

ДИАГНОСТИЧЕН АЛГОРИТЪМ ПРИ ТРАНСТИРЕТИНОВА АМИЛОИДОЗА С КАРДИОМИОПАТИЯ

**М. Господинова¹, Е. Кинова², Я. Симова³, Й. Йотов⁴, М. Гарчева⁵, Г. Кирова⁶, К. Генова⁷,
А. Тодорова^{8,9}, С. Сарафов¹⁰, И. Търнев^{10,11}, М. Токмакова¹², В. Велчев¹³**

¹Клиника по кардиология, Медицински институт – МВР, София

²Клиника по кардиология, УМБАЛ „Царица Йоанна“ – ИСУЛ – София

³Клиника по кардиология, Аджибадем Сити Клиник Сърдечносъдов център
Университетска болница – София

⁴Втора клиника по кардиология – неинвазивна, УМБАЛ Св. Марина, Медицински университет
„Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна

⁵Клиника по нуклеарна медицина, Аджибадем Сити Клиник Младост – София

⁶Клиника по образна диагностика, Аджибадем Сити Клиник болница Токуда – София

⁷Клиника по образна диагностика, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ – София

⁸Катедра по медицинска химия и биохимия, МУ – София

⁹Генетична медико-диагностична лаборатория „Геника“ – София

¹⁰Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска“, МУ – София

¹¹Департамент по когнитивни науки и психология, НБУ – София

¹²Клиника по кардиология, УМБАЛ „Св. Георги“, МУ – Пловдив

¹³Клиника по кардиология, УМБАЛ „Св. Анна“ – София

DIAGNOSTIC ALGORITHM IN TRANSTHYRETIN AMYLOIDOSIS WITH CARDIOMYOPATHY

**M. Gospodinova¹, E. Kinova², Y. Simova³, Y. Yotov⁴, M. Garcheva⁵, G. Kirova⁶, K. Genova⁷,
A. Todorova^{8,9}, S. Sarafov¹⁰, I. Tournev^{10,11}, M. Tokmakova¹², V. Velchev¹³**

¹Clinic of Cardiology, Medical Institute, Ministry of Interior – Sofia, Bulgaria

²Clinic of Cardiology, UMHAT Tsaritsa Yoanna-ISUL – Sofia, Bulgaria

³Clinic of Cardiology, Acibadem City Clinic Cardiovascular Center University Hospital – Sofia, Bulgaria

⁴Second Cardiology Clinic – noninvasive, UMHAT Sv. Marina, Medical University
Prof Dr P. Stoyanov – Varna, Bulgaria

⁵Clinic of Nuclear Medicine, Acibadem City Clinic Mladost – Sofia, Bulgaria

⁶Clinic of Medical Imaging, Acibadem City Clinic Tokuda Hospital – Sofia, Bulgaria

⁷Clinic of Medical Imaging, UMBALSM “N. I. Pirogov” – Sofia, Bulgaria

⁸Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Medical University – Sofia, Bulgaria

⁹Genetic Medico-Diagnostic Laboratory “Genica” – Sofia, Bulgaria

¹⁰Clinic of Neurology, University Hospital Alexandrovska, Medical University – Sofia, Bulgaria

¹¹Department of Cognitive Science and Psychology, New Bulgarian University – Sofia, Bulgaria

¹²Clinic of Cardiology, UMHAT „Sveti Georgi“ EAD, Medical University – Plovdiv

¹³Clinic of Cardiology, University Hospital “St Anna” – Sofia, Bulgaria

Резюме.

Транстиретиновата сърдечна амилоидоза е рестриктивна кардиомиопатия (ATTR-КМП), резултат от извънклетъчно натрупване на неразтворими транстиретинови амилоидни фибрили в миокарда. Има прогресиращ ход и е възможен летален изход в рамките на 2-6 години от поставяне на диагнозата. Бива два вида – наследствена и див тип. Данни от последните години показват, че дивият тип ATTR-КМП е относително честа причина за сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване, особено при по-възрастни мъже. В същото време в България наследствената транстиретинова амилоидоза не е толкова рядка. Диагностицирни са пет различни патологични мутации. Най-разпространена е p.Glu89Gln, като по данни от юни 2019 г. има установени 62 несвързани семейства със 117 пациенти и 72-ма носители. Диагнозата ATTR-КМП често се поставя със закъснение

или се пропуска, а нейното ранно диагностициране е изключително важно, тъй като има одобрен медикамент (стабилизатор на транстиретина), който е по-ефикасен приложен в начален стадий на заболяването. Други медикаменти са в клинични изпитания. Диагностицирането на АТТР-КМП е процес, изискващ мултидисциплинарен подход с участието на подготвени специалисти, мултимодална образна диагностика, добре оборудвани хистопатологична и генетична лаборатории. Изграждането на експертни центрове на функционален принцип би могло да допринесе за по-ранното откриване, своевременното лечение и проследяването на пациентите с АТТР-КМП, което съответно да подобри тяхната прогноза.

Ключови думи: транстиретинова амилоидоза, кардиомиопатия, диагноза, лечение

Адрес

за кореспонденция: доц. д-р Мариана Господинова, бул „Скобелев“ 79, 1606 София, тел.: +359898254738, e-mail maryvg2009@yahoo.com

Abstract.

Transthyretin cardiac amyloidosis is a restrictive cardiomyopathy ((ATTR-CM), caused by an extracellular deposition of insoluble amyloid fibrils in the myocardium. It is a life threatening disease with life expectancy of 2 to 6 years after diagnosis. There are two types – hereditary and wild type. Recent data reveal that the wild type ATTR-CM is a common cause of heart failure with preserved ejection fraction, especially in elderly men. Hereditary ATTR amyloidosis is not so rare in Bulgaria. Five different mutations have been diagnosed, the most common being p.Glu89Gln, identified in 62 unrelated families with 117 patients and 72 mutation carriers. ATTR-CM diagnosis is often delayed or even missed, however its early recognition has become very important as a new drug, which is a transthyretin stabilizer is now available and other drugs are under development. Updated knowledge about the clinical presentation, diagnostic algorithm, available and future therapeutic options for ATTR-CM are a prerequisite for an early identification, timely treatment and better prognosis of the affected patients. The diagnosis requires a multidisciplinary approach with the participation of experienced specialists, multimodality imaging, well equipped histopathological and genetic laboratories. Establishing centres of expertise could improve the management of the patients with ATTR-CM.

Key words: transthyretin amyloidosis, cardiomyopathy, diagnosis

Address

for correspondence: Assoc. Prof. Mariana Gospodinova, MD, PhD, 79 Skobelev Blvd, 1606 Sofia, Bulgaria, phone +359898254738, e-mail maryvg2009@yahoo.com

ВЪВЕДЕНИЕ

Транстиретиновата (АТТР) амилоидоза е инвалидиращо заболяване с прогресиращ ход и с възможен летален изход в рамките на 2-6 години от поставяне на диагнозата [1]. АТТР сърдечна амилоидоза е рестриктивна кардиомиопатия (АТТР-КМП), резултат от извънклетъчно натрупване на неразтворими транстиретинови амилоидни фибрили в миокарда [2]. Заболяването бива два вида – наследствена и див тип АТТР амилоидоза, последната известна още като *сенилна амилоидоза* [3, 4]. Транстиретинът е прекурсорният амилоидогенен белтък при двата вида АТТР амилоидоза. Синтезира се предилекционно в черния дроб и служи като транспортен протеин на тироксина и на ретинол-свързващия протеин, откъдето произхожда името му – транспортира тироксин и ретинол. Нормално той циркулира като тетрамер от четири идентични субединици, но под въздействието на различни фактори стабилността им се нарушава и тяхната дисоциация води до образуване на значителни количества мономери, които се организират в олигомери и протофибрили и се натрупват в екстрацелулар-

INTRODUCTION

Transthyretin (ATTR) amyloidosis is a debilitating disease with life expectancy of 2 to 6 years after diagnosis [1]. ATTR cardiomyopathy (ATTR-CM) is a restrictive cardiomyopathy, caused by an extracellular deposition of insoluble fibrils in the myocardium [2]. It can be either hereditary or wild type, the last also known as *senile amyloidosis* [3,4]. Transthyretin is the precursor protein, produced mainly by the liver and circulating in the plasma as a tetramer, comprised by four identical subunits. Its name is derived from its function, which is to transport thyroxine and retinol-binding protein. As a result of a genetic mutation or because of not well understood factors yet, associated with aging, ATTR tetramers may become unstable and their dissociation leads to the formation of monomers, which aggregate to form oligomers and protofibrils depositing as insoluble amyloid fibrils

ното пространство на различни тъкани под формата на неразтворими амилоидни фибрили [5, 6]. Наследствената АТТР амилоидоза се причинява от мутации в транстиретиновия ген и има автозомно доминантно унаследяване, като понастоящем са известни над 130 мутации [7, 8]. Дивият тип транстиретин е нормалният протеин, който се синтезира в черния дроб и който поради все още ненапълно изяснени причини, свързани с възрастта и стареенето, става структурно нестабилен и амилоидогенен [4].

Другата най-често срещана амилоидоза, засяга сърцето, е лековерижната амилоидоза, която само в около 15% от случаите е свързана с мултиплен миелом. При този вид амилоидоза е налице патологичен клон от плазматични клетки в костния мозък, който произвежда моноклонални леки вериги λ или κ , които формират амилоидни фибрили [9]. Лековерижната амилоидоза има изключително неблагоприятна прогноза с преживяемост между 6 и 12 месеца след установяване на сърдечно засягане, което налага при възникнало съмнение, незабавно диагностициране и започване на лечение [10].

РАЗПРОСТРАНЕНИЕ И КЛИНИЧНА КАРТИНА

Див тип АТТР амилоидоза

Дивият тип АТТР амилоидоза обикновено засяга по-възрастни пациенти, предимно мъже над 60-годишна възраст, като в последните години се установява и при жени, но с около 10 години по-късна изява [11, 12, 13]. Преимуществено ангажира сърцето, като чести екстракардиални прояви са синдром на карпалния канал, стеноза на спиналния канал, както и руптура на сухожилието на двуглавия мускул на мишницата [14, 15]. Понастоящем, изчислената честотата на разпространение на дивия тип АТТР амилоидоза е 2,8 случая на 10 000 за територията на Европейския съюз (<https://www.orpha.net>). Публикации от последните години показват, че честотата на дивия тип АТТР-КМП е значително подценена. При едно патонатомично проучване се установява наличие на ТТР амилоидни депозити в миокарда при около 25% от аутопсираниите пациенти над 80 години [16]. Клиничните данни сочат, че при около 13% от възрастните пациенти (> 60 год.) със сърдечна недостатъчност (СН) и запазена фракция на изтласкване (ФИ) и при около 16% от пациентите с тежка аортна стеноза, подложени на транскатетърна подмяна на аортната клапа, се установява АТТР-КМП [11, 17, 18].

Наследствена АТТР амилоидоза

Наследствената АТТР амилоидоза е диагностицирана в България за първи път през 2008 г. от еки-

п в the interstitial space of different tissues [5, 6]. The hereditary ATTR amyloidosis or according to the last amyloid nomenclature document – variant ATTR (ATTRv) amyloidosis, is an autosomal-dominant disease caused by a mutation in the TTR gene [7]. More than 130 mutations are known so far [8]. In wild type ATTR (ATTRwt), the normal transthyretin, becomes structurally unstable and amyloidogenic [4].

The other most common type affecting the heart is the light chain (AL) amyloidosis, in which a pathological clone of plasmatic cells in the bone marrow produces monoclonal light chains κ and λ , which aggregate to form the amyloid fibrils [9]. In about 15% of the cases, AL amyloidosis is associated with multiple myeloma. AL amyloidosis is a rapidly progressive disease with survival duration between 6 and 12 months after cardiac involvement identification. Suspicion for AL amyloidosis must be managed as a medical emergency with prompt diagnosis and treatment [10].

PREVALENCE AND CLINICAL PRESENTATION

ATTRwt amyloidosis

ATTRwt amyloidosis affects mainly elderly men above 60 years of age, but women may also be affected, about 10 years later [11,12,13]. The heart is the predominantly involved organ, but bilateral carpal tunnel syndrome and spinal stenosis are also common findings [14, 15]. The estimated prevalence of the ATTRwt amyloidosis is 2.8 cases per 10 000 for the European Union (<https://www.orpha.net>), but there is an increasing number of publications revealing that it is underdiagnosed. Autopsy study results revealed TTR amyloid deposits in the myocardium of 25% of deceased patients above 80 years of age [16]. Recent publications reported ATTRwt amyloidosis in 13% of the elderly patients (> 60 years) admitted with symptoms of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and in 16% of the patients with severe aortic stenosis, in whom percutaneous aortic valve replacement was performed [11, 17, 18].

ATTRv amyloidosis

ATTRv was diagnosed for the first time in Bulgaria in 2008 in two families as familial amyloid polyneurop

па на проф И. Търнев и до момента в страната са известни пет различни мутации: p.Glu89Gln, p.Val30Met, p.Ser77Phe, p.Gly47Glu и p.Ser52Pro [19]. p.Glu89Gln е най-разпространената мутация и е установена в 62 несвързани семейства със 117 пациенти и 72 носители на патологичната мутация [20]. Средната възраст на изява на болестта е между 50 и 60 г. Установен е ендемичен район, обхващащ Благоевградска и Кюстендилска област, но в резултат на миграционни процеси, пациенти със същата мутация се срещат и в много други региони на страната. p.Val30Met, най-разпространената в света мутация, е рядка за България и е установена в 9 семейства, произхождащи главно от югоизточна България и региона на град Смолян, но също така са диагностицирани пациенти и в региона на град София. Друга рядка за България мутация (p.Ser77Phe) е установена при 8 семейства, всичките произхождащи от района на с. Вакарел, Софийска област. Само едно семейство е диагностицирано с мутацията p.Ser52Pro и произхожда от региона на Велико Търново. Мутацията p.Gly47Glu е диагностицирана в две ромски семейства от Русенския регион, засяга млади хора (между 30 и 40 год.) и се характеризира с изключително агресивен ход.

При над 90% от пациентите в България се наблюдава смесен фенотип с едновременно засягане на периферната нервна система и сърцето, като макар и рядко се наблюдават и пациенти с предимно сърдечен или неврологичен фенотип [21]. Периферната полиневропатия обикновено започва със сетивни нарушения в пръстите на краката, с бърза прогресия към по-проксималните части на долните крайници като постепенно обхващат и горните крайници. Нарушава се усетът за болка и температура. Постепенно се засягат по-големите сетивни и моторни нерви, което води до прогресираща слабост и атрофия. Моторният дефицит също прогресира и води до затруднения в ходенето. В рамките на няколко години пациентите се нуждаят от помощно средство при ходене или инвалидна количка. Автономната нервна система, гастроинтестиналният тракт и други органи също са ангажирани. Характерни симптоми са ортостатична хипотония, диария, редуваща се със запек или самостоятелна изява на запек или диария, гадене, повръщане след нахранване, лесно засищане, проблеми при уриниране, еректилна дисфункция. Често се наблюдава немотивирана редукция на тегло, понякога до тежка кахексия. Много от пациентите са с анамнеза за двустранен карпал тунел синдром, който може да бъде първата проява на болестта и да предшества разгръщането на пълната клинична картина с 10-15 години. Бъбречното засягане е рядко при АТТР амилоидоза за разлика от лековерижната амило-

athy by a neurologist team, headed by Prof. Tournev. Since then five different mutations have been identified: p.Glu89Gln, p.Val30Met, p.Ser77Phe, p.Gly47Glu and p.Ser52Pro [19]. p.Glu89Gln was the most common mutation found in 62 unrelated families with 117 patients and 72 mutation carriers [20]. The age of disease presentation is usually between 50 and 60 years. The majority of the Bulgarian patients originated from an area in the southwestern part of the country. An endemic region was identified, involving Blagoevgrad and Kyustendil region, but because of internal migration processes, patients with this mutation were diagnosed in many other regions of the country. p.Val30Met, the most common mutation globally is relatively rare in Bulgaria. It was found in 9 families, originating mainly from the south-eastern part of the country. Another rare for our country mutation – p.Ser77Phe was found in 8 families, all originating from the small village of Vakarel, situated near the capital. p.Ser52Pro mutation was diagnosed in one family from the region of Veliko Tournovo. p.Gly47Glu mutation was diagnosed in two Roma families from the region of Russe, affecting young people (between 20 and 40 years) with a very aggressive course of the disease.

The majority ($\approx 90\%$) of the Bulgarian patients with ATTRv amyloidosis have mixed phenotype with both neurological and cardiac involvement, but there are patients with predominant cardiac or neurological phenotype and nonparallel progression [21]. The peripheral nervous system involvement is characterized by sensorimotor symptoms, usually beginning in the distal lower limbs with relatively fast progression to the more proximal parts and to the upper limbs. Loss of temperature and pain sensations is one of the first symptoms. Gradually, larger sensory and also motor nerves are involved, motor deficiency progresses, which leads to walking disability. In a few years the patients need a walking stick or become wheel chair dependent. Autonomic dysfunction presents as orthostatic hypotension, disturbances of gastrointestinal motility, most commonly diarrhea alternating with constipation but also constipation, diarrhea, nausea, and vomiting, neurogenic bladder and erectile dysfunction. Unmotivated weight loss is a common initial symptom, which could progress to

идоза. По-рядко, но много специфично е отлагането на амилоид в стъкловидното тяло.

АТТР-КМП

АТТР-КМП е рестриктивна КМП, при която транстиретинови амилоидни фибрили се отлагат в миокарда на лявата и дясната камера, в предсърдията, сърдечните клапи и периваскуларно в малките съдове, ангажирана е и проводната система. Най-честата клинична изява е прогресираща сърдечна недостатъчност при запазена ФИ, като нейната изява се предшества от различно дълъг безсимптомен период, през който настъпва прогресивно инфилтриране на миокарда с амилоид. Наличието на понижена ФИ не изключва това заболяване, тъй като естественият ход на болестта води до потискане на систолната функция, както е възможно и наличието на придружаващи сърдечни заболявания [12]. Проявите на сърдечна недостатъчност могат да бъдат маскирани от намалената двигателна активност във връзка с периферната полиневропатия при наследствената АТТР амилоидоза. Често срещана е ангинозната симптоматика в резултат на отлагане на амилоид в малките съдове без сигнификантни стенози на епикардните съдове [22]. Ритъмно-проводните нарушения, като предсърдно мъждене и сърдечен блок, са чести, нерядко се налага имплантиране на постоянен електрокардиостимулатор. Предсърдното мъждене повишава риска от емболичен мозъчен инсулт. Най-честата причина за смърт при пациентите с наследствена АТТР са прогресиращата сърдечна недостатъчност и внезапната сърдечна смърт, най-често поради електро-механична дисоциация [23].

При някои от пациентите сърдечното увреждане е погрешно интерпретирано като хипертонично сърце, дори при липса на анамнестични данни за артериална хипертония, а при пациенти с по-изразена левокамерна (ЛК) хипертрофия често се поставя диагнозата хипертрофична кардиомиопатия (ХКМП). Проучване показва, че 35% с АТТР-КМП са били погрешно диагностицирани с други по-често срещани сърдечно-съдови заболявания, от тях съответно с хипертонична КМП (35%), ХКМП (23,5%), исхемична болест на сърцето (11,8%), сърдечна недостатъчност със запазена ФИ (8,8%) и аортна стеноза (8,8%) [12]. В други случаи, пациенти с предшестваща артериална хипертония или нормотония се оплакват от ниско артериално налягане, което може да насочи към развитие на сърдечна амилоидоза.

Диагноза

Тъй като АТТР-КМП се смята за рядко заболяване със симптоми, подобни на тези при други по-чес-

cachexia in the advanced stage. Many patients have a history of bilateral carpal tunnel syndrome, which could be the first presentation of the disease, preceding the other symptoms for 10 to 15 years. Kidney involvement is rare in ATTR amyloidosis. A rare, but specific finding is the amyloid deposition in the vitreous body.

ATTR-CM

ATTR-CM is a restrictive cardiomyopathy, caused by a deposition of TTR amyloid fibrils in the myocardium of the left and right ventricle, in the atria, the heart valves, in the small vessel walls and the conduction system. HFpEF symptoms are the most common clinical manifestations, but they are preceded by an asymptomatic period of progressive infiltration in the myocardium. Reduced EF could also be observed during the natural course of the disease or caused by concomitant cardiovascular diseases [12]. In ATTRv amyloidosis, heart failure symptoms may be masked by the disability, caused by the peripheral nervous system involvement. Angina symptoms are common, because of amyloid deposition in the small vessel walls, without significant obstruction of the epicardial vessels [22]. Rhythm and conduction disturbances, such as atrial fibrillation and heart block are common. Pace-maker implantation is frequently required. Atrial fibrillation increases the risk for embolic strokes. The most common cause of death is progressive heart failure and sudden death, most frequently caused by pulseless electrical activity [23].

Published data reveal that 35% of ATTR-CM patients have been incorrectly diagnosed with other more common cardiovascular diseases, such as hypertensive heart (35%), HCM (23.5%), ischemic heart disease (11.8%), HFpEF (8.8%) and aortic stenosis (8.8%) [12]. A suggestive sign for cardiac amyloidosis is low blood pressure and intolerance to antihypertensive drugs in patients with previously high or normal blood pressure.

DIAGNOSIS

ATTR-CM diagnosis is frequently delayed or even missed. Apart from being misdiagnosed, it has been

ти сърдечно-съдови заболявания, тя обикновено се диагностицира със закъснение или се пропуска. До известна степен съществува и nihilistic подход към това заболяване с презумпцията, че липсва специфично лечение [24]. Наскоро беше одобрено такова лечение (тафамидис 61 mg) за ATTR-КМП както наследствена, така и див тип. Тафамидис е стабилизатор на транстиретина и през последните години се използва при пациенти с наследствена транстиретинова полиневропатия в доза 20 mg. Ефектът от лечението е по-добър както при периферна невропатия, така и при кардиомиопатия, когато се приложи в по-ранен стадий на заболяването [25]. Ограничаващи фактори при диагностицирането на ATTR-КМП са също: нуждата в някои случаи от провеждане на ендомиокардна биопсия (ЕМБ), която е инвазивно изследване и крие известни рискове от възникване на сериозни усложнения, както и необходимостта от наличие на добре оборудвана патологична лаборатория и подготвени специалисти, за да се постави точна хистологична диагноза. Нарастващият брой новодиагностицирани пациенти с ATTR-КМП през последните години се дължи на използването на костната сцинтиграфия, за която има данни, че е много чувствителен и високоспецифичен неинвазивен диагностичен метод при това заболяване [26].

Диагностичен алгоритъм

На базата на установените досега данни и на общоприет международен консенсус предлагаме следния алгоритъм за диагностика на ATTR-КМП в България (фиг. 1) [26, 27, 28]. Всички пациенти, при които има съмнение за сърдечна амилоидоза, са показани за провеждане на костна сцинтиграфия и тестове за потвърждаване или отхвърляне на лековерижна амилоидоза, а именно имуоелектрофореза с имуофиксация на серум и урина и количествено изследване на свободни леки вериги в серума и тяхното съотношение. При липса на моноклонал протеин и нормално съотношение на λ или κ леки вериги, както и ако няма натрупване на радиофармацевтик в миокарда (степен 0) се отхвърля наличието на ATTR или лековерижна амилоидна КМП. Може да става въпрос за друг вид рядка сърдечна амилоидоза, ХКМП или рестриктивна кардиомиопатия. Препоръчва се магнитно-резонансно изследване на сърце и по преценка ЕМБ с хистологично изследване, както и генетичен анализ за диагностициране на рядка форма на амилоидоза (AApoAI) или друга наследствена КМП. При пациенти с категорично положителна костна сцинтиграфия, т.е. натрупване на радиофармацевтика, оценено като степен 2 или 3, и категорично отрицателен резултат за моноклонална гамапатия, приемаме, че става въпрос за ATTR-КМП, която може

considered an untreatable disease, which discourages the physicians to be persistent to reach the final diagnosis [24]. A specific treatment for ATTR-CM (tafamidis 61 mg) has been recently approved for both hereditary and wild type. It is a transthyretin stabilizer which has been used in patients with transthyretin amyloid polyneuropathy for several years at 20 mg dose. It is most effective when initiated at an early stage [25]. A limiting factor for ATTR-CM diagnosis has been the need for an endomyocardial biopsy (EMB), which being an invasive procedure carries some risks for serious complications. Another limiting factor is the need of experienced pathologists and well equipped laboratory for achieving a reliable histological diagnosis. The increased number of recently diagnosed ATTR-CM patients has been achieved through increased awareness of the disease and the use of bone scintigraphy as a sensitive and highly specific noninvasive diagnostic method [26].

Diagnostic algorithm

Based on internationally approved consensus documents we propose an algorithm for diagnosis of ATTR-CM in Bulgaria (Fig. 1) [26, 27, 28]. All patients in whom cardiac amyloidosis is suspected, based on clinical presentation or imaging data (echocardiography and/or cardiac magnetic resonance (CMR)) must be referred for bone scintigraphy and AL amyloidosis rule out. The following tests should be performed: serum and urine protein electrophoresis with immunofixation (SPIE, UPIE) and free light chains (FLC) assay. Both, ATTR and AL cardiomyopathy are ruled out when both tests are negative i.e. no monoclonal protein is identified and the bone scintigraphy score is assessed as Grade 0 – the likely diagnosis is another rare type of cardiac amyloidosis (AApoAI) or other hypertrophic or restrictive cardiomyopathy. Cardiac magnetic resonance (CMR), if not already performed, EMB with histology and/or genetic tests are recommended at physician discretion for elucidating the diagnosis. Patients with definitively positive bone scintigraphy, i.e. Grade 2 or 3 and definitively negative results for monoclonal gammopathy will be diagnosed with ATTR-CM, either

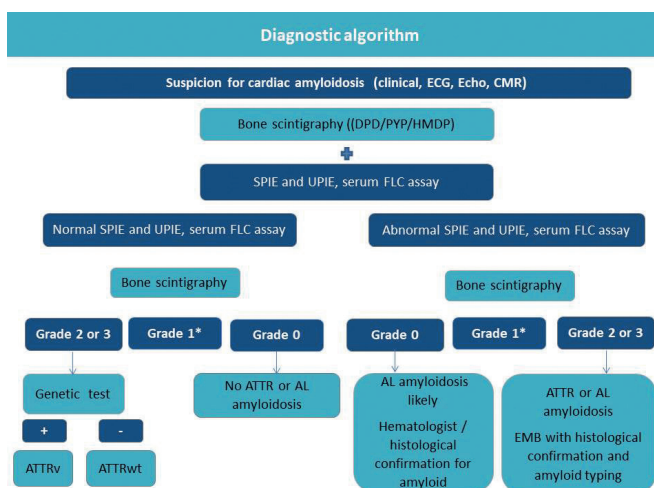
да бъде наследствена или див тип. Следващата стъпка е молекулярногенетичен анализ за разграничаване на двете форми. В случаите с положителна костна скintiграфия (степен 2 или 3), при които не може категорично да се изключи моноклонална гамапатия, е необходимо провеждане на ЕМБ с хистологично потвърждаване и имунотипизиране на амилоида – транстиретин или леки вериги. Трябва да се има предвид, че при около 5% от хората над 70-годишна възраст може да се диагностицира моноклонална гамапатия с неустановено значение MGUS, която да съпътства АТТР-КМП [29]. В случаите с отрицателна костна скintiграфия (степен 0) и сигурни данни за моноклонална гамапатия, пациентите се насочват към хематолог за допълнително диагностично уточняване, лечение и проследяване. Необходимо е хистологично потвърждаване на амилоида в засегнат орган (бъбреци, сърце, костен мозък, кожа и т.н.). При данни от костната скintiграфия за степен 1 на натрупване в миокарда е необходимо хистологично потвърждаване и типизиране на амилоида за поставяне на окончателна диагноза. На фиг. 2 е показана мултимодална образна диагностика при пациентка с наследствена АТТР-КМП.

hereditary or wild type. The next step is to perform genetic analysis to differentiate between both types. In patients with positive bone scintigraphy (Grade 2 or 3), when monoclonal gammopathy could not be definitively ruled out, EMB with histological confirmation and typing of the amyloid with immunohistochemistry or mass spectrometry is mandatory. The fact that about 5% of people above 70 years of age are diagnosed with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) has to be taken in consideration [29]. If the bone scintigraphy is negative (Grade 0) and there are definitive results, confirming monoclonal gammopathy, the patients must be referred to a hematologist for further diagnosis, treatment and follow up. In cases with Grade 1 uptake from bone scintigraphy, a specialized assessment with histological confirmation and typing of the amyloid is needed for definitive diagnosis. Figure 2 demonstrates the use of multimodality imaging in ATTR-CM diagnosis.



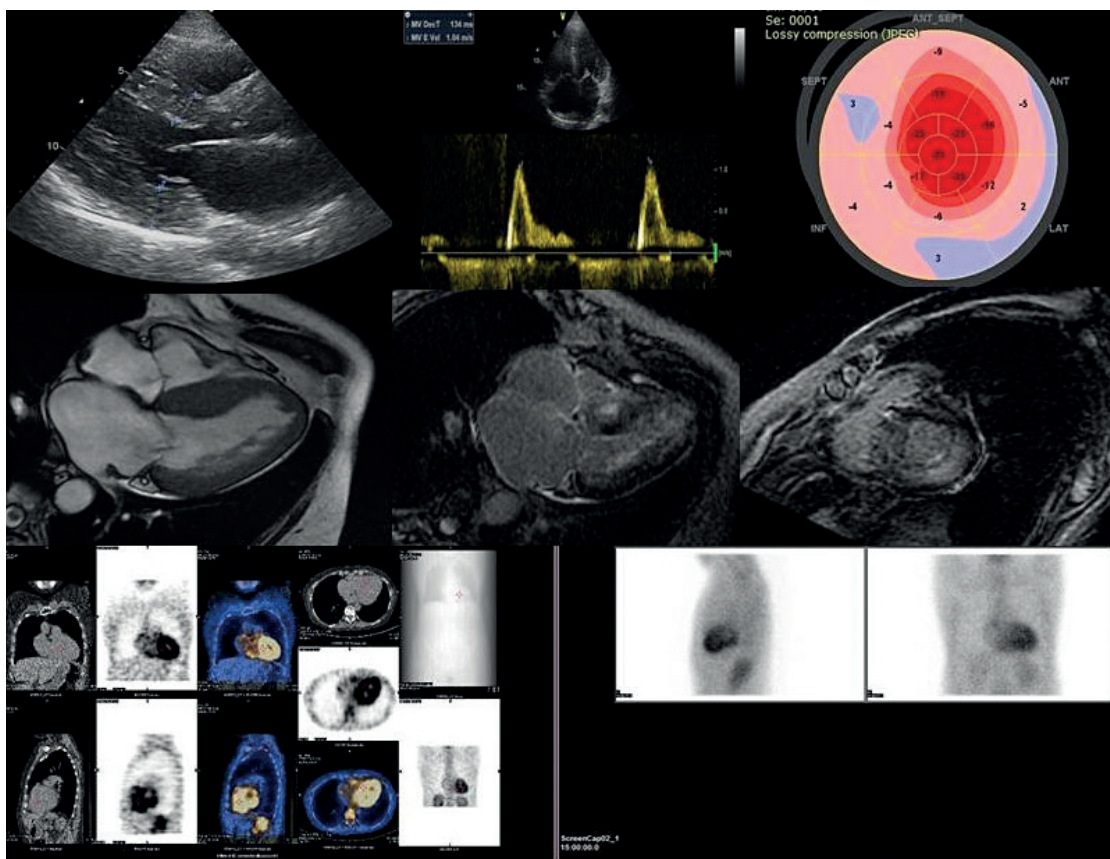
*хистологично потвърждаване и типизиране на амилоида; АТТР-КМП – транстиретинова амилоидоза с кардиомиопатия; ЕКГ – електрокардиограма; ЕхоКГ – ехокардиография; МРТ – магнитнорезонансна томография; ЕМБ – ендомиокардна биопсия; DPD – 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid; HDMP – hydroxymethylene diphosphonate; PYP – pyrophosphate; АЛ – лековерижна амилоидоза

Фиг. 1. Диагностичен алгоритъм при съмнение за амилоидна кардиомиопатия



*histologic confirmation and typing of the amyloid; ECG – electrocardiogram; Echo – echocardiography; CMR – cardiac magnetic resonance; DPD – 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid; HDMP – hydroxymethylene diphosphonate; PYP – pyrophosphate; SPE – serum protein electrophoresis with immunofixation; UPIE – urine protein electrophoresis with immunofixation; FLC – free light chains; EMB – endomyocardial biopsy; ATTRv – variant transthyretin amyloidosis; ATTRwt – wild type transthyretin amyloidosis; AL – light chain amyloidosis

Fig. 1. Diagnostic algorithm for patients with suspected amyloid cardiomyopathy



Горен ред – ехокардиографски образи; от ляво надясно: ЛК „хипертрофия“; диастолен кръвоток с Pulsed-wave Doppler; типичен образ на запазен лонгитудинален стрейн на сърдечния връх. **Среден ред** – образи от магнитнорезонансно изследване; от ляво надясно: дебели стени на ЛК, дилатирано ЛП; типично късно контрастно усилване с гадолиний. **Долен ред** – образи от ^{99m}Tc -PYP костна скитиграфия със SPECT; степен 3 на натрупване на радиофармацевтика в миокарда

Фиг. 2. Мултимодална образна диагностика при пациентка с транстиретинова амилоидна кардиомиопатия (собствен материал)

Upper row – echocardiographic images; from left to right: thick left ventricle, Pulsed-wave Doppler of mitral inflow, typical apical sparing on bull's eye with speckle tracking echocardiography; **middle row** – CMR images from left to right: native image with thick left ventricle, dilated left atrium, typical late gadolinium enhancement **bottom row** – ^{99m}Tc -PYP bone scintigraphy with SPECT images. ^{99m}Tc -PYP myocardial uptake assessed as Grade 3.

Fig. 2. Multimodality imaging in a female patient with hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy (from personal archive)

Ключови критерии за АТТР КМП

Задебелени ЛК стени ≥ 12 mm без дилатация на ЛК в комбинация с ≥ 1 от следните насочващи белези [30, 31]:

При див тип АТТР амилоидоза:

- Мъже над 60-годишна възраст и жени над 70 год. със СН при запазена ФИ
- Ортостатична хипотония
- Симптоматична хипотония или нормотония при предшестваща АХ
- Десностранна СН, плеврални изливи
- Двустранен синдром на карпалния тунел
- Стеноза на спиналния канал
- Руптура на сухожилието на двуглавия мускул на мишницата
- Новодиагностицирана ХКМП след 60-годишна възраст
- Аортна стеноза с нисък дебит

Key criteria for ATTR-CM

Increased LV thickness ≥ 12 mm without LV dilatation in combination with ≥ 1 of the following key criteria [30, 31]:

In ATTRwt amyloidosis:

- Men above 60 years and women above 70 years of age with HFpEF
- Orthostatic hypotension
- Symptomatic hypotension or normal blood pressure in preexisting arterial hypertension
- Right sided HF, pleural effusion
- Bilateral carpal tunnel syndrome
- Spinal stenosis
- Biceps tendon rupture
- Newly diagnosed HCM after 60 years of age
- Low flow aortic stenosis

- Ангина пекторис при липса на сигнификантни коронарни стенози
- Имплантиран постоянен ЕКС
- Нисък QRS волтаж и/или псевдоинфарктен образ
- Предсърдно мъждене и/или сърдечен блок
- Белези за инфилтративна КМП като задебеляване на клапните платна, междупредсърдния септум и ДК стена
- Намален глобален лонгитудинален стрейн с относително запазен лонгитудинален стрейн на сърдечния връх
- Перикарден излив
- Типичен образ на късно контрастно усилване на МРТ
- Непоносимост към стандартните медикаменти за СН: ACE, АРБ, бета-блокери, СА антагонисти, дигиталисови препарати
- Персистиращо повишено тропониново ниво.

При наследствена АТТР амилоидоза:

- Белези за инфилтративна КМП като задебеляване на клапните платна, междупредсърдния септум и ДК стена
- Намален глобален лонгитудинален стрейн с относително запазен лонгитудинален стрейн на сърдечния връх
- Перикарден излив
- Типичен образ на късно контрастно усилване на МРТ
- Двустранен синдром на карпалния тунел
- Нисък QRS волтаж и/или псевдоинфарктен образ
- Предсърдно мъждене и/или сърдечен блок
- Периферна полиневропатия
- Вегетативни прояви като ортостатична хипотония, диария, редуваща се със запек, лесно засищане, повръщане след нахранване, затруднения при уриниране, еректилна дисфункция
- Немотивирана редукция на тегло
- Фамилност и произход от ендемичен район.

Диагностични тестове

ЕКГ

Нисък волтаж на ЕКГ при наличие на ЛК хипертрофия е патогномоничен белег за сърдечна амилоидоза, но се среща само при около 25-40% от пациентите с АТТР, по-често при лековерижната форма в 45-60%. Много характерен е т.нар. *псевдоинфарктен образ* (патологичен Q-зъбец), който се среща в около 2/3 от болните, както с АТТР, така и с лековерижна амилоидоза. Други често срещани промени са ляв преден хемиблок и А-V блок I ст. Предсърдно мъждене се среща при около 30% от пациентите със сенилна амилоидоза, при наследствена АТТР (< 10%) и при лековерижна (< 20%) [13, 32, 33].

- Angina pectoris without significant coronary stenosis
- Implanted permanent pacemaker
- Low QRS voltage, pseudoinfarct pattern
- Atrial fibrillation, heart block
- Infiltrative features such as thickened valve leaflets, atrial septum, right ventricular wall
- Reduced global longitudinal strain with relatively preserved apical strain
- Pericardial effusion
- Characteristic late gadolinium enhancement
- Hypertension and HF medication intolerance such as: ACE, ARB, beta-blocker, calcium channel blocker, digitalis
- Persistently elevated troponin levels

In ATTRm:

- Infiltrative features such as thickened valve leaflets, atrial septum, right ventricular wall
- Reduced global longitudinal strain with relatively preserved apical strain
- Pericardial effusion
- Characteristic late gadolinium enhancement
- Bilateral carpal tunnel syndrome
- Low QRS voltage, pseudoinfarct pattern
- Atrial fibrillation, heart block
- Peripheral polyneuropathy
- Autonomic dysfunction: orthostatic hypotension, alternating diarrhea and constipation, diarrhea, constipation, early satiety, nausea, postprandial vomiting, neurogenic bladder, erectile dysfunction
- Unmotivated weight reduction
- Family history and origin from endemic region

Diagnostic tests

Electrocardiography (ECG)

Low voltage ECG in the presence of LV "hypertrophy" is a pathognomonic sign for cardiac amyloidosis, but is found in about 25-40% of the patients with ATTR amyloidosis, more frequently in AL amyloidosis – in about 45-60%. Another characteristic sign is the *pseudoinfarct pattern* (pathological Q wave), found in about 2/3 of the patients with both ATTR and AL amyloidosis. Other common findings are left anterior hemiblock and A-V block 1st degree. Atrial fibrillation is present in about 30% of the patients with ATTRwt, in < 10% in ATTRm and < 20% in AL amyloidosis [13, 32, 33].

Ехокардиография

Ехокардиографското изследване е ключово за диагностицирането на сърдечна амилоидоза, като общоприет критерий е дебелина на ЛК стена ≥ 12 mm при липса на друга причина за ЛК хипертрофия [34, 35]. Ехокардиографията е незаменима за оценка на диастолната функция, която при сърдечна амилоидоза е засегната от самото начало на развитие на заболяването и отразява неговата прогресия. В ранните стадии се наблюдава нарушена ЛК релаксация, която с напредване на болестта еволюира в умерена по степен диастолна дисфункция, а по-късно в рестриктивен тип ЛК пълнене. Speckle tracking ехокардиографията има съществена роля при диагностицирането, проследяването и прогностичната оценка на сърдечната амилоидоза и отграничаването ѝ от други заболявания с хипертрофичен фенотип като ХКМП, хипертонично сърце, спортно сърце, болест на Фабри. Характерен белег е намаленият глобален лонгитудинален стрейн с относително запазен лонгитудинален стрейн на сърдечния връх (черешката на тортата) [36, 37, 38]. Чрез ЕхоКГ не може да се отидиференцира АТТР от лековерижна сърдечна амилоидоза.

Следните ехокардиографски промени са характерни за амилоидна КМП:

- Увеличена дебелина над 12 mm на ЛК и над 7 mm на дясната камера с повишена ехогенност на миокарда.
- Нормални или намалени размери на ЛК.
- Различна по тежест диастолна дисфункция – от нарушена релаксация през псевдонормален образ, до рестриктивен тип ЛК пълнене.
- Запазена ($> 50\%$) или в напредналите стадии намалена ФИ.
- Намален глобален лонгитудинален стрейн.
- Базално-апикален градиент на лонгитудиналния стрейн с относително запазена деформация на сърдечния връх при STE.
- Дилатация на ляво предсърдие.
- Дилатация на дясно предсърдие и долна куха вена.
- Задебеляване на клапните платна, обикновено с лека до умерена по степен регургитация.
- Задебеляване на междупредсърдния септум.
- Малък перикарден излив (при около 50% от пациентите).

Магнитно-резонансна томография (МРТ)

МРТ е златен стандарт за оценка на структурата на сърцето и дава допълнителна информация по отношение на тъканните характеристики на миокарда. При сърдечната амилоидоза се наблюдава характерно късно контрастно усилване при използване на гадолиний (фиг. 4). По-новите методи като

Echocardiography

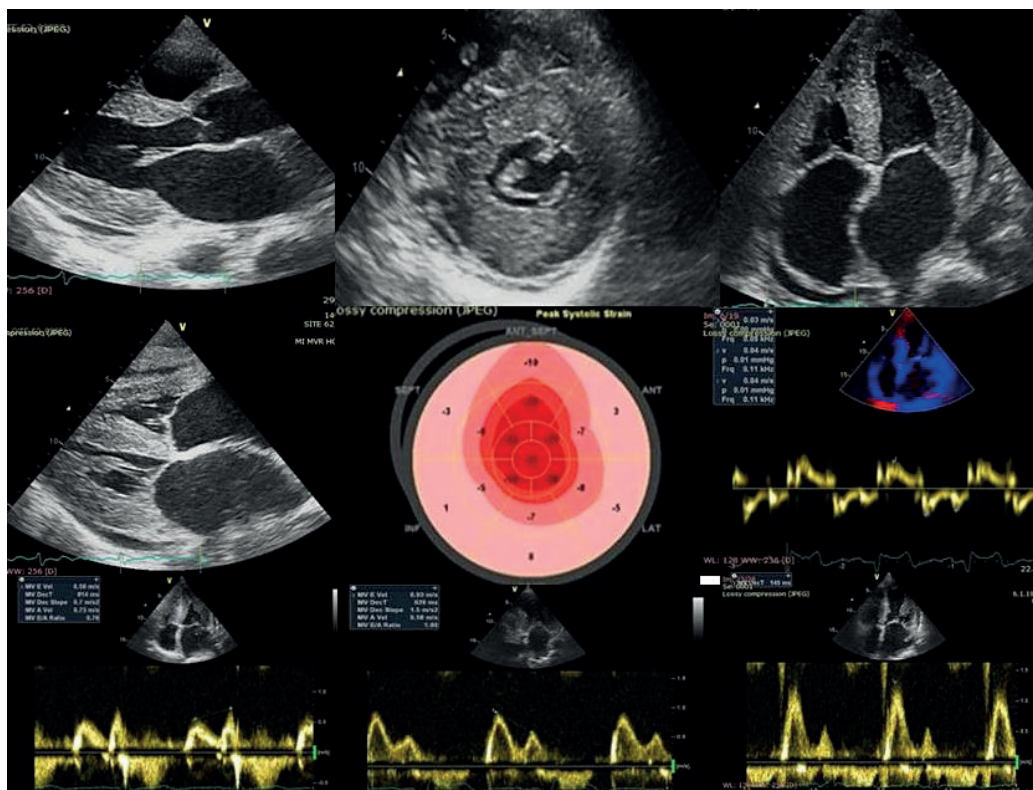
Echocardiography is a key imaging test to raise the suspicion for cardiac amyloidosis [30, 34]. LV wall thickness ≥ 12 mm in the absence of other causes of LV hypertrophy is an internationally accepted criterion [35]. Echocardiography is an invaluable method for LV diastolic function assessment, which in cardiac amyloidosis is affected from the very early stage of the disease. It reflects the disease progression from impaired LV relaxation, pseudonormal pattern to a restrictive filling pattern. Speckle tracking echocardiography plays a significant role in the diagnosis, follow up and prognostic assessment of cardiac amyloidosis and its differentiation from other diseases with hypertrophic phenotype as HCM, hypertensive heart, athlete heart, Fabry disease. A characteristic sign is the reduced global longitudinal strain (GLS) with relatively preserved longitudinal strain of the apex (cherry on the top) [36, 37, 38]. Echocardiography could not be used to differentiate ATTR from AL amyloidosis.

Typical echocardiographic characteristics for amyloid cardiomyopathy are (Fig. 3):

- Increased wall thickness ≥ 12 mm for the left ventricle and ≥ 7 mm for the right ventricle with sparkling appearance of the myocardium
- Normal or reduced LV dimensions
- Various degree of diastolic dysfunction – from impaired relaxation, trough pseudonormal pattern to restrictive LV filling
- Preserved ($> 50\%$) EF or reduced in advanced disease
- Reduced GLS
- Basal-apical gradient of the longitudinal strain with relatively preserved apical strain
- Left atrial dilatation
- Right atrial and inferior vena cava dilatation
- Thickened valve leaflets with mild to moderate regurgitation
- Thickened atrial septum
- Small pericardial effusion

Cardiac magnetic resonance (CMR)

CMR is a gold standard for heart structure assessment and gives additional information about tissue characteristics of the myocardium. Typical late gadolinium enhancement is observed in cardiac amyloidosis (Fig. 4). T1 mapping has additional advantages regarding

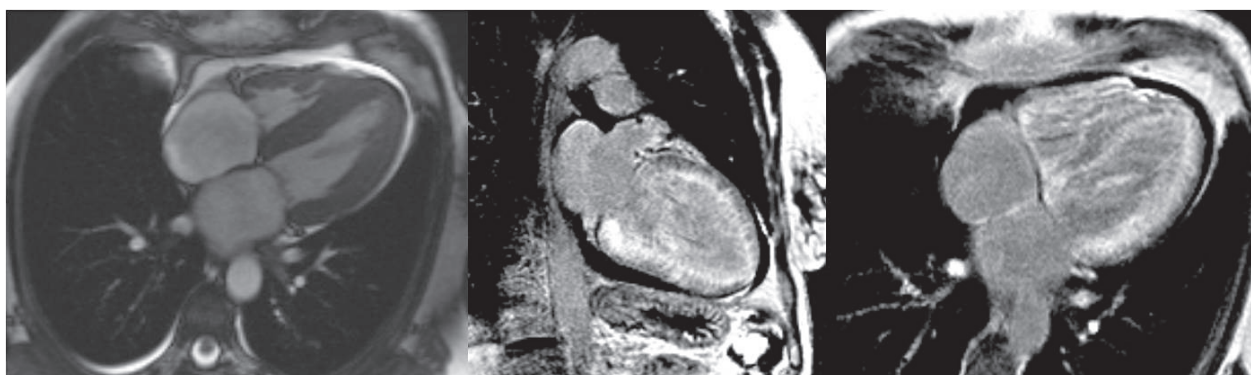


Горен ред от ляво надясно: парастернална позиция по дългата ос – задебелени стени на лява камера (ЛК), дилатирано ляво предърдие, задебелени клапни платна, малък перикарден излив; парастернална позиция по късата ос – ЛК със задебелени стени и намалени размери, задебелени платна на митрална клапа, малък перикарден излив; апикална позиция 4 кухини – дилатирани предсърдия, перикарден излив. **Среден ред** от ляво надясно: субкостална позиция – задебелени стени на лява и дясна камера, задебелен междупредсърден септум, перикарден излив; типичен образ на запазен лонгитудинален стрейн на сърдечния връх със speckle tracking ехокардиография; намалени тъканни миокардни скорости. **Долен ред** от ляво надясно: Pulsed-wave Doppler през митрална клапа при трима различни пациенти с амилоидна кардиомиопатия – нарушена ЛК релаксация, псевдонормален образ, рестриктивен тип ЛК пълнене

Фиг. 3. Ехокардиографски образи на пациенти с амилоидна кардиомиопатия (собствен материал)

Upper row from left to right: parasternal long axis – thick and sparkling left ventricular walls, dilated left atrium, thickened valve leaflets, small pericardial effusion; parasternal short axis with thick and sparkling left ventricular walls, thickened mitral valve leaflets, reduced left ventricular dimensions, small pericardial effusion; apical four chamber view: thick left ventricle, dilated atria. **Middle row** from left to right: subcostal view with thick left and right ventricular walls, thick atrial septum, pericardial effusion; characteristic apical sparing on bull's eye with speckle tracking echocardiography; reduced tissue myocardial velocities. **Bottom row** from left to right: Pulsed-wave Doppler of mitral inflow showing impaired relaxation, pseudonormal pattern and restrictive LV filling in three different patients with amyloid cardiomyopathy.

Fig. 3. Echocardiographic images from patients with amyloid cardiomyopathy (from personal archive)



От ляво надясно: нативен образ – задебелен миокард на лява и дясна камери, умерено дилатирани предсърдия, перикарден излив, малък десностранен плеврален излив; типично късно контрастно усилване с гадолиний, ангажиращо на практика цялата дебелина на миокарда на двете камери и стените на предсърдията.

Фиг. 4. Типични образи на сърдечна амилоидоза при магнитно-томографско изследване (собствен материал)

From left to right: native scan with thickened myocardium of both ventricles, moderately dilated atria, pericardial effusion and small right-sided pleural effusion; typical late gadolinium enhancement, involving full thickness of the myocardium of both ventricles and atria.

Fig. 4. Magnetic resonance images in cardiac amyloidosis (from personal archive)

T1 mapping имат допълнителни предимства по отношение по-ранното диагностициране на заболяването, диференциалната диагноза и количественото изследване на амилоидния товар. Както при ехокардиографското изследване, не можем да получим информация за вида амилоидоза.

Следните MPT промени са характерни за амилоидна КМП:

- Контрастно усилване с гадолиний: гадолинийът има интерстициално разпределение и се задържа по-дълго в сегменти с натрупване на амилоид, което води до късно контрастно усилване. То може да бъде дифузно или петнисто, по-често субендокардно, но е възможно да бъде интра- или трансмурално [39]

- T1 mapping е количествен метод за измерване на миокардни сигнали. При нативен T1 mapping (без контраст) се установява значително удълженото T1 време на релаксация за разлика от други кардиомиопатии с подобен фенотип, например хипертрофична КМП и болест на Фабри [40]. Този метод може да бъде използван при пациенти с тежко бъбречно увреждане, при които използването на контраст е противопоказано. T1 времето може да бъде удължено преди изява на ЛК хипертрофия и това може да бъде използвано за по-ранно диагностициране на заболяването [41].

- MPT позволява изчисление на екстрацелуларния обем, който е увеличен при амилоидоза [42]. Това дава възможност за ранна диагноза, проследяване на натрупването на амилоид и мониториране на ефекта от проведеното лечение [43].

Нуклеарна медицина

Установено е, че ^{99m}Tc -3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid (^{99m}Tc -DPD) – радиофармацевтик, който се използва при провеждане на костна скintiграфия, се натрупва в миокарда на пациенти с ATTR-КМП както наследствена, така и „див тип“ [44, 45]. Другите два радиофармацевтика, препоръчвани за диагностициране на ATTR-КМП, са ^{99m}Tc -pyrophosphate (^{99m}Tc -PYP) и ^{99m}Tc -hydroxymethylene diphosphonate (^{99m}Tc -HMDP) [26]. Механизмът не е напълно изяснен, но се предполага, че е свързан с наличие на калций в амилоидните натрупвания [12]. Въведена е скала за визуална оценка на степента на натрупване на горепосочените радиофармацевтици в миокарда (фиг. 5) [46].

- Степен 0 – липсва натрупване в миокарда, нормално натрупване в костите;

- Степен 1 – леко натрупване в миокарда, но по-ниско от това в костите;

- Степен 2 – умерено натрупване в миокарда и атенюирано натрупване в костите;

- Степен 3 – силно натрупване в миокарда с минимално или липсващо натрупване в костите.

early diagnosis, differential diagnosis and quantitative evaluation of the amyloid burden. CMR, as echocardiography could not be used to diagnose the type of amyloidosis.

CMR changes, characteristic for cardiac amyloidosis are:

- LGE: gadolinium has interstitial distribution and stays longer in segments with amyloid deposition. LGE may be diffuse or patchy, more frequently subendocardial, but also intra and transmural [39].

- T1 mapping is a quantitative method for evaluation of signal from the myocardium. In cardiac amyloidosis, with native T1 mapping (without contrast) a significantly prolonged time of relaxation is observed, which could also differentiate it from other cardiomyopathies as HCM or Fabry disease [40]. This method can be used in patients with severe kidney disease in whom contrast is contraindicated. T1 time may be prolonged before LV hypertrophy is detected by imaging tests and this can be used for earlier identification of the disease [39, 41].

- With CMR, extracellular volume could be quantified, and this could enable early diagnosis, follow up of amyloid deposition and treatment effect monitoring [42, 43].

Nuclear medicine

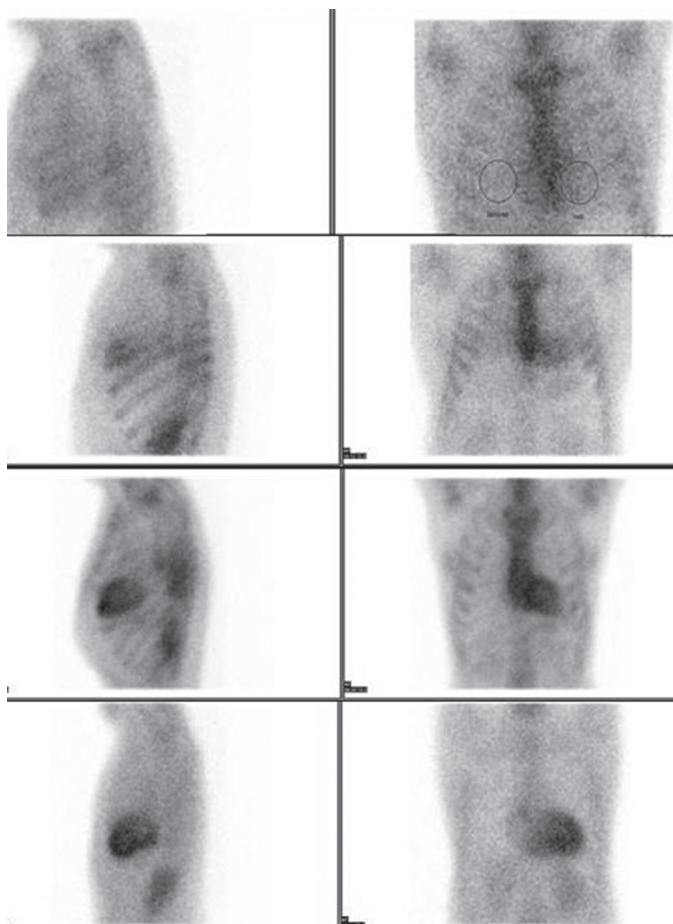
It has been well established that ^{99m}Tc -3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid (^{99m}Tc -DPD) – a radiopharmaceutical, used for bone scintigraphy is deposited in the myocardium and can be used for diagnosis in patients with ATTR-CM, both in hereditary and wild type [44, 45]. Another two radiopharmaceuticals that have been recommended for ATTR-CM diagnosis are ^{99m}Tc -pyrophosphate (^{99m}Tc -PYP) and ^{99m}Tc -hydroxymethylene diphosphonate (^{99m}Tc -HMDP) [26]. The mechanism is not well elucidated, but may be linked to the presence of calcium in the amyloid deposits [12]. A visual assessment score, grading the extent of uptake of the above mentioned pharmaceuticals in the myocardium has been proposed (Fig. 5), [46].

- Grade 0 – no uptake in the myocardium, normal uptake in the bones;

- Grade 1 – mild uptake in the myocardium, lower than in the bones;

- Grade 2 – moderate uptake in the myocardium, and attenuated uptake in the bones;

- Grade 3 – strong uptake in the myocardium with minimal or missing uptake in the bones.



От горе надолу: Степен 0, 1, 2 и 3 натрупване на радиофармацевтика в миокарда.

Фиг. 5. ^{99m}Tc -PYP костна сцинтиграфия при четирима различни пациенти, суспектни за сърдечна амилоидоза (собствен материал)

From top to the bottom: Grade 0, 1, 2 and 3 uptake of the pharmaceutical in the myocardium.

Fig. 5. ^{99m}Tc -PYP bone scintigraphy in four patients with suspected cardiac amyloidosis (from the authors' archive)

Многоцентрово клинично изпитване при 1217 пациенти, от които 374 са с проведена ЕМБ, е валидирано костната сцинтиграфия за диагностиката на АТТР-КМП. В случаите, когато е налице натрупване на остеотропен радиофармацевтик в миокарда в степен 2 или 3 и е изключено наличието на моноклонален протеин, специфичността на изследването за наличие на АТТР-КМП е 100% [26].

При някои пациенти с лековерижна амилоидоза също се наблюдава нискостепенно натрупване на радиофармацевтик – степен 1-2, поради което изследванията на свободни леки вериги и имунофиксация на серум и урина, са задължителни [47]. Натрупване на радиофармацевтик в миокарда може да се наблюдава още преди появата на симптоми, от друга страна, значителното натрупване в миокарда е свързано с по-неблагоприятна прогноза [45].

Задължителни изследвания за изключване на лековерижна амилоидоза

Поради невъзможността за сигурно разграничаване на АТТР-КМП от лековерижна амилоидна КМП само с образни изследвания е задължително провеждането на следните тестове:

Multicentre clinical trial, which included 1217 patients (in 374 endomyocardial biopsy was performed) has validated bone scintigraphy for the diagnostics of ATTR-CM. In the cases with osteotropic radiopharmaceutical uptake in the myocardium (Grade 2 or 3) and monoclonal protein ruled out, the specificity of the test for ATTR-CM was 100% [26].

In some patients with AL amyloidosis, a mild to moderate deposition of the radiopharmaceutical (Grade 1 or 2) may also be observed, so the tests for detecting monoclonal protein must be performed [47]. A deposition of the radiopharmaceutical in the myocardium could be visualized in asymptomatic patients and in patients with normal LV wall thickness, which could be used for an early identification of the disease. A significant myocardial uptake is associated with more unfavorable prognosis [45].

AL amyloidosis rule out

The imaging tests are not sufficient for differentiating ATTR from AL amyloidosis. The following test should be used for AL amyloidosis rule out:

- електрофореза с имунофиксация на серум;
- електрофореза с имунофиксация на урина;
- количество и съотношение на свободни леки вериги λ или κ в серума.

Наличие на моноклонален протеин се дефинира при абнормно съотношение на свободните леки вериги λ или κ в серума (< 0.26 или > 1.65) или наличие на клон при имунофиксацията на серум или урина [30].

При патологичен резултат е необходима консултация с хематолог.

Молекулярногенетичен анализ

При всички пациенти с положителна костна скintiграфия, т.е. 2 и 3 степен натрупване на изотоп в миокарда, приемаме наличие на АТТР-КМП и те подлежат на генетичен анализ за разграничаване на наследствена от див тип [30]. Чрез генетичен анализ се установяват наличието и вида на патогенна мутация в транстиретиновия ген. Липсата на патогенна мутация изключва наследствена АТТР амилоидоза. Установяването на патологична мутация в семейството е предпоставка за провеждане на генетичен скрининг и ранно диагностициране на засегнатите индивиди, тяхното проследяване и своевременно започване на лечение.

Ендомиокардна биопсия

Тъканната хистологична диагноза остава златен стандарт за поставяне на диагнозата *амилоидоза*. Амилоидните отлагания имат афинитет към Конго червено оцветяване и демонстрират ябълково зелено двойно пречупване на поляризирана светлина [48]. Под електронен микроскоп амилоидът се визуализира като неразклонени фибрили с диаметър около 10 nm. Типизирането на амилоида се осъществява посредством имунохистохимично изследване или лазерна микродисекция с масспектрометрия [49]. Най-висока диагностична стойност има биопсията на засегнат орган [50]. В случаите на див тип АТТР-КМП е необходимо провеждане на ЕМБ, тъй като амилоидът се отлага предимно в миокарда. ЕМБ е показана при пациенти със съмнение за АТТР-КМП, при които не може напълно да се изключи лековерижна амилоидоза [29, 30].

BNP, NT-proBNP и тропонин

При сърдечна амилоидоза се наблюдава по-ранно и несъразмерно на тежестта на сърдечната недостатъчност повишение на нивата на BNP, NT-proBNP, както и персистиращо повишено ниво на тропонин. Както при лековерижната амилоидоза, така и при АТТР амилоидоза, тези биомаркери дават информация за тежестта на сърдечното засяга-

- Serum electrophoresis with immunofixation
- Urine electrophoresis with immunofixation
- Serum free light chains κ and λ assay and their ratio

The presence of a monoclonal protein is defined when an abnormal ratio of the FLC κ and λ in the serum (< 0.26 or > 1.65) is found or there is a clonal protein, detected by electrophoresis with immunofixation in serum or urine [30].

These patients must be referred to a hematologist.

Molecular-genetic analysis

All patients with positive bone scintigraphy, i.e. with Grade 2 or 3 are diagnosed with ATTR-CM and are indicated for molecular-genetic analysis to differentiate hereditary from wild type [30]. With the genetic analysis the specific mutation in the transthyretin gene is identified, which is related to the clinical presentation and prognosis. If pathologic mutation is not identified, ATTRm is ruled out. The identification of a mutation in the family is a prerequisite for genetic screening to diagnose the affected family members early, to follow them and to initiate timely treatment.

Endomyocardial biopsy (EMB)

Histology remains the gold standard for definitive *amyloidosis* diagnosis. The amyloid deposits have affinity to Congo red staining and under polarized light demonstrate apple green birefringence [48]. Under electron microscopy, amyloid is visualized as nonbranched fibrils with diameter about 10 nm. Amyloid typing is performed by immunohistochemistry or by the more precise laser microdissection with mass spectrometry [49]. Highest diagnostic yield gives the biopsy of an involved organ or tissue [50]. In ATTRwt, as the amyloid infiltrates predominantly the heart, EMB must be performed. It is indicated in patients, suspected to have ATTR-CM in whom monoclonal gammopathy could not be definitively ruled out [29, 30].

Elevation of cardiac biomarkers BNP, NT-proBNP

Is observed to be disproportionately high in relation to the heart failure severity in patients with cardiac amyloidosis. The persistence of elevated troponin levels on different occasions may be suggestive for cardiac amyloidosis. Cardiac biomarkers give information about the severity of heart involvement, have prognos-

не, имат прогностично значение и се използват за определяне на стадия на заболяването [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностицирането на АТТР-КМП е процес, изискващ мултидисциплинарен подход с участието на подготвени специалисти, мултимодална образна диагностика, добре оборудвана хистопатологична и генетична лаборатория. Изграждането на експертни центрове на функционален принцип би могло да допринесе за по-ранното откриване, своевременно лечение и проследяването на пациентите с АТТР-КМП, което съответно да подобри тяхната прогноза.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография / Reference

1. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *JACC*. 2016;68 (10): 1014-1020.
2. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2012;126:1286-1300.
3. Saraiva M, Birken S et Costa P. Amyloid fibril protein in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. Definition of molecular abnormality in transthyretin (prealbumin). *J Clin Invest*. 1984;1,Vol. 74:104-19.
4. Westermark P, Sletten K, Johansson B, et al. Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1990; 87:2843-2845.
5. Patel KS, Hawkins PN. Cardiac amyloidosis: where are we today? *J Intern Med*. 2015;278:126-144. doi: 10.1111/joim.12383
6. Rubin J and Maurer M. Cardiac Amyloidosis: Overlooked, Underappreciated, and Treatable. *Annual Review of Medicine*. 2020;71;1:203-219.
7. Benson MD, Buxbaum JN, David S, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2018;25:4, 215-219.
8. Ueda M, Ando Y. Recent advances in transthyretin amyloidosis therapy. *Transl Neurodegener*. 2014;3:19. doi: 10.1186/2047-9158-3-19.
9. Kyle RA et Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol*. 1995;32:45-59.
10. Dubrey SW, Cha K, Anderson J, et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *QJM*. 1998;91:141-157.
11. Gonzalez-Lopez 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;36:2585-2594.
12. Gonzalez-Lopez E, Gagliardi C, Dominguez F, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J*. 2017;38:1895-1904.
13. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidoses: Disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120:1203-1212.
14. Nakagawa M, Sekijima Y, Yazaki M, et al. Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR amyloidosis. *Amyloid*. 2016;23:58- 63.
15. Westermark P, Westermark GT, Suhr OB, et al. Transthyretin-derived amyloidosis: probably a common cause of lumbar spinal stenosis. *Ups J Med Sci*. 2014;119:223-228.

tic significance and are used for staging of both AL and ATTR amyloidosis [6].

CONCLUSION

Updated knowledge about the clinical presentation, diagnostic algorithm, available and future therapeutic options for ATTR-CM are a prerequisite for an early identification, timely treatment and better prognosis of the affected patients. The diagnosis requires a multidisciplinary approach with the participation of experienced specialists, multimodality imaging, well equipped histopathological and genetic laboratories. Establishing centres of expertise could improve the management of the patients with ATTR-CM.

16. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Ann Med*. 2008;40:232-239.
17. 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;38:2879-2887.
18. 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;133:282-290.
19. Sarafov S, Guergueltcheva V, Gospodinova M, et al. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy – consensus for diagnosis, follow up and treatment. *Medicart*. 2013;5, 53-60
20. Kirov A, Sarafov S, Pavlova Z, Todorov T, Chamova T, Gospodinova M, Tournev I, Mitev V & Todorova A. Founder effect of the Glu89Gln TTR mutation in the Bulgarian population. *Amyloid*, 2019 Dec;26(4):181-185.
21. Gospodinova M, Sarafov S, Guergueltcheva V, Kuneva Z, Tournev I, Denchev S. Cardiac involvement in hereditary transthyretin associated amyloidosis. *Bulgarian Cardiology*, 2014;20(1),33-39.
22. NebenWittich 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.
23. Kristen 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.
24. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, et al. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2017;135(14):1357-1377. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024438.
25. Maurer M, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379:1007-16.
26. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016;133:2404-2412.
27. Dorbala S., Ando Y., Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2 – evidence base and standardized methods of imaging. *J. Nucl. Cardiol*. 2019;26:2065-2123.

28. Maurer M, Bokhari S, Damy T, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2019;12:e006075. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075
29. Phull P, Sancharawala V, Connors LH, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in systemic transthyretin amyloidosis (ATTR). *Amyloid*. 2018;25:62-67.
30. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. *JACC: HEART FAILURE*. 2019;VOL. 7,8:709-16.
31. Yamamoto H and Yokochi T. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC Heart Failure*. 2019;6:1128-1139.
32. Dangu, J. et al. Determining the electrocardiographic features specific to transthyretin cardiac amyloid. *JACC*, 2010; 10,Vol. 55, A23.E220.
33. Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, et al. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol*. 2005;95:535-537.
34. Falk RH, Quarta CC, Dorbala S. How to image cardiac amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:552-562.
35. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. *Am J Hematol* 2005;79:319-328.
36. 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;98:1442-1448.
37. Pagourelas ED, Mirea O, Duchenne J, et al. Echo parameters for differential diagnosis in cardiac amyloidosis: a head-to-head comparison of deformation and nondeformation parameters. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10 (3):e005588.
38. Gospodinova M, Sarafov S, Guergueltcheva V, Kuneva Z, Tournev I, Denchev S. Left ventricular longitudinal systolic function assessment with speckle tracking эхокардиография in patients with Familial transthyretin associated amyloid cardiomyopathy. *Medinfo*. 2015, 1.
39. Fontana M, Pica S, Reant P, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2015;132:1570-1579. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016567.
40. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2005;111:186-193
41. Fontana M, Banyersad SM, Treibel TA, et al. Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:157-65.
42. Sado DM, Flett AS, Banyersad SM, et al. Cardiovascular magnetic resonance measurement of myocardial extracellular volume in health and disease. *Heart*. 2012;98:1436-41.
43. Banyersad SM, Sado DM, Flett AS, et al. Quantification of myocardial extracellular volume fraction in systemic AL amyloidosis: an equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:34-9.
44. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, et al. Role of (99m) Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:659-670.
45. Castano A, Haq M, Narotsky DL, et al. Multicenter study of planar technetium 99m pyrophosphate cardiac imaging: predicting survival for patients with ATTR cardiac amyloidosis. *JAMA Cardiol*. 2016;1:880-889.
46. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Non-invasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using ^{99m}Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1076-1084.
47. Bokhari S, Castano A, Pozniakoff T, et al. ^{99m}Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:195-201.
48. Benson MD, Breall J, Cummings OW, et al. Biochemical characterisation of amyloid by endomyocardial biopsy. *Amyloid*. 2009;16:9-14
49. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood*. 2009;114:4957- 4959.
50. Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA, et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J*. 2017;38:1905-1908.