

Transthyretin cardiac amyloidosis

Senilná transtyretínová amyloidóza

Krajčík M

II. interná klinika, Helios Vogtland-Klinikum Plauen, Nemecko

Krajčík M. **Transthyretin cardiac amyloidosis.** Cardiology Lett. 2022;31(1):55–60

Abstract. The incidence and prevalence of chronic heart failure is rising in all developed countries, with a prevalence of around 10% in people over 75 years of age. The most common cause of chronic heart failure is coronary heart disease, but in clinical practice in elderly patients other causes should be considered, one of which is senile transthyretin amyloidosis. The paper presents a patient in whom this diagnosis could have been overlooked due to associated chronic diseases. Fig. 4, Ref. 17, online full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: heart failure – amyloidosis – senile transthyretin amyloidosis

Krajčík M. **Senilná transtyretínová amyloidóza.** Cardiology Lett. 2022;31(1):55–60

Abstrakt. Incidencia a prevalencia chronického srdcového zlyhávania vo všetkých rozvinutých krajinách stúpa, u ľudí starších ako 75 rokov je prevalencia asi 10 %. Najčastejšou príčinou chronického srdcového zlyhávania je ischemická choroba srdca, ale v klinickej praxi u starších pacientov treba zvažovať aj iné príčiny, a jednou z nich je senilná transtyretínová amyloidóza. V práci je prezentovaný pacient, u ktorého túto diagnózu bolo možné vzhľadom na prídružené chronické ochorenia prehliadnuť. Obr. 4, Lit. 17, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: srdcové zlyhávanie – amyloidóza – senilná transtyretínová amyloidóza

Incidenca a prevalencia chronického srdcového zlyhávania vo všetkých rozvinutých krajinách stúpa a postupne nadobúda epidemické rozmery. Kým sa na základe epidemiologických prieskumov prevalencia v celej populácii odhaduje na 1 – 2 %, u ľudí starších ako 75 rokov stúpa až na 10 % (1). Najčastejšou príčinou chronického srdcového zlyhávania je ischemická choroba srdca, ale v klinickej praxi u starších pacientov treba brať do úvahy aj iné príčiny, a jednou z nich je senilná transtyretínová amyloidóza. Amyloidózy predstavujú heterogénnu skupinu ochorení, pri ktorých štruktúra proteínov a ich nestabilná konformácia spôsobuje tvorbu agregátov a fibrínových štruktúr (amyloidov), ktoré sa následne ukladajú extracelulárne do rôznych tkanív (1, 2). Aktuálne štúdie zdôrazňujú, že infiltrácia myokardu amyloidom u starších ľudí je oveľa častejšia ako sa doposiaľ predpokladalo a toto ochorenie u starších pacientov je zrejme poddiagnostikované

(3). V práci prezentujeme staršieho pacienta, u ktorého bola transtyretínová amyloidóza odhalená ako príčina chronického srdcového zlyhávania ľavej komory (LK) srdca so zníženou ejekčnou frakciou (EF), ku ktorému mohla viesť aj kombinácia jeho chronických ochorení, a to diabetes mellitus a arteriálna hypertenzia a transtyretínová amyloidóza mohla byť prehliadnutá.

Popis prípadu

Sedemdesiatštyriročný muž, diabetik 2. typu, v štádiu komplikácií na inzulíne, hypertonik, s chronickým ochorením obličiek v štádiu 3 podľa K/DOQI bol odoslaný na internú kliniku praktickým lekárom pre progredujúcu dýchavicu v štádiu NYHA III. Anamnesticky zistená príležitostná konzumácia

mácia alkoholu. 20 rokov ex-fajčiar (39 pack years) s obezitou druhého stupňa (BMI 36 kg/m²). V klinickom obraze okrem dýchavice bol prítomný obojstranný opuch dolných končatín, náhly nárast hmotnosti vo veľmi krátkom čase, nevykonnosť, únava a nechutenstvo. Lieková anamnéza: do doby hospitalizácie užíval pacient ambulantnú medikamentóznú liečbu: Sacubitril/Valsartan 24/26 mg 1-0-1, Torasemid 10 mg 1-0-0, Insuman® Comb 34-0-17 j. s.c. Liečba srdcového systolického, ako aj diastolického zlyhávania mu bola v dôsledku opakujúcich sa symptomatických ortostatických dysregulácií pozmenená, pričom bol vysadený ARNI (angiotenzín receptor/neprilyzín inhibítor). Zároveň bola pacientovi nasadená sekvenčná nefrónová blokáda (Spironolacton 25 mg 1-0-0, Torasemid 10 mg 1-0-0) doplnená o β -blokátor (Bisoprolol 2,5 mg 1-0-0). V priebehu hospitalizácie bol pacientovi z dôvodu globálnej dysfunkcie ľavej komory a zaznamenatej non-sustained komorovej tachykardii primárne profylakticky implantovaný kardioverter-defibrilátor (ICD).

Laboratórne hodnoty pri prijatí v medzinárodných jednotkách: troponín I 137 ng/l (< 36,0), kontrola po 6 hodinách 142 ng/l, CK-MB 6,5 U/l (< 25 U/l), kreatinín 106 μ mol/l (59,0 – 104), GLU 11,0 mmol/l (< 5,9), HbA1c 6,9 %, nátrium 134 mmol/l (135 – 145), kálium 4,58 mmol/l (3,5 – 5,1), vápnik 2,20 mmol/l (2,1 – 2,55), BNP 226 pg/ml (< 100 pg/ml), krvný obraz: erytrocyty 4,41 Tpt/l (4,5 – 5,9), hematokrit 0,4,

hemoglobín 8,9 mmol/l (8,7 – 11,2), trombocyty 146 Gpt/l (150 – 400), leukocyty 7,01 Gpt/l (4,3 – 10,0).

Elektrokardiogram odhalil čerstvo zachytenú fibriláciu predsieni (**obrázok 1**). Poukázal aj na pomalú progresiu R kmitu nad prednou stenou v dôsledku depozitu elektricky nevodivých amyloidových fibril v myokarde. Uvedené zmeny sú v protiklade koncentricky zhrubnutej svaloviny ľavej komory pri hypertrofickej kardiomyopatii (HCM), pre ktorú je typická väčšia amplitúda QRS komplexov (3).

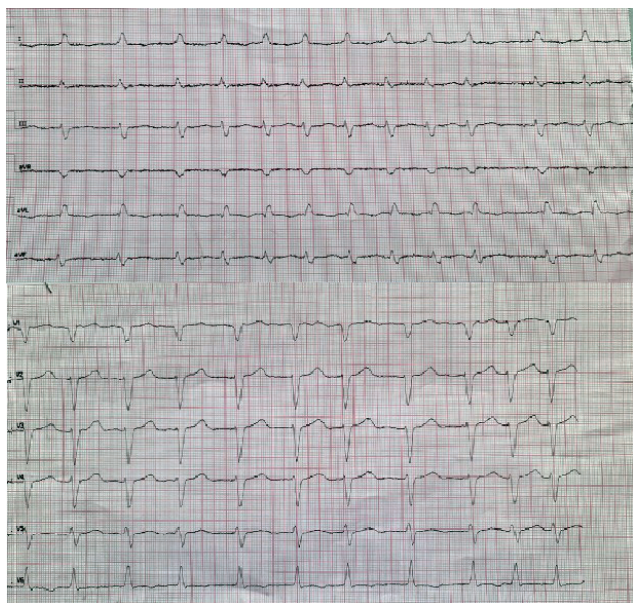
Transtorakálne echokardiografické (TTE) vyšetrenie srdca doplerom (**obrázky 2 a 3**) odhalilo koncentrické zhrubnutie stien ľavej aj pravej komory srdca so strednou systolickou dysfunkciou ľavej komory (LV EF asi 34 % meranej pomocou Simpsonovej metódy v dvoch projekciách) a ľahkou dysfunkciou pravej komory (TAPSE 13 mm), pseudonormálne až reštriktívne plnenie ľavej komory (E/A: 4,1 deceleračný čas 127 ms), nevýznamnú regurgitáciu na atrioventrikulárnych ústiach, ako aj vysoký odhadovaný tlak v pravej predsieni (VCI 31 mm bez výraznej modulácie v hlbokom inspiriu). Tiež bola zistená významne znížená deformácia septa a laterálnej stený s výnimkou apexu, tzv. „cherry on top“-fenomén, pričom zachovanie apikálnej deformácie je charakteristické pre postihnutie srdca amyloidom. Ako sekundárny nález pri TTE vyšetrení srdca bola zadokumentovaná non-sustained komorová tachykardia.

V priebehu hospitalizácie nasledovalo u pacienta hematologické vyšetrenie na vylúčenie systémovej amyloidózy. Urobili mu aj laboratórne odbery doplnené o aspiráciu podkožného tuku a ultrazvuk brušnej dutiny. Uvedené vyšetrenia boli s negatívnym nálezom, pričom bola vylúčená oveľa častejšia amyloidóza z ľahkých reťazcov (AL).

Ďalej bola vykonaná selektívna koronarografia, ktorá vylúčila ischemickú chorobu srdca. Vzhľadom na nález pri TTE vyšetrení srdca bola doplnená magnetická rezonancia srdca (**obrázok 4**) a následne biopsia myokardu pre podozrenie na infiltráciu myokardu.

Histológia kardiálnej biopsie ukázala výraznú mieru difúznej intersticiálnej fibrózy myokardu s veľkými ložiskami fibrilárnych štruktúr. Doplnená imunohistochemia ukázala výraznú pozitívnu reakciu protilátok proti normálnemu transtyretnínu, ako aj negatívnu reakciu protilátok proti ľahkým reťazcom lambda a kappa. Súhrnná diagnóza z uvedenej biopsie znela: „výrazná fokálne akcentovaná ATTR – amyloidóza srdca“. Pravdepodobne ide o senilnú nehereditárnu transtyretninovú amyloidózu bez zmeny primárnej štruktúry (ATTRwt). Z dôvodu negatívnej rodinnej anamnézy nevzniklo podozrenie na hereditárnu formu (ATTR-FAC, familiárna kardiálna amyloidóza), a preto bolo možné molekulárnogenetické vyšetrenie mutácie pomocou NGS (next generation sequencing) vynechať.

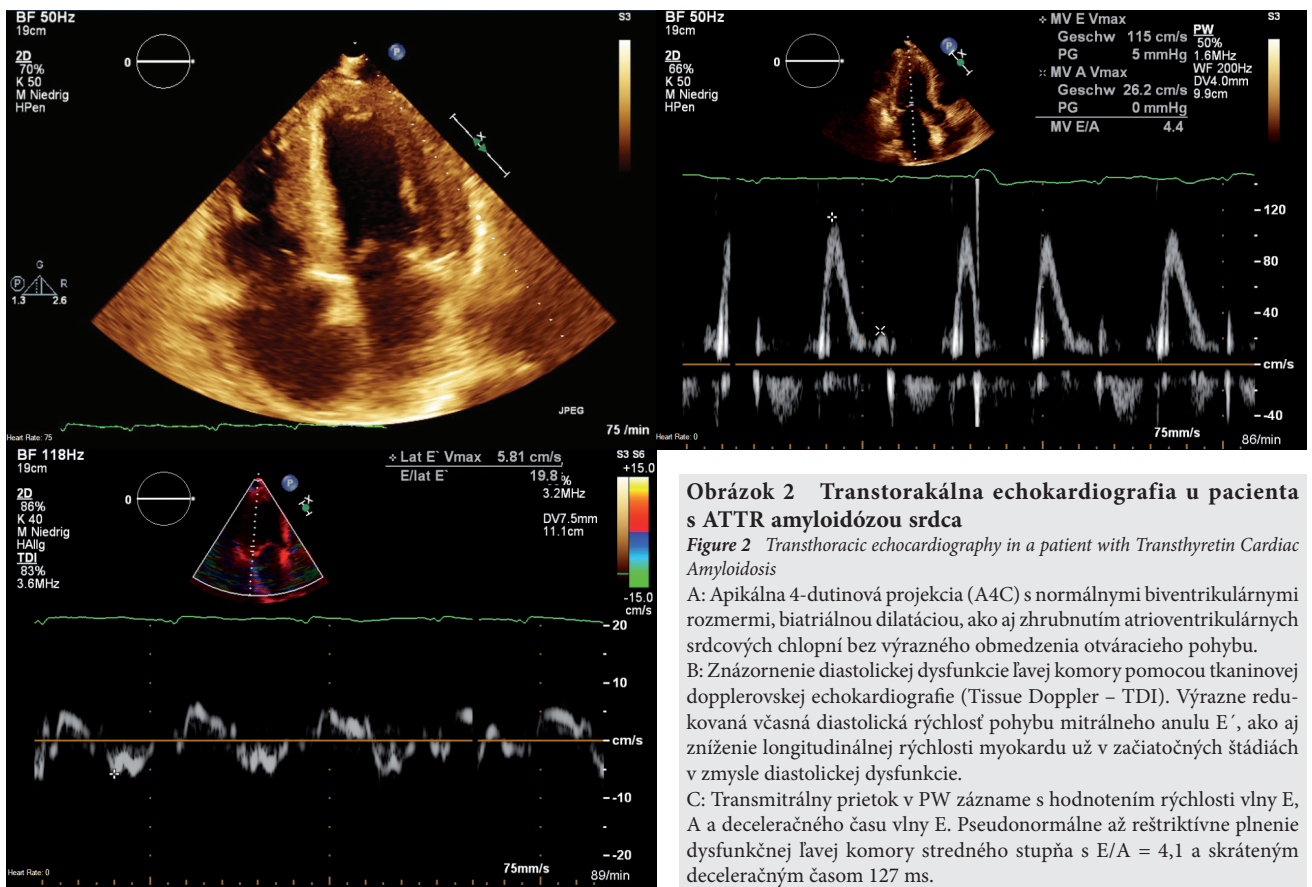
Po stanovení diagnózy podstúpil náš pacient liečbu špecifickým stabilizátorom transtyretnínu, ktorá musela byť po pol roku prerušená pre akútne zlyhanie obličiek. Počas tejto



Obrázok 1 Nešpecifické zmeny na EKG

Figure 1 Non-specific changes on the electrocardiogram

De novo diagnostikovaná fibrilácia predsieni. Pomalá progresia R kmitu nad prednou stenou vzniká v dôsledku depozitu elektricky nevodivých amyloidových fibril v myokarde. Uvedené zmeny sú v protiklade ku koncentricky zhrubnutej svalovine ľavej komory pri hypertrofickej kardiomyopatii (HCM), kde je typická väčšia amplitúda QRS komplexov (11), ako aj prítomnosť hlbokých negatívnych T vln.



špecifickej liečby došlo k zlepšeniu srdcového zlyhávania z funkčného štádia NYHA III na NYHA II.

Príčina akútneho zlyhania obličiek pacienta bola multifaktoriálna: prerenálna komponenta vznikla v dôsledku iatrogénnej hypotenzie a hypovolémie v rámci liečby srdcového zlyhávania; renálna komponenta zasa v dôsledku depozície amyloidu.

Približne rok od stanovenia diagnózy pacient zomrel na následky multiorgánovej dysfunkcie (MODS) v rámci septického šoku. Hemokultúry, ako aj kultivácia moču preukázali infekciu G+-kokmi pri urosepse.

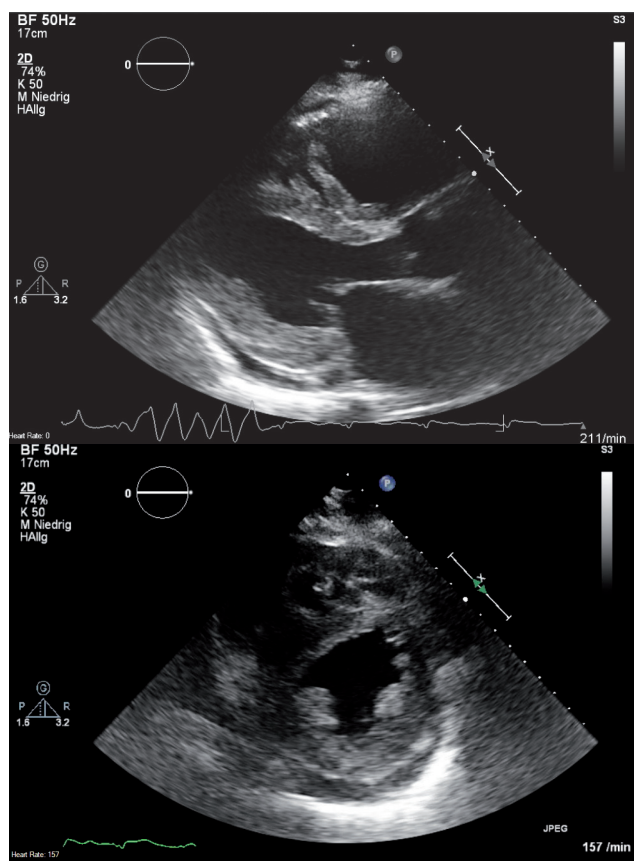
Diskusia

Pre amyloidózu je typická akumulácia nerozpustnej formy proteínov (amyloidov) v organizme, ktoré sa ukladajú extracelulárne do rôznych tkanív, jedným z postihnutých orgánov môže byť aj srdce. Dodnes je známych viac ako tridsať amyloidogénnych proteínov, z ktorých päť môže infiltrovať srdce (3). Jedným z amyloidogénnych proteínov je transtyretín. Destabilizácia transtyretínového (TTR) proteínu a tvorba štrukturálne zmenených TTR-proteínov vedú

k transtyretínom asociovanej amyloidóze srdca (špecifická kardiomyopatia). Táto špecifická kardiomyopatia sa vyskytuje jednak v mutovanej forme (s autozomálne dominantnou dedičnosťou, hereditárna forma), alebo vo forme mutácie tzv. divokého typu (wild typ – wt), pričom niektoré mutácie s väčšou pravdepodobnosťou napadajú srdce, kým iné spôsobujú predovšetkým neurologické postihnutie (4). Senilná nehereditárna transtyretínová amyloidóza (ATTRwt) je systémové ochorenie, ktoré zaraďujeme do skupiny ochorení spôsobených akumuláciou proteínov bez zmeny primárnej štruktúry, najčastejšie do extracelulárneho priestoru (interstícium). Ukladanie extracelulárneho fibrínu spúšťa intracelulárnu stresovú reakciu, nadmernú reguláciu zápalových kaskád, apoptózu a dysfunkciu orgánov. Táto získaná forma bola prvýkrát opísaná v osemdesiatych rokoch minulého storočia, keď bola objavená nededičná forma reštriktívnej kardiomyopatie u starších pacientov. Fenotyp pacientov závisí od základného typu mutácie, pričom TTR-gén postihuje viac ako sto rozličných mutácií. Mutácia Val30Met (zámena valínu na metionín na pozícii 30) je celosvetovo najčastejšia (5). Vzhľadom na postihnutie srdca má osobitý význam mutácia Val122Ile (zámena valínu na izoleucín na pozícii 122), ktorá bola identifikovaná vo výraznom percente afroamerického

obyvateľstva a ktorá sa spája so zvýšeným rizikom kardiálnej manifestácie (5). Neurologické symptómy vo forme periférnej/ autonómnej neuropatie sú prevládajúcou formou manifestácie zmutovaného ATTR. Na rozdiel od iných foriem amyloidózy, typ ATTRwt postihuje dominantne srdce a periférne nervy a len v malej miere pečeň a pľúca. Pri infiltrácii srdca v klinickom obraze dominujú známky srdcového zlyhávania v úvode ochorenia so zachovalou EFLK srdca, s ktorým sa stretávame aj u pacientov s ischemickou chorobou srdca, artériovou hypertenziou, aortálnou stenózou a pri rôznych arytmiách (6). Na základe výsledku z transtorakálneho echokardiografického (TTE) vyšetrenia srdca u týchto pacientov často dochádza k mylnej diagnóze, k zámene za hypertrofickú kardiomyopatiu (KMP), ako príčinu srdcového zlyhávania (7). K chybnnej diagnóze často vedie aj to, že pacienti vo vyššom veku majú často monoklonálnu gamapatiu s nejasným významom (MGUS) (8). Najčastejším symptómom extrakardiálnej

manifestácie je bilaterálny syndróm karpálneho tunela (9). Kľúčové faktory, ktoré môžu prispieť k včasnej diagnostike a tým k liečbe, sú: výrazná hypertrofia LK srdca bez ťažkej alebo nekontrolovanej arteriálnej hypertenzie, neznášanlivosť liekov, ako sú inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu a betablokátory, recidivujúce predsieňové arytmie, permanentný kardiostimulátor a prítomnosť bilaterálneho syndrómu karpálneho tunela (9). Hereditárna transthyretínová amyloidóza s infiltráciou srdca sa zaraďuje k zriedkavým ochoreniam, jej prevalencia sa odhaduje na 1 : 100 000 (4), na druhej strane aktuálne štúdie zdôrazňujú, že senilná nehereditárna transthyretínová amyloidóza srdca u starších ľudí je oveľa častejšia než sa doposiaľ predpokladalo a že toto ochorenie je zrejme poddiagnostikované (3) a v dôsledku starnutia obyvateľstva bude počet týchto pacientov pravdepodobne narastať (10). Amyloidóza srdca prebieha dlho asymptomaticky. Hlavnými znakmi a symptómami ochorenia sú prejavy chronického srdcového zlyhávania LK srdca, pričom u niektorých pacientov môžu byť výraznejšie aj známky zlyhávania pravej komory srdca (11). Hodnoty nátriuretických peptidov a kardiospecifických proteínov (NTproBNP a troponínov) sú u týchto pacientov chronicky zvýšené a pripisuje sa im prognostický význam (12). EKG zmeny pri amyloidóze srdca nie sú špecifické. Nápadná je však nízka voltáž QRS komplexov a predovšetkým pokles amplitúdy kmitu R vo zvodoch V1 až V4. Tieto zmeny sú veľmi cenné vzhľadom na diferenciálnu diagnostiku, pretože TTE nález hypertrofie LK srdca s uvedeným EKG nálezom by mal vzbudzovať podozrenie na amyloidózu srdca (11). TTE vyšetrenie srdca je základná neinvazívna zobrazovacia vyšetrovacia metóda v kardiológii. Typickým nálezom pri amyloidóze srdca je symetrická hypertrofia myokardu, ktorá pripomína hypertrofickú kardiomyopatiu. Depozity amyloidu sa ukladajú predovšetkým v myokarde, môžu sa však ukladať aj v koronárnych cievach, v prevodovom systéme srdca, ale aj v perikarde. Amyloidóza srdca potom môže viesť k reštriktívnej kardiomyopatii, rôznym arytmiám, k chlopňovým chybám, ischemickej chorobe srdca, alebo sa amyloid dominantne hromadí v pľúcnom riečisku, čo môže viesť k pľúcnej hypertenzii. V klinickej praxi je amyloidózu srdca potrebné odlíšiť najmä od hypertrofickej kardiomyopatie (2). Magnetická rezonancia srdca (MRI) je v kardiológii dopĺňujúcou zobrazovacou modalitou, ktorá poskytuje funkčné a morfológické informácie o srdci, je indikovaná v prípadoch, keď TTE vyšetrenie srdca nedokáže poskytnúť dostatok diagnostických informácií. MRI vyšetrenie srdca sa podľa odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti indikuje u pacientov s podozrením na infiltratívnu kardiomyopatiu (trieda IIa) (13). Infiltrácia amyloidu v interstíciu myokardu vedie k zvýšenému distribučnému objemu pre extracelulárnu kontrastnú látku obsahujúcu gadolínium. Výsledkom je, že niekoľko minút po jej podaní dochádza k jej hromadeniu vo všetkých infiltrovaných častiach srdca, pričom sa tieto

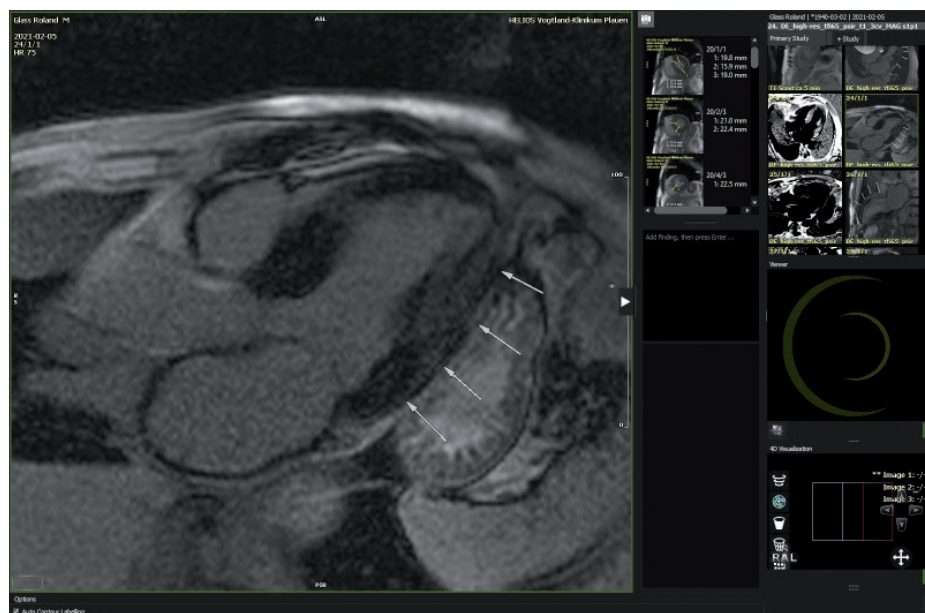


Obrázok 3 Zobrazenie kardiálnej amyloidózy

Figure 3 Imaging of cardiac amyloidosis

A: Dvojrozmerné zobrazenie srdca v parasternálnej projekcii – dlhá os (PLAX) s výraznou koncentrickou hypertrofiou ľavej komory (end-diastolická hrúbka septa 18 mm). Taktiež typickým obrazom je jemne granulovaná textúra myokardu „sparkling myocardium“.

B: parasternálna projekcia – krátka os (PSAX) na úrovni papilárnych svalov s perikardiálnym výpotkom.



Obrázok 4 Zobrazenie kardiálnej amyloidózy pomocou MRI

Figure 4 Imaging of cardiac amyloidosis by MRI

Zobrazenie kardiálnej amyloidózy pomocou MRI srdca s typickým neskorým vysycovaním kontrastnej látky v myokarde. Typický obraz sýtenia myokardu hypertrofickej ľavej komory s maximom v subendokardiálnej oblasti.

patologicky zmenené segmenty v srdci zobrazia hyperintenzívne, keďže v takto patologicky zmenenom tkanive dochádza k pomalšiemu vymývaniu kontrastnej látky. Toto typické a špecifické vysycovanie kontrastnej látky, alebo tzv. „late gadolinium enhancement“ (LGE) myokardu oboch komôr, vrátane papilárnych svalov s maximom v subendokardiálnej oblasti umožňuje jasnú identifikáciu amyloidózy srdca so senzitivitou asi 90 % a špecifickosťou asi 90 % (14).

K doplnujúcim zobrazovacím metódam patrí taktiež kostná scintigrafia. Je známe, že ^{99m}Tc -bifosfonáty používané pri scintigrafii skeletu sa akumulujú v myokarde pacientov s ATTR-amyloidózou. Na rozdiel od toho u pacientov so systémovou AL-amyloidózou k uvedenej akumulácii nedochádza, čo umožňuje diferenciálne diagnosticky odlíšiť oba typy amyloidózy. Skeletová scintigrafia vykazuje vysokú senzitivitu > 99 % a vysokú špecifickosť asi 86 % (15).

K definitívnej diagnóze je však nevyhnutná biopsia myokardu, ktorá je zlatým štandardom v diagnostike infiltratívnych kardiomyopatií, vrátane amyloidózy (16). Do dnešnej doby bolo identifikovaných viac ako 30 fibrilárnych prekurzorových proteínov, z ktorých dva typy sú zodpovedné za asi 95 % prípadov amyloidózy srdca, a to amyloidóza ľahkého imunoglobulínového reťazca (AL) a transtyretínová amyloidóza (ATTR) (16). Prognóza pacientov so senilnou nehereditárnou transtyretínovou amyloidózou s postihnutím srdca je nepriaznivá. Priemerné prežitie od stanovenia diagnózy je asi 2,5 roka, pričom mimoriadne dôležité je čo

najskoršie začatie dnes dostupnej špecifickej liečby. Liečba týchto pacientov bola donedávna iba symptomatická, pričom sa k stabilizácii ochorenia používala kombinácia antibiotík (doxycyklínu) a tauroursodeoxycholovej kyseliny (TUDCA). Novým konceptom farmakologickej liečby je liečba špecifickým stabilizátorom transtyretínu, ktorý predstavuje tafamidis. Tafamidis inhibuje disociáciu transtyretínového tetraméru na monoméry a tým spomaľuje, alebo zabráňuje tvorbe amyloidových fibril. V rámci multicentrickej, dvojnasobne zaslepenej randomizovanej klinickej štúdie ATTR-ACT (Efficacy and Safety of Tafamidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy) sa táto orálne dostupná látka skúmala u 441 pacientov s klinickými známami srdcového zlyhávania. Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bola kombinácia mortality z akýchkoľvek príčin a hospitalizácie. Tafamidis znížil celkovú úmrtnosť o 30 % (29,5 % s tafamidisom oproti 42,9 % s placebom) a miera hospitalizácií poklesla o 32 % (0,48/rok oproti 0,70/rok). Došlo tiež k zreteľnému zlepšeniu kvality života a štatisticky významnému zlepšeniu v rámci šesťminútového testu chôdze. Vedľajšie účinky liečby, ako hnačka alebo infekcie močových ciest, sa pozorovali vo všetkých výskumných skupinách a boli nanajvýš mierne. Je zaujímavé, že vedľajšie účinky boli častejšou príčinou prerušenia liečby v skupine s placebom (17). Táto štúdia je prvou, ktorá skúmala použitie tafamidisu v liečbe senilnej nehereditárnej amyloidózy srdca, pričom kombinácia účinnosti tejto liečby s bezpečnosťou môže byť u týchto pacientov dôležitá.

Záver

Prevalencia chronického srdcového zlyhávania u ľudí starších ako 75 rokov sa pohybuje okolo 10 %. Aktuálne štúdie zdôrazňujú, že senilná transtretínová amyloidóza u starších ľudí je oveľa častejšia ako sa doposiaľ predpokladalo, často vedie k chronickému srdcovému zlyhávaniu a je zrejme poddiagnostikovaná a navyše v dôsledku starnutia obyvateľstva bude počet týchto pacientov pravdepodobne narastať. Vzhľadom na dnes dostupnú špecifickú liečbu je vhodná včasná diagnostika týchto pacientov, aby sa predišlo rozvoju závažného postihnutia srdca a tým sa predĺžil život pacientov.

Literatúra

- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128
- Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Büchel R, Kindermann I, Klingel K, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clin Res Cardiol* 2021;110:479-506. doi: 10.1007/s00392-020-01799-3.
- Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation* 2017;135:1357-1377. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024438.
- Kristen AV. Was am Herzen nagt und auf die Nerven geht. *Der Internist* 2018;11:1432-1289. doi:10.1007/s00108-018-0470-x.
- Rudolph T, Kurz MW, Farbu E. Late-onset familial amyloid polyneuropathy (FAP) Val30Met without family history. *Clin Med Res.* 2008;6:80-82. doi:10.3121/cmr.2008.794.
- Ruberg FL, Appelbaum E, Davidoff R, et al. Diagnostic and prognostic utility of cardiovascular magnetic resonance imaging in light-chain cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol.* 2009;103:544-549. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.09.105.
- Aljaroudi WA, Desai MY, Tang WH, et al. Role of imaging in the diagnosis and management of patients with cardiac amyloidosis: state of the art review and focus on emerging nuclear techniques. *J Nucl Cardiol.* 2014;21:271-283. doi: 10.1007/s12350-013-9800-5
- Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc.* 2013;22;2:e000098. doi: 10.1161/JAHA.113.000098.
- Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidosis: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation.* 2009;29;120:1203-1212. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334.
- Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev.* 2015;20:117-124. doi: 10.1007/s10741-015-9480-0.
- Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med.* 2017 Dec;84(12 Suppl 3):12-26. doi: 10.3949/ccjm.84.s3.02
- Kreusser MM, Volz MJ, Knop B, et al. A novel risk score to predict survival in advanced heart failure due to cardiac amyloidosis. *Clin Res Cardiol.* 2020;109:700-713. doi: 10.1007/s00392-019-01559-y.
- Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;14;35:2733-2779. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.
- Fontana M, Pica S, Reant P, et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. *Circulation.* 2015; 20;132:1570-1579. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016567.
- Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016;133:2404-2412. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612.
- Maleszewski JJ. Cardiac amyloidosis: pathology, nomenclature, and typing. *Cardiovasc Pathol.* 2015;24:343-350. doi: 10.1016/j.carpath.2015.07.008.
- Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;13:379:1007-1016. doi: 10.1056/NEJMoa1805689.