ŠA diagnozę yra mažai. Pradėti kurti hibridiniai PET-MRT skaitytuvai padidins susidomėjimą ŠA

tyrimais, naudojant papildomus PET radiofarmpreparatus [37]. Reikėtų toliau tirti PET naudojimą kaip neinvazinę diagnostinę priemonę amiloidozės diagnozei nustatyti. Nustatyti amiloido kaupimąsi širdies nervų sistemoje taikomas norepinefrino analogas 123I metaiodobenzylguanidine (MIBG) gali atspindėti širdies simpatinės nervų sistemos funkciją, pateikdamas netiesioginius amiloido išsiskverbimo į laidinę sistemą vaizdus. JAV maisto ir vaistų administracija patvirtino 123I-MIBG, skirtą miokardo simpatinės inervacijos įvertinimui pacientams, sergantiems II ar III klasės NYHA širdies nepakankamumu ir KS išstūmimo frakcija <35 procentai [38].

Histopatologinė diagnostika. Be visų aukščiau aprašytų diagnostikos metodų, endomiokardo biopsija (EMB) vis dar yra auksinis amiloidinių skaidulų aptikimo standartas. ŠA diagnozė gali būti priimtina be invazinės EMB, jei echokardiografiniai radiniai, ŠMR, branduolinės medicinos vaizdai tipiškai ŠA, o amiloido kaupimasis įrodytas kituose audiniuose. Jei diagnozės neįmanoma nustatyti net atlikus kito organo biopsiją, tačiau įtarimo indeksas yra didelis, EMB bus auksinis etalonas kitam veiksmui ir diagnozei nustatyti. Miokardo biopsija yra gana saugus metodas, kurio jautrumas amiloidozei yra beveik 100 procentų. Pagrindinė EMB atlikimo rizika – dešiniojo skilvelio perforacija (maždaug 1 proc.), sukelianti širdies tamponadą. Šio metodo taikymą riboja tai, kad ne visi sveikatos centrai pritaikyti atlikti šią procedūrą. Pilvo riebalų aspiratą galima saugiai atlikti ambulatoriškai, tačiau tai nėra jautrus tyrimas, diagnozuojant ATTRm ir ATTRwt amiloidozę [39]. Amiloido subtipą galima nustatyti imunohistochemija, įvertinant klaidingos interpretacijos riziką. Jei kyla abejonių, atliekama masių spektrometrija tiksliam pirmtako baltymo tipui nustatyti. Jeigu įtariamas AL subtipas, pirmiausia turėtų būti atlikta kaulų čiulpų biopsija, nes ji gali atskleisti plazmocitų diskraziją. EMB tyrimų jautrumas diagnozuojant paveldimą ATTRm, gali skirtis priklausomai nuo mėginių paėmimo vietos. Iš pradžių amiloidinis baltymas linkęs kauptis užpakalinėje bazinėje skilvelio pertvaroje ir gali imituoti hipertrofinės kardiomiopatijos atsiradimą. Amiloido kaupimasis akivaizdesnis ir difuzinis, progresuojant ligai. Po dažymo Kongo raudonuojau dažu amiloido fibrilės pasižymi būdingu obuolių žalumos vaizdu, žiūrint kryžminėje poliarizuotoje šviesoje. Apibendrinant teigtina, kad įtarus amiloidozę, diagnostinis algoritmas pradedamas neatliekant EMB (dažniausiai biopsijos vietos yra pilvo riebalai, tiesiosios žarnos gleivinė, burnos gleivinė arba seilių liaukos). Jei pradiniu bandymu nepavyks diagnozuoti amiloidozės, bus atliekama tikslinė atitinkamo organo (inksto ar miokardo) biopsija. Amiloido potipiai yra svarbūs, ypač nustatant tinkamus terapinius metodus, kai audinio biopsija patvirtina amiloidozės diagnozę.

Masių spektrometrija. Nustačius amiloidą audinyje, labai svarbu klasifikuoti amiloidinį baltymą. Siekiant patvirtinti ATTR amiloido kaupimąsi, tebenaudojamas imuninis padengimas imunoperoksidaze arba imunoglobulinu, tačiau brangus tyrimas masių spektrometrija yra laikomas klasifikavimo etalonu [40].

Prognozė. ATTRwt amiloidozei būdingas lėtai progresuojantis širdies nepakankamumas ir padidėjusi transtiretino miokardo infiltracija. Nesant didesnės invazijos, vidutinis išgyvenimas yra 75 mėnesiai [41]. Pacientų, sergančių ATTRm, vidutinis išgyvenamumas yra 24–66 mėnesiai, sergančių AL – 8 mėnesiai [42]. Ilgesnis išgyvenamumas, susijęs su širdies ATTR, dar labiau pabrėžia toksinį lengvųjų grandžių baltymų poveikį miokardo audiniui, sergant AL.

Išvados

1. Amiloidinė kardiomiopatija dažniausiai pasireiškia širdies nepakankamumo simptomais ir požymiais. Amiloidas gali kauptis skilvelių sienelėse, sukeldamas jų sustorėjimą. Dažniausiai skundžiamasi dusuliu, kojų edema, krūtinės angina, sinkopėmis. Amiloidas gali išsiskverbti į prieširdžius, sukeldamas dviejų prieširdžių išsiplėtimą, padidinti tromboembolijos bei insulto riziką, patekti į širdies laidžiąją sistemą.

2. Širdies amiloidozės diagnostika prasideda nuo anamnezės ir klinikinio ištyrimo, toliau atliekama EKG, nustatant žemas įtampas derivacijose. Echokardiografija atliekama neinvaziškai ieškoti amiloidozės įrodymų. Tipiškos išvados yra kairiojo, dešiniojo skilvelio sienelės ir pertvaros sustorėjimas, turintis riboto užpildymo požymių, nors sistolinis sutrikimas yra įmanomas. Galima pastebėti padidėjusią nejudrią prieširdžių sienelę. Padidėjęs miokardo echogeniškumas, apibūdinamas kaip „putojantis“, gali sukelti amiloidozės įtarimą. Įtarus amiloidozę, diagnozuoti gali padėti širdies magnetinis rezonansas. Juo galima pastebėti savitą kairiojo skilvelio vėlyvąjį gadolinio kaupimo vaizdą.

3. Branduolinė medicina taikant radiofarmacinius preparatus nėra plačiai naudojama diagnozuoti, jos jautrumas yra kaip širdies magnetinio rezonanso ir turi reikšmės ATTR kardiomiopatijos diagnostikai, netaikant intervencinių tyrimų.

4. Nors vaizdų tyrimai gali padėti nustatyti diagnozę, ją patvirtinti dažnai reikalinga audinių biopsija. Audiniai gaunami atliekant endomiokardo biopsiją arba iš kitų kūno vietų (pilvo riebalų, kaulų čiulpų ir kt.).

5. Etaloniškas tyrimas nustatyti amiloidozės tipą yra masių spektrometrija. Amiloidozės tipo nustatymas yra būtinas parinkti gydymą bei nustatyti paciento gyvenimo trukmės prognozę.

Literatūra

1. White JA, Fine NM. Recent advances in cardiovascular imaging relevant to the management of patients with suspected cardiac amyloidosis. *Curr Cardiol Rep.* 2016;18:77.
<https://doi.org/10.1007/s11886-016-0752-7>
2. Kaufman GP, Dispenzieri A, Gertz MA, Lacy MQ, Buadi FK, Hayman SR, et al. Kinetics of organ response and survival following normalization of the serum free light chain ratio in AL amyloidosis. *Am J Hematol.* 2015;90:181–6.
<https://doi.org/10.1002/ajh.23898>
3. Dubrey SW, Cha K, Anderson J, Chamarthi B, Reisinger J, Skinner M, et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *QJM Int J Med.* Oxford Academic; 1998;91:141–57.
<https://doi.org/10.1093/qjmed/91.2.141>
4. Tuzovic M, Yang EH, Baas AS, Depasquale EC, Deng MC, Cruz D, et al. Cardiac amyloidosis: diagnosis and treatment strategies. *Curr Oncol Rep.* 2017;19:46.
<https://doi.org/10.1007/s11912-017-0607-4>
5. Leone O, Longhi S, Quarta CC, Ragazzini T, De Giorgi LB, Pasquale F, et al. New pathological insights into cardiac amyloidosis: implications for non-invasive diagnosis. *Amyloid.* 2012;19(2):99–105.
<https://doi.org/10.3109/13506129.2012.684810>
6. Sperry BW, Ikram A, Hachamovitch R, Valent J, Vranian MN, Phelan D, et al. Efficacy of chemotherapy for light-chain amyloidosis in patients presenting with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:2941.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.593>
7. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med.* 2018;28:10–21.
<https://doi.org/10.1016/j.tcm.2017.07.004>
8. Martinez-Naharro A, Hawkins PN, Fontana M. Cardiac amyloidosis. *Clin Med.* 2018;18:s30–5.
<https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-2-s30>
9. Ruberg Frederick L., Berk John L. Transthyretin (TTR) Cardiac Amyloidosis. *Circulation.* American Heart Association; 2012;126:1286–300.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078915>
10. Damy T, Costes B, Hagege AA, Donal E, Eicher J-C, Slama M, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J.* Oxford Academic; 2016;37:1826–34.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv583>
11. Visconti L, Cernaro V, Ferrara D, Lacava V, Ricciardi CA, Di Mauro E, et al. [Periorbital purpura: a pathognomonic but late sign of AL amyloidosis]. *G Ital Nefrol Organo Uff Della Soc Ital Nefrol [Prieiga per internetą].* 2015;32. Gauta: <http://europepmc.org/abstract/MED/26480258>
12. Chamarthi B, Dubrey SW, Cha K, Skinner M, Falk RH. Features and prognosis of exertional syncope in light-chain Associated AL Cardiac Amyloidosis. *Am J Cardiol.* 1997;80:1242–5.
[https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)00653-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00653-X)
13. Dungu JN, Valencia O, Pinney JH, Gibbs SDJ, Rowczenio D, Gilbertson JA, et al. CMR-based differentiation of AL and ATTR Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7:133–42.
<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.08.015>
14. Liu D, Hu K, Niemann M, Herrmann S, Cikes M, Störk S, 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.* American Heart Association; 2013;6:1066–72.
<https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.000683>
15. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) cardiac amyloidosis: A review of diagnosis and therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1323–41.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.053>
16. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis.* BioMed Central; 2013;8:1–18.
<https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-31>
17. Mussinelli R, Salinaro F, Alogna A, Boldrini M, Raimondi A, Musca F, et al. Diagnostic and prognostic value of low QRS voltages in cardiac AL amyloidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2013;18:271–80.
<https://doi.org/10.1111/anec.12036>
18. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications: endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24:277–313.
<https://doi.org/10.1016/j.echo.2011.01.015>
19. Cacciapuoti F. The role of echocardiography in the non-invasive diagnosis of cardiac amyloidosis. *J Echocardiogr.* 2015;13:84–9.
<https://doi.org/10.1007/s12574-015-0249-1>
20. Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, Kruger J, Longhi S, Ferlito M, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation.* American Heart Association; 2014;129(18):1840-9.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006242>
21. Chacko L, Martone R, Cappelli F, Fontana M. Cardiac amyloidosis: updates in imaging. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21:108.
<https://doi.org/10.1007/s11886-019-1180-2>
22. Mankad AK, Shah KB. Transthyretin cardiac amyloidosis. *Curr Cardiol Rep.* 2017;19:97.
<https://doi.org/10.1007/s11886-017-0911-5>

23. Knight DS, Zumbo G, Barcella W, Steeden JA, Muthurangu V, Martinez-Naharro A, et al. Cardiac structural and functional consequences of amyloid deposition by cardiac magnetic resonance and echocardiography and their prognostic roles. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:823–33.
<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.02.016>
24. Ribeiro VF, de Oliveira DCL, das Neves DG, Nunes NSV, Villacorta Junior H, Nacif MS, et al. Cardiac magnetic resonance and amyloidosis: Review. *Int J Cardiovasc Sci. Sociedade Brasileira de Cardiologia* 2019;32:177–89.
<https://doi.org/10.5935/2359-4802.20190005>
25. Austin BA, Tang WHW, Rodriguez ER, Tan C, Flamm SD, Taylor DO, et al. Delayed hyper-enhancement magnetic resonance imaging provides incremental diagnostic and prognostic utility in suspected cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:1369–77.
<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.08.008>
26. Zhao L, Fang Q. Recent advances in the noninvasive strategies of cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev.* 2016;21:703–21.
<https://doi.org/10.1007/s10741-016-9580-5>
27. Karamitsos TD, Piechnik SK, Banypersad SM, Fontana M, Ntusi NB, Ferreira VM, et al. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6:488–97.
<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.11.013>
28. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017;19:75.
<https://doi.org/10.1186/s12968-017-0389-8>
29. Brownrigg J, Lorenzini M, Lumley M, Elliott P. Diagnostic performance of imaging investigations in detecting and differentiating cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2019;6:1041–51.
<https://doi.org/10.1002/ehf2.12511>
30. Treglia G, Glaudemans AWJM, Bertagna F, Hazenberg BPC, Erba PA, Giubbini R, 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.* 2018;45:1945–55.
<https://doi.org/10.1007/s00259-018-4013-4>
31. Moore PT, Burrage MK, Mackenzie E, Law WP, Korczyk D, Mollee P. The utility of 99mTc-DPD scintigraphy in the diagnosis of cardiac amyloidosis: An Australian Experience. *Heart Lung Circ.* 2017;26:1183–90.
<https://doi.org/10.1016/j.hlc.2016.12.017>
32. Rapezzi C, Gagliardi C, Milandri A. Analogies and disparities among scintigraphic bone tracers in the diagnosis of cardiac and non-cardiac ATTR amyloidosis. *J Nucl Cardiol.* 2019;26:1638–41.
<https://doi.org/10.1007/s12350-018-1235-6>
33. Gillmore J D, Maurer M S, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation.* 2016;133:2404–12.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612>
34. Maurer MS. Noninvasive identification of ATTRwt cardiac amyloid: the re-emergence of nuclear cardiology. *Am J Med.* 2015;128:1275–80.
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.05.039>
35. Bokhari S, Morgenstern R, Weinberg R, Kinkhabwala M, Panagiotou D, Castano A, et al. Standardization of 99m Technetium pyrophosphate imaging methodology to diagnose TTR cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol.* 2018;25:181–90.
<https://doi.org/10.1007/s12350-016-0610-4>
36. Hutt DF, Fontana M, Burniston M, Quigley A-M, Petrie A, Ross JC, et al. Prognostic utility of the Perugini grading of 99mTc-DPD scintigraphy in transthyretin (ATTR) amyloidosis and its relationship with skeletal muscle and soft tissue amyloid. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging.* Oxford Academic; 2017;18:1344–50.
<https://doi.org/10.1093/ehjci/jew325>
37. Andrikopoulou E, Bhambhani P. Nuclear imaging of cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol.* 2019;26:505–8.
<https://doi.org/10.1007/s12350-017-1028-3>
38. Van Vickle SS, Thompson RC. 123I-MIBG Imaging: patient preparation and technologist's role. *J Nucl Med Technol.* 2015;43:82.
<https://doi.org/10.2967/jnmt.115.158394>
39. Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA, Botcher N, Rowczenio D, Petrie A, et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J.* 2017;38:1905–8.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx047>
40. Gertz MA, Dispenzieri A, Sher T. Pathophysiology and treatment of cardiac amyloidosis. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:91–102.
<https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.165>
41. Ng B, Connors LH, Davidoff R, Skinner M, Falk RH. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-Associated Amyloidosis. *Arch Intern Med.* 2005;165:1425–9.
<https://doi.org/10.1001/archinte.165.12.1425>
42. Porciani MC, Lilli A, Perfetto F, Cappelli F, Massimiliano Rao C, Del Pace S, et al. Tissue doppler and strain imaging: a new tool for early detection of cardiac amyloidosis. *Amyloid.* Taylor & Francis; 2009;16:63–70.
<https://doi.org/10.1080/13506120902879681>

**CARDIAC AMYLOIDOSIS:
TYPES, EPIDEMIOLOGY, ETIOPATHOGENESIS,
HISTORY AND EXAM, NON-INTERVENTIONAL AND
INTERVENTIONAL ADDITIONAL DIAGNOSTIC
TESTS AND PROGNOSIS**

A. Rêkus, R. Rêkutê, E. Rêkus

Keywords: cardiac amyloidosis, hereditary amyloidosis, transthyretin related, transthyretin amyloidosis, hereditary transthyretin amyloidosis, familial transthyretin cardiac amyloidosis.

Summary

The heart, like any organ in the body, is sensitive to amyloid deposition. Although amyloidosis can be caused by more than 30 species of proteins, the myocardium is usually accumulated by only two types: the light amyloid chain and the amyloid transthyretin. Amyloid cardiomyopathy is usually a major determinant of patient outcome, and the diagnosis of cardiac involvement can of-

ten be relatively underdiagnosed due to the onset of non-specific symptoms and signs at the subclinical stage. Diagnosis of cardiac amyloidosis is usually made by endomyocardial biopsy; however, its invasive nature and associated high-risk complications limit its widespread use in the clinical setting. With the recent emergence of innovative methods for the assessment of cardiac amyloidosis, non-invasive methods are becoming increasingly relevant, especially for early diagnosis, distinguishing between types, risk prediction, and treatment. This literature review seeks to evaluate recent development in noninvasive methods used to assess cardiac amyloidosis, focusing on course of the disease and imaging techniques.

Correspondence to: algirekus@gmail.com

Gauta 2021-01-19
