

Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące diagnostyki i leczenia amyloidozy transtyretynowej serca

Jacek Grzybowski^{1*}, Piotr Podolec^{2*}, Katarzyna Holcman^{2,3}, Monika Gawor-Prokopczyk¹, Ewa Jankowska⁴, Magdalena Kostkiewicz^{2,3}, Alicja Dąbrowska-Kugacka⁵, Marta Lipowska⁶, Łukasz Mazurkiewicz¹, Renata Rajtar-Salwa⁷, Paweł Rubiś², Ewa Straburzyńska-Migaj⁸, Justyna Szczygieł¹, Przemysław Mitkowski⁸

Recenzenci: Zbigniew Gąsior⁹, Przemysław Leszek¹⁰

¹Oddział Kardiomiopatii, Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego w Warszawie

²Klinika Chorób Serca i Naczyń, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, Centrum Chorób Rzadkich Układu Krążenia, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. św. Jana Pawła II

³Zakład Medycyny Nuklearnej, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. św. Jana Pawła II

⁴Instytut Chorób Serca, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu

⁵Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁶Katedra i Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁷Oddział Kliniczny Kardiologii oraz Interwencji Sercowo-Naczyniowych, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

⁸Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu

⁹Katedra i Klinika Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

¹⁰Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii, Oddział Mechanicznego Wspomagania i Transplantacji Serca, Narodowy Instytut Kardiologii kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie

*Obaj autorzy są pierwszymi autorami i w równym stopniu przyczynili się do powstania dokumentu

Jak cytować / How to cite:

Grzybowski J, Podolec P, Holcman K et al. Diagnosis and treatment of transthyretin amyloidosis cardiomyopathy: A position statement of the Polish Cardiac Society. *Kardiol Pol.* 2023, 81(11): 1167–1185, doi: 10.33963/v.kp.97817, indexed in Pubmed: 37768101

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med.
Jacek Grzybowski
Oddział Kardiomiopatii,
Narodowy Instytut
Kardiologii Stefana
kardynała Wyszyńskiego
ul. Alpejska 42,
04–628 Warszawa,
tel. 22 34 34 671,
e-mail: jgrzybowski@ikard.pl
Copyright © by the Polish
Cardiac Society, 2023

STRESZCZENIE

Z uwagi na rzadkie występowanie w Polsce amyloidozy transtyretynowej serca (ATTR-CM, *transthyretin amyloidosis cardiomyopathy*) pacjenci napotykają na liczne trudności na etapie diagnostyki i leczenia. Kluczowe dla powodzenia diagnostyki jest wysunięcie podejrzenia ATTR-CM, a więc zidentyfikowanie typowych scenariuszy klinicznych między innymi niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*), czy cech amyloidozy tzw. *red flags*. W większości przypadków możliwe jest postawienie rozpoznania w oparciu o diagnostykę nieinwazyjną. W niniejszym opracowaniu przedstawiono zalecane algorytmy diagnostyczne z uwzględnieniem badań laboratoryjnych, obrazowych, w tym szczególnie badań izotopowych, jak również badań genetycznych. Wobec konieczności różnicowania ATTR-CM z amyloidozą łańcuchów lekkich, omówiono zagadnienia hematologiczne i diagnostykę inwazyjną. Zwrócono uwagę na objawy neurologiczne amyloidozy. Przedstawiono możliwości leczenia przyczynowego ATTR-CM za pomocą jedynego zarejestrowanego leku, jakim jest tafamidis. Omówiono leki będące w fazie badań klinicznych. Przedstawiono odrębności leczenia objawowego niewydolności serca w przebiegu ATTR-CM oraz zalecenia dotyczące postępowania nefarmakologicznego i monitorowania choroby. Podkreślono potrzebę zapewnienia pacjentom z ATTR-CM dostępu do leczenia przyczynowego tafamidisem w ramach programu lekowego — jak w przypadku innych chorób rzadkich — aby dostępne było w Polsce leczenie zgodne z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczącymi niewydolności serca i kardiomiopatii.

Słowa kluczowe: amyloidoza łańcuchów lekkich, amyloidoza transtyretynowa, kardiomiopatia amyloidowa, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową, tafamidis

WSTĘP

Niniejsze opracowanie, będące stanowiskiem grupy ekspertów skupionych w Zespole ds. Kardiomiopatii Amyloidowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK), dotyczy kardiomiopatii amyloidowej w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM, *transthyretin amyloidosis cardiomyopathy*), ale ujętej w szerszym kontekście. Wynika to z faktu, że amyloidozą transtyretynową (ATTR, *transthyretin amyloidosis*), która z reguły zajmuje serce, powodując rozwój ATTR-CM, prezentuje też cechy zajęcia innych narządów i w związku z tym również objawy pozasercowe. Drugi poruszony w opracowaniu aspekt dotyczy diagnostyki różnicowej amyloidozy ATTR, w tym zwłaszcza jej różnicowania z amyloidozą łańcuchów lekkich (amyloidozą AL, *light chain amyloidosis*), która u większości chorych również zajmuje serce. W związku z tym krótko przedstawiono podstawowe informacje dotyczące amyloidozy AL, która jest wprawdzie leczona przez hematologów, ale często wstępnie rozpoznawana przez kardiologów.

Kardiomiopatia amyloidowa w przebiegu amyloidozy transtyretynowej spełnia kryteria choroby rzadkiej. Opóźnienie w jej diagnozowaniu powoduje zbyt późne rozpoczęcie leczenia i przedwczesne powikłania. Od 2018 roku możliwe jest wdrożenie leczenia swoistego pacjentów z ATTR-CM tafamidem, który zmniejsza śmiertelność i poprawia jakość życia, pod warunkiem, że leczenie zostanie wdrożone we wczesnej fazie choroby, przed wystąpieniem zaawansowanego uszkodzenia serca.

Strategia wczesnego rozpoznawania amyloidozy zakłada, że lekarz, który pierwszy wysunie podejrzenie amyloidozy serca (CA, *cardiac amyloidosis*), powinien dążyć do ustalenia ostatecznego rozpoznania [1]. W praktyce tym lekarzem jest często właśnie kardiolog, ze względu na dominujące w obrazie klinicznym cechy zajęcia serca. Ze względu na zróżnicowany dostęp do specjalistów w poszczególnych obszarach Polski przyjęto Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich, zgodnie z którym konieczne jest powstanie wyspecjalizowanych centrów, które w sposób kompleksowy zapewnią diagnostykę i leczenie ATTR-CM [2].

Celem Opinii Ekspertów z Zespołu ds. Kardiomiopatii Amyloidowej jest podsumowanie aktualnej wiedzy na temat ATTR-CM, przedstawienie postępów w diagnostyce i terapii oraz upowszechnienie znanych algorytmów diagnostycznych i terapeutycznych dla tej grupy pacjentów.

Definicja i epidemiologia amyloidozy

Amyloidozą należy do chorób infiltracyjnych i polega na odkładaniu się w macierzy pozakomórkowej depozytów białkowych o nieprawidłowej strukturze trzeciorzędowej. W sytuacji odkładania się depozytów amyloidu w sercu mówimy o CA. Dotychczas scharakteryzowano ponad 30 białek prowadzących do amyloidozy, ale za ponad 98% przypadków CA odpowiedzialne są dwa rodzaje depozytów — łańcuchy lekkie immunoglobulin (L, *light chains of immunoglobulins*) i transtyretyna (TTR, *transthyretin*) [3].

W przebiegu szpiczaka plazmocytozy lub innej dyskrazji plazmocytozy patogeny klon plazmocytozy produkują nieprawidłowe wolne łańcuchy lekkie immunoglobulin lambda lub kappa, które odkładają się w postaci amyloidu i prowadzą do amyloidozy systemowej (amyloidozą AL). Choroba ta charakteryzuje się ciężkim przebiegiem i złym rokowaniem.

Transtyretyna jest białkiem transportowym dla hormonu tyroksyny (T₄) i retinolu, w warunkach prawidłowych występuje w postaci tetrameru. U osób z wadliwym wariantem genu dla TTR produkowana między innymi w wątrobie nieprawidłowa TTR jest mniej stabilna, nie tworzy tetramerów i ma tendencję do odkładania się w postaci złogów amyloidu na przykład w sercu, prowadząc do ATTR-CM [3]. Mówimy wówczas o amyloidozie ATTR związanej z nieprawidłowym wariantem genu (ATTRv, *ATTR variant*). Natomiast jeśli u osoby z wyjściowo prawidłowym genem dla TTR dochodzi do utraty stabilności cząsteczek TTR (najczęściej wraz z wiekiem), rozpadania się tetramerów TTR i odkładania się ich w postaci depozytów amyloidu, mówimy o amyloidozie ATTR typu „dzikiego” (ATTRwt, *ATTR wild type*) [3].

Wstępne badania wskazują, że ATTR-CM może być podłożem różnych chorób kardiologicznych, w tym odpowiada za 13% przypadków chorych hospitalizowanych z powodu niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*), 16% przypadków ciężkiej stenozы aortalnej czy 5% przypadków kardiomiopatii przerostowej (HCM, *hypertrophic cardiomyopathy*) [4–7].

Obraz kliniczny amyloidozy serca

Gromadzenie się amyloidu w mięśniu sercowym prowadzi do rozwoju jednocześnie kardiomiopatii przerostowej i restrykcyjnej, która w tym wczesnym stadium może jeszcze nie dawać objawów klinicznych, a w późniejszym etapie prowadzi do stopniowego rozwoju pełnoobjawowego zespołu HFpEF. W związku z tym, na poziomie diagnostyki obrazowej — morfologii i funkcji — CA jest kardiomiopatią, a w fazie objawowej, na poziomie klinicznym — zespołem HFpEF i w tych dwóch scenariuszach klinicznych należy jej poszukiwać. Tym niemniej wraz z progresją choroby frakcja wyrzutowa lewej komory może stopniowo się obniżyć.

W amyloidozie ATTR praktycznie wszyscy chorzy mają cechy i objawy zajęcia serca. Również u większości chorych z amyloidozą AL dochodzi do zajęcia serca i rozwoju objawów niewydolności serca (HF, *heart failure*). Jednocześnie chorzy z amyloidozą serca typu AL nie mają praktycznie żadnych objawów hematologicznych. W związku z tym, kardiolog jest często pierwszym lekarzem specjalistą, do którego zgłasza się chory i dlatego to od jego czujności diagnostycznej zależą dalsze losy chorego [8].

Obraz kliniczny amyloidozy jest niespecyficzny, dlatego wstępny proces diagnostyczny, na podstawie którego można wysunąć podejrzenie CA, musi obejmować zarówno badanie kliniczne, jak też badania dodatkowe:

elektrokardiograficzne (EKG), echokardiograficzne (ECHO) oraz badania laboratoryjne, które zostały przedstawione w kolejnych rozdziałach. W dalszej kolejności, w zależności od doświadczenia ośrodka oraz dostępności metod diagnostycznych, chory kierowany jest na badanie rezonansu magnetycznego serca (CMR, *cardiac magnetic resonance*) lub też od razu zostaje poddany badaniu scyntygraficznemu [3].

Spektrum potencjalnych objawów klinicznych CA jest szerokie i zróżnicowane w zależności od stopnia zaawansowania choroby. We wczesnym okresie chory zwykle nie ma żadnych objawów; natomiast już w tym początkowym stadium, wskutek gromadzenia się amyloidu w mięśniu sercowym, pojawiają się pierwsze zmiany w badaniach EKG i ECHO, które mogą sugerować potrzebę dalszej diagnostyki. Ważne jest zwrócenie uwagi na charakterystyczną dla amyloidozy dysproporcję przerostu lewej komory serca w ECHO w porównaniu do EKG, w którym adekwatne cechy przerostu lewej komory nie występują. W tym okresie rozpoznanie może być postawione, pod warunkiem że lekarz, do którego trafia pacjent, ma świadomość występowania tej choroby i wiedzę o cechach, które mogą ją sugerować.

Istotna jest znajomość tej dużej różnorodności obrazu klinicznego amyloidozy. Dla celów edukacyjnych

w niniejszym opracowaniu posłużono się prostym schematem diagnostycznym, który porządkuje charakterystyczne objawy (tzw. *red flags*) w dwóch grupach: objawy i zmiany kardiologiczne oraz objawy pozasercowe (tab. 1).

Objawy i zmiany kardiologiczne

Najprostszym przykładem objawu wczesnej fazy choroby jest niejasny przerost mięśnia sercowego w badaniu ECHO, głównie lewej komory, u pacjenta bez wywiadu nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza jeżeli nie ma cech przerostu lewej komory serca w EKG. Z kolei u chorego z nadciśnieniem tętniczym może dojść do pozornej „poprawy” (z powodu neuropatii autonomicznej wywołanej przez amyloidozę) i konieczności zmniejszania dawek leków przeciwnadciśnieniowych. Jest to sygnał rozwijającej się amyloidozy, zarówno ATTR jak też AL.

Prezentacja kliniczna fazy objawowej to stopniowo postępujące ograniczenie wydolności fizycznej pod postacią osłabienia i duszności wysiłkowej z progresją do obukomorowej zastoinowej HF. Objawy te nie są specyficzne dla amyloidozy i wymagają weryfikacji w dalszych badaniach obrazowych, które mogą nasunąć podejrzenie, że przyczyną dolegliwości jest CA.

Tabela 1. Czerwone flagi (*red flags*) w amyloidozie serca

Objawy i zmiany kardiologiczne				
Objawy kliniczne	EKG	ECHO	CMR	Biomarkery
Postępująca męczliwość	Objaw pseudozawału	Pogrubienie LV i RV	Rozsiane obszary	Przewlekłe podwyższone
Objawy HF	Niska amplituda zespołu QRS lub brak cech przerostu w EKG, pomimo pogrubienia ścian serca w ECHO	Dysfunkcja rozkurczowa LV	LGE	stężenie hs-TnT
Omdlenia, hipotonia ortostatyczna	Zaburzenia przewodzenia, konieczność wszczęcia PM	Powiększenie RA	Podwyższone czasy T1 i T2	Podwyższone stężenie NT-proBNP
Ustąpienie HT, nietolerancja dotychczas przyjmowanych leków hipotensyjnych	AF	Pogrubienie płatków zastawek	Trudności z doborem czasu inwersji	
Wywiad rodzinny w kierunku HF, PM, ICD		Pogrubienie IAS		
		Zwiększona echogeniczność		
		Stenoza aortalna		
		Zaburzenia kurczliwości		
		włókien podłużnych o typie „apical sparing”		

Objawy pozasercowe			
Narząd ruchu	Polineuropatia	Przewód pokarmowy	Układ moczowo-płciowy
Zespół cieśni nadgarstka (obustronny!)	Piekące, palące bóle dłoni i stóp	Przewlekłe biegunki lub zaparcia	Zatrzymanie/nietrzymanie moczu
Palec trzaskający	Oslabienie siły mięśniowej	Wczesna sytość podczas posiłku	Zaburzenia erekcji
Zwężenie kanału kręgowego w odcinku lędźwiowym	Wywiad rodzinny polineuropatii	Niezamierzone chudnięcie	Białkomocz
Zerwanie ścięgna mięśnia dwugłowego ramienia, objaw Popey'a			
Bóle / stan po alloplastyce stawu kolanowego lub biodrowego			

Skróty: AF (*atrial fibrillation*), migotanie przedsionków; CMR (*cardiac magnetic resonance*), rezonans magnetyczny serca; ECHO, badanie echokardiograficzne; EKG, badanie elektrokardiograficzne; HF (*heart failure*), niewydolność serca; hs-TnT (*high-sensitive troponin T*), troponina T oznaczana testem wysokoczułym; HT (*hypertension*), nadciśnienie tętnicze; IAS (*interatrial septum*), przegroda międzyprzedsionkowa; ICD (*implantable cardioverter defibrillator*), wszczepialny kardiowerter-defibrylator; LGE (*late gadolinium enhancement*), późne wzmocnienie pokontrastowe; LV (*left ventricle*), lewa komora; NT-proBNP (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*), N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; PM (*pacemaker*), układ stymulujący serce; RA (*right atrium*), prawy przedsionek; RV (*right ventricle*), prawa komora

Drugim rodzajem wczesnej prezentacji klinicznej jest arytmia, zarówno nadkomorowa (zwłaszcza migotanie przedsionków), jak i komorowa; czasem jako wczesny objaw u chorego bez cech HF. W późniejszej fazie choroby zaburzenia rytmu i przewodzenia często towarzyszą pełnoobjawowej HF. W tym okresie większość chorych ma już utrwalone migotanie przedsionków.

Późna faza choroby to obraz kliniczny obukomorowej zastoinowej HF z dominującymi objawami niewydolności prawokomorowej pod postacią wodobrzusza i obrzęków kończyn dolnych. Na tym etapie choroby możliwości leczenia swoistego są już bardzo ograniczone, dlatego tak ważne jest dążenie do rozpoznania choroby na wczesnym etapie.

Objawy pozasercowe

Objawy pozasercowe amyloidozy ATTR są z reguły niespecyficzne i muszą być interpretowane w kontekście całości obrazu klinicznego, ich znajomość może natomiast pomóc wysunąć podejrzenie amyloidozy u chorego z niejasnymi cechami zajęcia serca. Do najbardziej charakterystycznych objawów pozasercowych amyloidozy ATTR należą:

- obustronny zespół cieśni nadgarstka w wywiadzie, zwykle kilka lat przed wystąpieniem objawów CA,
- zwężenie kanału kręgowego (*spinal stenosis*), czy samoistne pęknięcie bicepsa (mięśnia dwugłowego). Wywiad endoprotezy biodra czy kolana to jeszcze bardziej niespecyficzne cechy spotykane u chorych z amyloidozą ATTR,
- polineuropatia, charakterystyczna zwłaszcza dla niektórych postaci amyloidozy ATTRv (patrz: **Amyloidozą i aspekty neurologiczne**).

Warto podkreślić, że obraz kliniczny amyloidozy jest podobny niezależnie od jej typu. Pewne bardziej specyficzne cechy kliniczne mogą jedynie sugerować poszczególne typy amyloidozy, co zasadniczo nie ma większego znaczenia, jako że zawsze, u każdego pacjenta, konieczne jest przeprowadzenie pełnej diagnostyki różnicowej, której pierwszym etapem jest diagnostyka laboratoryjna.

DIAGNOSTYKA AMYLOIDOZY

Badania laboratoryjne

Diagnostyka laboratoryjna amyloidozy jest podstawą współczesnego nieinwazyjnego algorytmu diagnostyki CA. Amyloidozę AL możemy wykluczyć na podstawie ujemnych wyników testu wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (FLC, *free light chain*) oraz elektroforezy wykonanej techniką immunofiksacji białek surowicy (SPIE, *serum protein immunofixation with electrophoresis*) i białek z dobowej zbiórki moczu (UPIE, *urine protein immunofixation with electrophoresis*) [9]. Ujemny wynik wszystkich trzech testów wyklucza amyloidozę AL z 99-procentową czułością [10]. Warunkiem wiarygodności diagnostyki laboratoryjnej jest prawidłowy wybór zlecanych testów, to znaczy wykonanie

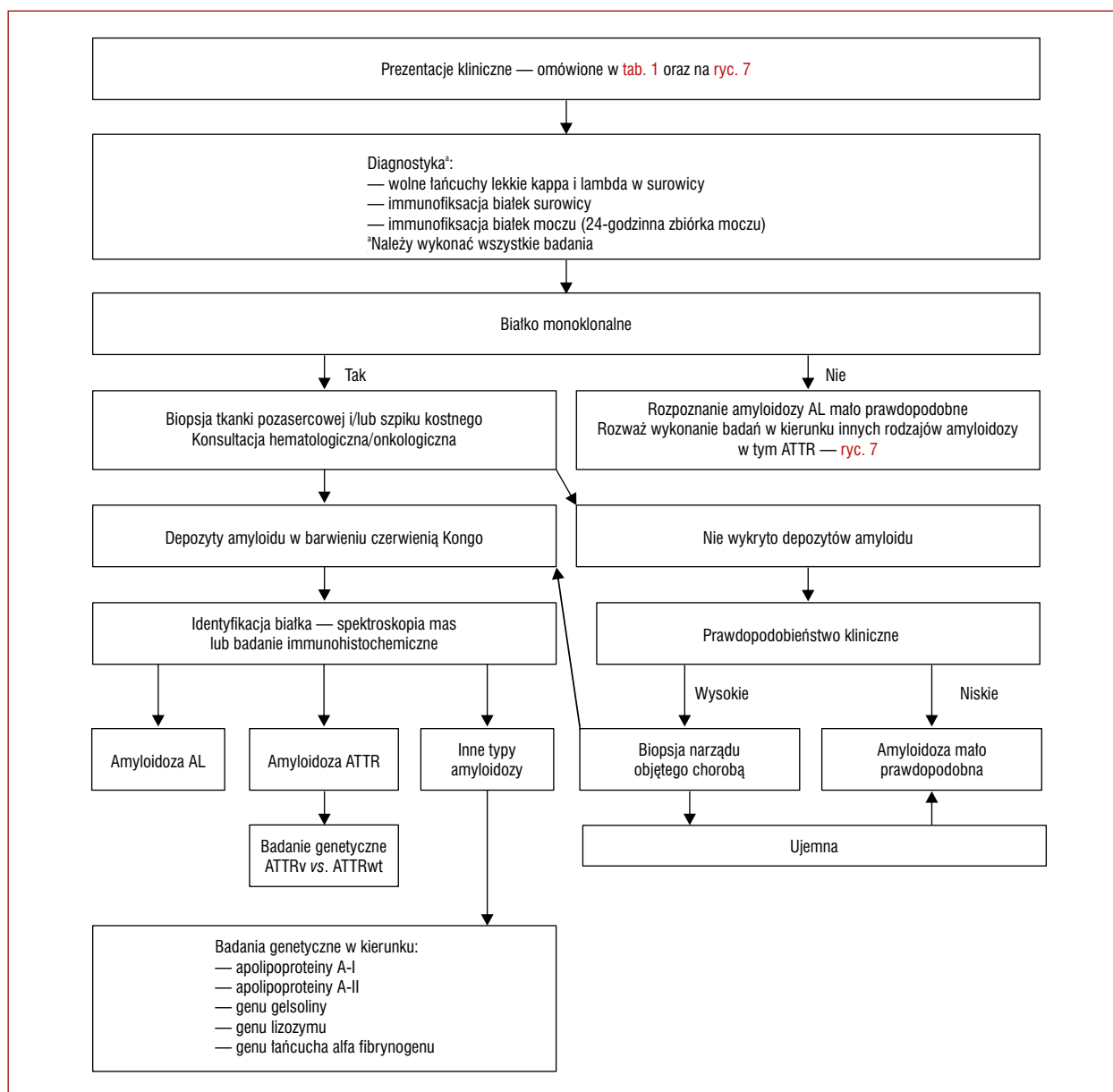
immunofiksacji (SPIE), a nie proteinogramu (elektroforeza) i oznaczenie wolnych łańcuchów lekkich (FLC), a nie łańcuchów lekkich. W praktyce klinicznej dochodzi często do błędnego wyboru testów diagnostycznych zlecanych w ośrodkach kardiologicznych, co może skutkować niewłaściwym rozpoznaniem. Należy podkreślić, że dopiero ujemny wynik prawidłowo wykonanych badań diagnostyki laboratoryjnej (SPIE + UPIE + FLC) upoważnia nas do wyboru nieinwazyjnego algorytmu diagnostycznego z pominięciem wykonywania biopsji narządowych.

Wyzwanie może stanowić również interpretacja obecności niskiego stężenia białka monoklonalnego lub łagodnego podwyższenia stosunku wolnych łańcuchów lekkich kappa do lambda w surowicy (współczynnik FLC). Takie wyniki mogą występować u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD, *chronic kidney disease*) lub gammopatią monoklonalną o nieokreślonym znaczeniu (MGUS, *monoclonal gammopathy of unknown significance*). U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, gdy szybkość filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) zmniejsza się, jednocześnie zmniejsza się klirens nerkowy poliklonalnych FLC, a ich stężenie w surowicy wzrasta [11]. Współczynnik FLC zmienia się również wraz ze spadkiem GFR, ale zależy to od dostępnego testu FLC: test Freelite (Binding Site) lub test N-lateksowy (Siemens). W teście N-lateksowym współczynnik FLC zmniejsza się wraz ze spadkiem GFR, ale nie zaproponowano dotychczas żadnego zakresu referencyjnego w CKD. Z kolei w przypadku najczęściej stosowanego testu — Freelite, współczynnik FLC wzrasta wraz ze spadkiem GFR, a wartość współczynnika 0,37–3,1 uważa się za prawidłowy u pacjentów z CKD. Brak jest wartości referencyjnych w zależności od ciężkości CKD, ale u pacjentów z umiarkowaną CKD (szacowany GFR <45 ml/min/1,73 m² według wzoru CKD-EPI) przy prawidłowym wskaźniku SPIE/UIPE, współczynnik FLC do 2,0 (lub 3,1 w przypadku dializy) można zwykle uznać za normalny. W sytuacji gdy współczynnik ten osiąga wyższą wartość, wskazana jest konsultacja z hematologiem.

Schemat diagnostyki laboratoryjnej amyloidozy wraz z potencjalną koniecznością wykonania biopsji oraz badań genetycznych opracowany na podstawie schematu z Mayo Clinic [12] przedstawiono na **rycynie 1**.

Peptydy natriuretyczne i troponiny u pacjentów z amyloidozą serca są zwykle podwyższone nieproporcjonalnie do funkcji skurczowej lewej komory (zwykle prawidłowej) i stopnia zaawansowania HF. Często już we wczesnej fazie choroby, jeszcze przed wystąpieniem objawów zastoinowej HF, oba biomarkery — zarówno N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*), jak też troponina T — mogą być wyraźnie podwyższone. Jest to jedna z ważnych cech sugerujących podejrzenie amyloidozy serca (*red flag*).

Nowymi obiecującymi biomarkerami do identyfikacji pacjentów zagrożonych rozwojem amyloidozy ATTR wydają się być: TTR, białko wiążące retinol-4 (RBP4, *retinol-binding*



Rycina 1. Schemat diagnostyki amyloidozy w oparciu o badania laboratoryjne (na podstawie [12])

Skróty: AL (*light chain amyloidosis*), amyloidoza łańcuchów lekkich; ATTR (*transthyretin amyloidosis*), amyloidoza transtyretynowa; ATTRv (*ATTR variant*), amyloidoza ATTR związana z nieprawidłowym wariantem genu; ATTRwt (*ATTR wild type*), amyloidoza ATTR typu „dzikiego”

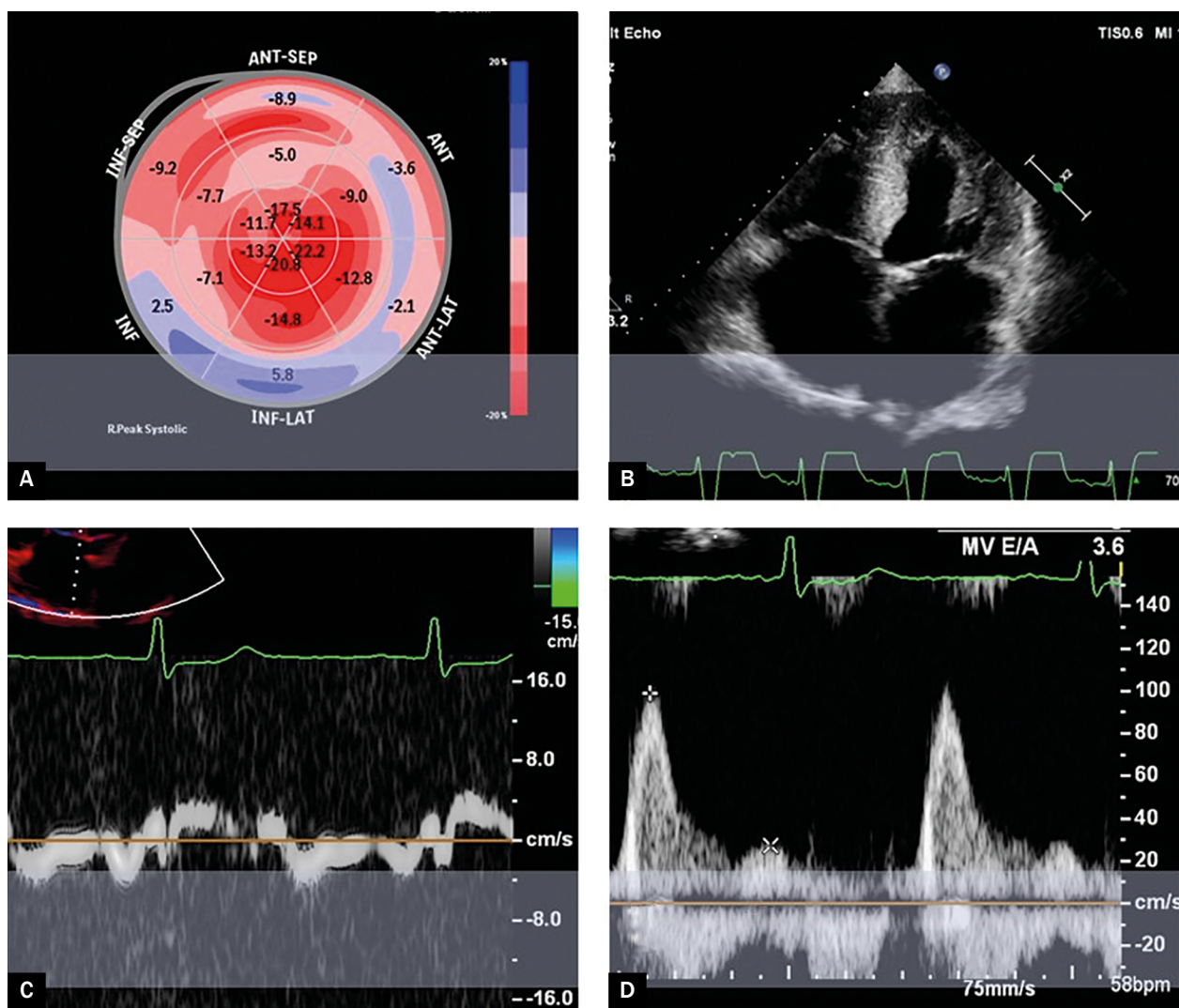
protein-4), pomiary stabilności kinetycznej TTR i tak zwane sondy peptydowe do ilościowego określenia poziomu nieprawidłowo sfałdowanych oligomerów TTR. Przydatność kliniczna tych biomarkerów wymaga dalszych analiz.

Badanie echokardiograficzne

Ocena echokardiograficzna stanowi niezbędny etap algorytmu diagnostycznego i monitorowania efektów terapeutycznych pacjentów z podejrzeniem ATTR-CM [13, 14]. W badaniu echokardiograficznym konieczne jest zastosowanie wszystkich dostępnych technik: 2D, M-mode, Doppler, tkankowa echokardiografia dopplerowska (TDI, *tissue doppler imaging*) oraz odkształcania. Protokół badania powinien uwzględnić ocenę morfologii, wielkości

i funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej oraz prawej komory, przedsionków, wielkich naczyń, ocenę aparatu zastawkowego serca, szacowanego ciśnienia w krążeniu płucnym oraz osierdzia [15].

Cechą charakterystyczną ATTR-CM jest pogrubienie mięśnia lewej i/lub prawej komory serca stwierdzone po wykluczeniu wtórnych przyczyn. Istotnym elementem różnicującym ATTR-CM z HCM jest morfologia lewej komory z koncentrycznym pogrubieniem jej ścian najczęściej bez zawężania w drodze wypływu lewej komory [16]. Niezwykle ważna jest ocena zarówno grubości ścian poszczególnych segmentów lewej komory, jak i kalkulacja wartości masy lewej komory oraz wskaźnika (indeksu) znormalizowanego do powierzchni ciała. Konieczne jest



Rycina 2. Zmiany echokardiograficzne w przebiegu amyloidozy transtyretynowej serca: **A.** Technika śledzenia markerów akustycznych (*speckle-tracking*), widoczny objaw „*apical sparing*” — zachowana funkcja skracania segmentów koniuszkowych oraz obniżona funkcja skracania segmentów podstawnych lewej komory; **B.** Projekcja koniuszkowa czterojamowa, widoczne powiększenie przedsionków, koncentryczne pogrubienie oraz ziarnista echostruktura mięśnia lewej komory; **C.** Tkankowa echochordografia dopplerowska — niskie prędkości przegrodowej części pierścienia mitralnego; **D.** Przepływ przez zastawkę mitralną zarejestrowany metodą Dopplera pulsacyjnego — widoczna dysfunkcja rozkurczowa lewej komory III stopnia (materiał Pracowni Echokardiograficznej Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. św. Jana Pawła II)

oznaczenie wszystkich wskaźników dysfunkcji rozkurczowej lewej komory. W bardziej zaawansowanych stadiach choroby funkcja skurczowa lewej komory obniża się.

Klasyczny obraz ATTR-CM odpowiada patofizjologii kardiomiopatii restrykcyjnej z prawidłową wielkością lewej komory, powiększeniem przedsionków i cechami podwyższonego ciśnienia napełniania [7]. Charakterystyczne dla ATTR-CM jest występowanie:

- ziarnistego mięśnia sercowego;
- płynu w worku osierdziowym;
- pogrubienia przegrody międzyprzedsionkowej;
- pogrubienia zastawek serca;
- skrzeplin wewnątrzsercowych [17].

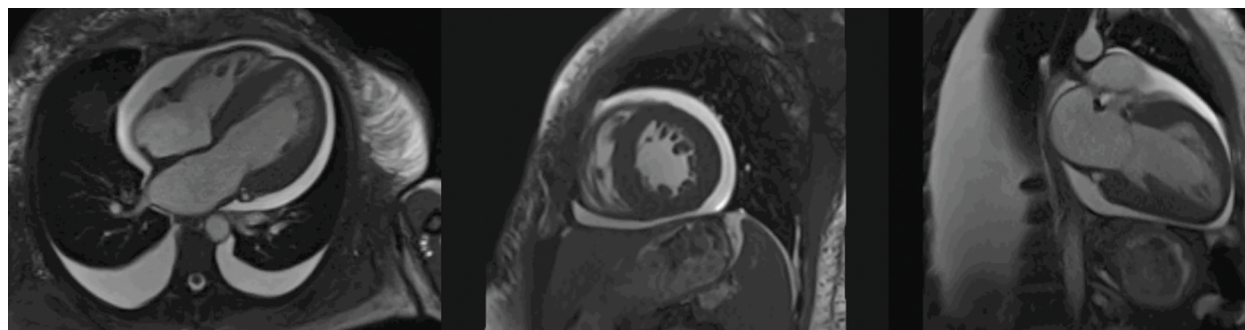
Ocena odkształcania podłużnego (*longitudinal strain*) jest niezbędnym elementem poprawnie wykonanego badania echokardiograficznego u pacjentów

z podejrzeniem ATTR-CM [15]. Technika ta pozwala na ocenę miokardium zarówno lewej, jak i prawej komory, a także wielowymiarowej funkcji przedsionków. Technika śledzenia markerów akustycznych (*speckle-tracking*) umożliwia ocenę globalną (GLS, *global longitudinal strain*) oraz segmentalną odkształcania, a względne lepsze skracanie segmentów koniuszkowych lewej komory, będące bardzo czułym markerem choroby, może być zwizualizowane w postaci objawu „*apical sparing*” (ryc. 2) [18]. Do parametrów ocenianych techniką śledzenia markerów akustycznych, które znajdują zastosowanie w praktyce klinicznej, poza pomiarem GLS należą również oznaczenia odkształcania poprzecznego, okrężnego i tempa odkształcania. Należy zaznaczyć, że parametr GLS ma największą wartość rokowniczą w tej grupie chorych. W wielu badaniach wykazano, że wraz z rozwojem

Tabela 2. Echokardiograficzne kryteria rozpoznania amyloidozy serca (zmodyfikowane w oparciu o zalecenia Grupy Roboczej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz wieloparametrowy model echokardiograficzny [3, 13]

Niewyjaśniona grubość ścian lewej komory przynajmniej 12 mm oraz spełnienie kryteriów grupy I lub II:	
I. Kryteria w echokardiografii (przynajmniej dwa)	1. Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory serca (LV) stopnia II lub III* 2. Zredukowane prędkości fal s', e', a' ocenione techniką TDI poniżej 5 cm/s 3. Zmniejszone globalne podłużne odkształcenie lewej komory poniżej – 15% *Kryteria dysfunkcji rozkurczowej II lub III stopnia lewej komory serca: <ul style="list-style-type: none"> • Stopień II dysfunkcji rozkurczowej LV: E/A >0,8 oraz <2; E/e' 10–14; TRV >2,8 m/s; LAVI — zwiększona • Stopień III dysfunkcji rozkurczowej LV: E/A >2; E/e' >14; TRV > 2,8 m/s; LAVI — zwiększona
II. Wieloparametrowy model echokardiograficzny (punkty) (przynajmniej 8 punktów)	Względna grubość ścian LV (IVS + PWT)/LVEDD powyżej 0,6 3 Stosunek fali E/e' powyżej 11 1 TAPSE 19 mm lub mniej 2 Wartość bezwzględna globalnego odkształcenia podłużnego LV 13% lub mniej 1 Stosunek skurczowy szczytowo-podstawny odkształcenia podłużnego przekraczający 2,9 3

Skróty: IVS (*interventricular septum*), przegroda międzykomorowa; LAVI (*left atrium volume index*), indeksowana objętość lewego przedsionka; LV (*left ventricle*), lewa komora; LVEDD (*left ventricular end-diastolic diameter*), średnica końcowo-rozkurczowa lewej komory; PWT (*posterior wall thickness*), grubość ściany tylnej; TAPSE (*tricuspid annulus plane systolic excursion*), amplituda skurczowego ruchu pierścienia trójdzielnego; TDI (*tissue doppler imaging*), tkankowa echokardiografia dopplerowska; TRV (*tricuspid regurgitation velocity*), szczytowa prędkość niedomykalności zastawki trójdzielnej



Rycina 3. Typowy obraz CMR chorego z ATTR-CM obejmujący pogrubienie mięśnia, powiększenie przedsionków i przerost przegrody międzyprzedsionkowej (materiał Pracowni Rezonansu Magnetycznego Narodowego Instytutu Kardiologii)

Skróty: ATTR-CM (*transthyretin amyloidosis cardiomyopathy*), kardiomiopatia amyloidowa w przebiegu amyloidozy transtyretynowej; CMR (*cardiac magnetic resonance*), rezonans magnetyczny serca

choroby dochodzi do istotnego pogorszenia funkcji GLS, zarówno w amyloidozie ATTR, jak i AL [15].

Echokardiograficzne badanie trójwymiarowe (3D) pozwala na zwiększenie precyzjności oceny morfologii i funkcji serca w wybranych przypadkach. Zastosowanie tej techniki jest ważnym uzupełnieniem standardowych pomiarów, zwłaszcza w kontekście oceny objętości i funkcji skurczowej zarówno prawej, jak i lewej komory, a także oceny istotności wad zastawkowych oraz badań obciążeniowych i przezprzełykowych. Badanie 3D ma swoją wartość w aspekcie kwalifikacji do zabiegów zastawkowych, zarówno kardiochirurgicznych, jak i przezskórnych.

Badanie echokardiograficzne z podaniem środka kontrastowego jest pomocne w identyfikacji skrzeplin wewnątrzsercowych lub braku dostatecznego okna akustycznego.

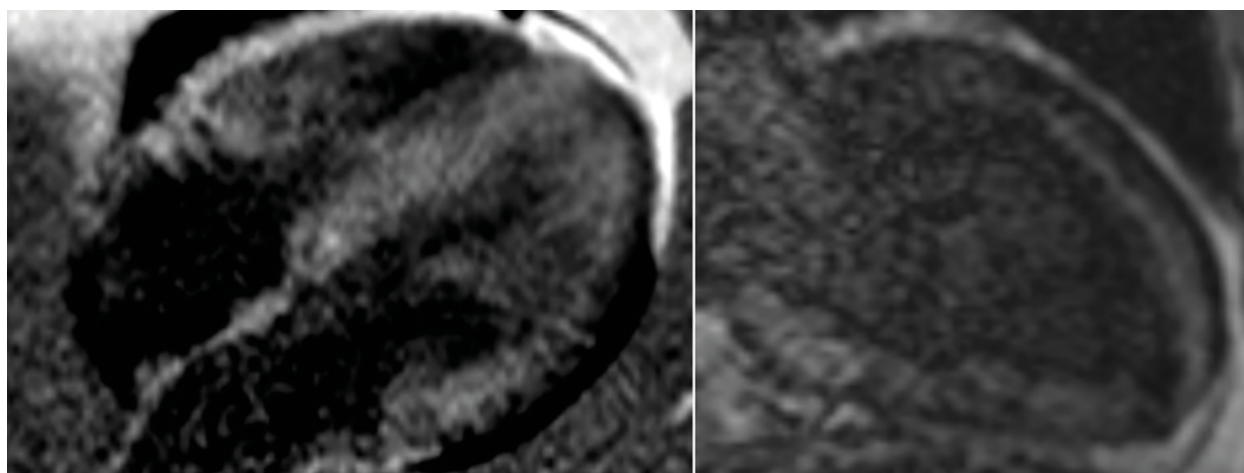
Badanie ultrasonograficzne płuc jest niezwykle przydatne w ocenie stanu przewodnienia pacjentów i stanowi ważne uzupełnienie omówionych technik obrazowych.

W tabeli 2 przedstawiono echokardiograficzne kryteria rozpoznania CA. Warto mieć na uwadze, że na końcowym etapie choroby obraz echokardiograficzny wydaje się jednoznaczny, jednak na początkowych etapach mogą nie być widoczne wszystkie opisane zmiany [3, 13, 19, 20].

Rezonans magnetyczny serca

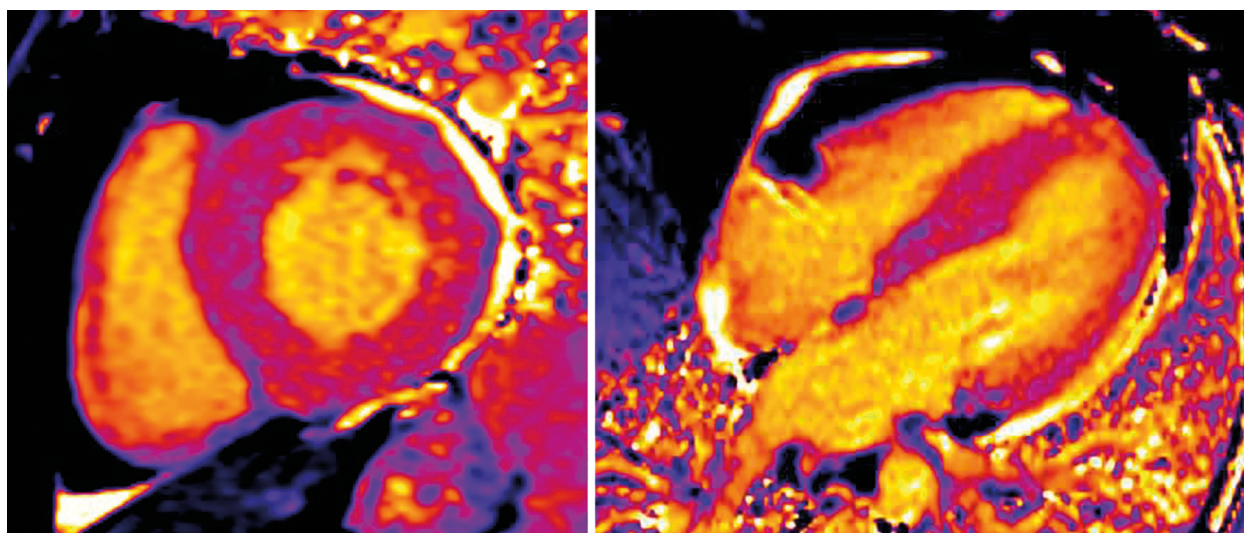
Rezonans magnetyczny serca jest ważną metodą obrazowania u chorych z CA; może dostarczyć szczegółowych informacji na temat morfologii, funkcji i charakterystyki tkankowej serca na poziomie ultrastrukturalnym nawet w przypadku bardzo subtelnych zmian. Do typowych zmian w sercu w zaawansowanym stadium choroby zaliczamy: masywny przerost mięśnia obu komór, pogrubienie przegrody międzyprzedsionkowej oraz pogrubienie zastawek (ryc. 3) [21].

Dotychczas za dogmat przyjmowano, iż przerost mięśnia jest koncentryczny. Najnowsze badania wskazują, iż u większości chorych spotyka się asymetryczny przerost



Rycina 4. Obraz globalnego podśierdziowego późnego wzmocnienia pokontrastowego u chorego z ATTR-CM (materiał Pracowni Rezonansu Magnetycznego Narodowego Instytutu Kardiologii)

Skrót: ATTR-CM (*transthyretin amyloidosis cardiomyopathy*), kardiomiopatia amyloidowa w przebiegu amyloidozy transtyretynowej



Rycina 5. Mapowanie T1 u pacjenta z ATTR-CM bez podania środka kontrastowego (natywne). Czas T1 >1200ms (norma ≤1000ms) (materiał Pracowni Rezonansu Magnetycznego Narodowego Instytutu Kardiologii)

Skrót: ATTR-CM (*transthyretin amyloidosis cardiomyopathy*), kardiomiopatia amyloidowa w przebiegu amyloidozy transtyretynowej

zlokalizowany głównie w przegrodzie międzykomorowej. Kurczliwość komór serca jest w dużym stopniu związana ze stopniem zaawansowania choroby. We wczesnych fazach może być prawidłowa i pogarsza się wraz z wzrostem akumulacji amyloidu. Charakterystyczną cechą jest upośledzenie kurczliwości włókien podłużnych [22].

Obrazowanie późnego kontrastowania (LGE, *late gadolinium enhancement*) jest bardzo charakterystyczne u chorych z amyloidozą i obejmuje ono podśierdziowe lub pełnościenne globalne wzmocnienie pokontrastowe (ryc. 4) [23]. Bardzo typowym objawem jest również trudność w dobraniu odpowiednich parametrów akwizycji, a szczególnie czasu inwersji dla właściwego obrazowania LGE [24].

Nowoczesne techniki obrazowania w CMR, takie jak mapowanie T1-zależne, pozwalają na dokładną i ilościową ocenę charakterystyki tkankowej mięśnia sercowego (ryc. 5). Sekwencje te bez użycia środka kontrastowego (natywny czas T1) umożliwiają wykrycie nieprawidłowości miocytów. Natomiast czasy T1 przed i po podaniu gadoliny pozwalają na obliczenie objętości pozakomórkowej (ECV, *extracellular volume*). T1 i ECV w amyloidozie są szeroko zbadanymi markerami świadczącymi o infiltracji amyloidowej [25]. Korelują one z zaawansowaniem choroby, pozwalają na wykrycie wczesnych postaci choroby oraz są niezależnymi czynnikami rokowniczymi u chorych z amyloidozą ATTR [26].

Wczesne fazy choroby mogą nie mieć charakterystycznych cech w CMR tak jak w przypadku zaawansowanej postaci choroby. Chory we wczesnej fazie choroby może mieć nieznaczny przerost lub niewielkie obszary LGE.

Rezonans magnetyczny serca jest bardzo cennym narzędziem pozwalającym na odróżnienie nacieku amyloidowego od innych form kardiomiopatii. Niestety, z powodu ograniczeń technologicznych niemożliwe jest różnicowanie za pomocą CMR typów amyloidozy i odróżnienie amyloidozy ATTR od amyloidozy AL. We wczesnych stadiach choroby obrazy CMR mogą nie być typowe dla mniej doświadczonych badaczy. W związku z tym nie można na podstawie badania CMR wykluczyć amyloidozy u pacjenta z mniej zaawansowaną postacią choroby.

Badania izotopowe

Badanie izotopowe planarne (płaszczyznowe) i tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT, *single photon emission computed tomography*) stały się kluczowymi technikami w identyfikacji pacjentów z ATTR-CM.

W ocenie ATTR-CM w badaniu izotopowym stosuje się znaczniki takie jak: $^{99m}\text{TcDPD}$ (kwas 3,3-difosfono-1,2-propanodikarboksylowy, *diphosphono-1,2 propanodicarboxylic acid*), $^{99m}\text{Tc HMDP}$ (difosfonian hydroksymetyleny, *hydroxymethylene diphosphonate*) i $^{99m}\text{TcPYP}$ (pirofosforan, *pyrophosphate*), obecnie uznawane za specyficzne markery amyloidozy ATTR serca [15, 27].

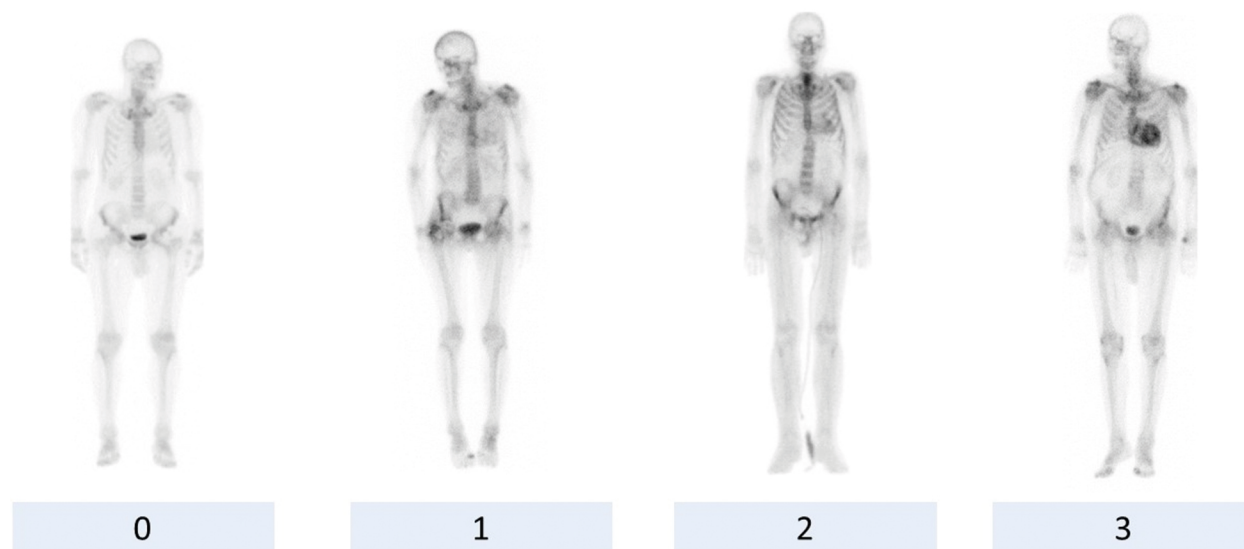
Mechanizm wychwytu znaczników w sercu jest dotychczas mało poznany. Postawiono hipotezę, że radiofarmaceutyki wiążą się z mikrozłogami wapnia, przy czym mikrozwapnienia są większe w amyloidozie ATTR niż w amyloidozie AL. Jednak ta teoria nie wyjaśnia w pełni mechanizmu wychwytu znaczników, ponieważ w niektórych przypadkach obserwuje się brak wychwytu w sercu,

pomimo potwierdzonej ATTR-CM. Wy tłumaczeniem tego zjawiska może być skład włókien amyloidu, które zawierają mieszaninę fragmentów C-końcowych i pełnej długości TTR (typ A) lub tylko pełnej długości TTR (typ B). Rodzaj włókien (A lub B) generujących złogi amyloidu jest wynikiem złożonych i nieznanych czynników genetycznych lub środowiskowych. Według ostatnio przeprowadzonych badań prawie wszyscy pacjenci z włóknami amyloidowymi typu A wykazywali znaczny wychwyty $^{99m}\text{TcDPD}$ w badaniu scyntygraficznym, podczas gdy żaden z pacjentów z włóknami typu B nie wykazywał wychwyty znacznika w sercu [7, 28].

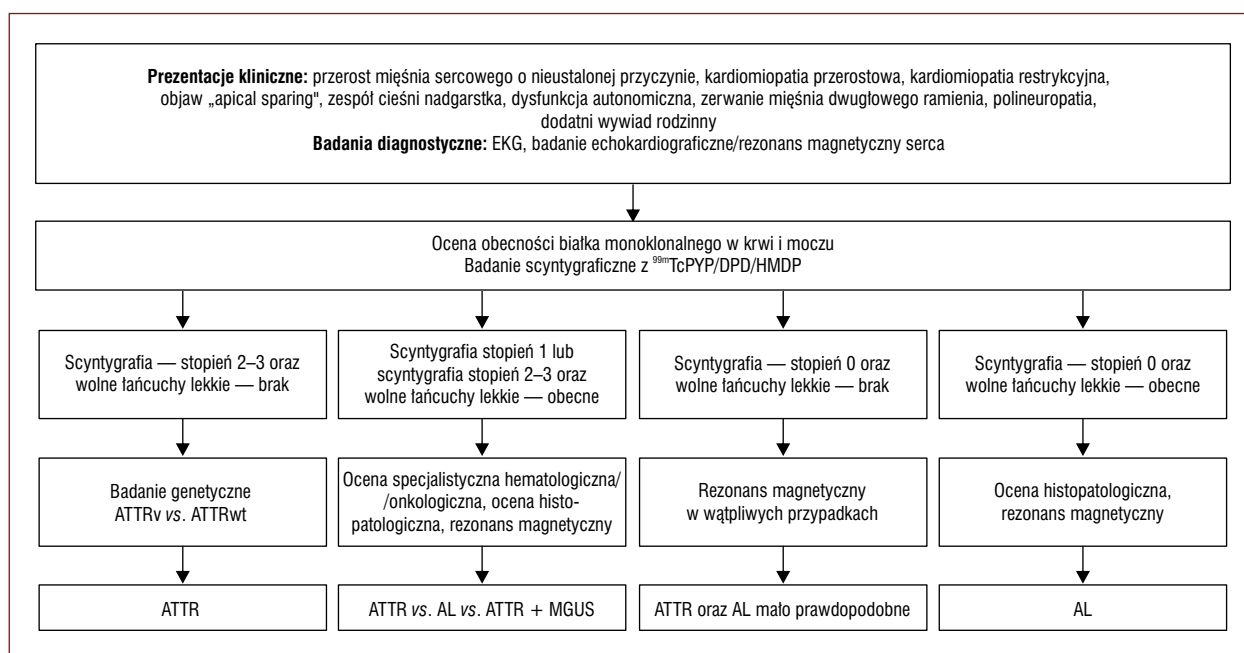
Obrazy uzyskane w planarnym badaniu $^{99m}\text{TcPYP}$, $^{99m}\text{TcDPD}$ i $^{99m}\text{Tc HMDP}$ są oceniane za pomocą analiz: jakościowej i półilościowej. Ocena jakościowa pozwala na identyfikację amyloidu w sercu, a półilościowa na ocenę stopnia wychwyty znacznika w sercu po 2–3 godz. Obecnie w ocenie półilościowej zalecane jest stosowanie 4-stopniowej skali Peruginiego, której interpretacja przedstawia się następująco (ryc. 6) [29]:

- 0 — brak wychwyty w sercu i normalny wychwyty w kościach;
- 1 — niski wychwyty w sercu, niższy niż w kościach;
- 2 — średni wychwyty w sercu i obniżony wychwyty w kościach;
- 3 — wysoki wychwyty w sercu i niski/niewidoczny wychwyty w kościach.

Stopień 2. lub 3. tej skali z bardzo wysoką czułością i swoistością identyfikuje pacjentów z ATTR-CM. W każdym przypadku podejrzenia ATTR-CM należy wykonać również badanie tomograficzne SPECT w celu określenia rozkładu znacznika (a więc pośrednio amyloidu) w mięśniu sercowym. Wstępne badania wykazały ponad 90-procentową czułość badania z użyciem $^{99m}\text{TcPYP/DPD/HMDP}$



Rycina 6. Scyntygrafia z zastosowaniem znacznika $^{99m}\text{TcDPD}$ — przykłady wychwyty znacznika według 4-stopniowej skali Peruginiego [29] (materiał Zakładu Medycyny Nuklearnej Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. św. Jana Pawła II)



Rycina 7. Algorytm diagnostyki amyloidozy serca (zmodyfikowane na podstawie [3])

Skróty: AL (*light chain amyloidosis*), amyloidoza łańcuchów lekkich; ATTR (*transthyretin amyloidosis*), amyloidoza transtyretynowa; ATTRv (*ATTR variant*), amyloidoza ATTR związana z nieprawidłowym wariantem genu; ATTRwt (*ATTR wild type*), amyloidoza ATTR typu „dzikiego”; EKG, elektrokardiogram; MGUS (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*), gammopatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu; DPD (*diphosphono-1,2-propanodkarboxylic acid*), kwas 3,3-difosfono-1,2-propanodikarboksylowy; HMDP (*hydroxymethylene diphosphate*), difosfonian hydroksymetyleny; PYP (*pyrophosphate*), pirofosforan; ^{99m}Tc, technet 99m

w różnicowaniu ATTR-CM [9, 30, 31]. Należy jednak zaznaczyć, że u ponad 1 na 5 chorych na amyloidozę AL może występować również wychwyty w mięśniu sercowym [32]. Kardiomiopatia amyloidowa w przebiegu amyloidozy transtyretynowej może zostać wiarygodnie rozpoznana przy użyciu wskazanych wyżej trzech znaczników (^{99m}Tc-PYP/DPD/HMDP), bez konieczności przeprowadzania badań histologicznych, o ile spełnione są wszystkie następujące warunki:

- HF w połączeniu z typowymi dla amyloidozy zmianami w badaniach echokardiograficznym i/lub rezonansie magnetycznym;
- wychwyty radioznacznika ^{99m}TcPYP/DPD/HMDP w sercu w stopniu 2. lub 3.;
- brak nieprawidłowych stężeń wolnych łańcuchów lekkich w surowicy oraz brak białka monoklonalnego w badaniu immunofiksacji surowicy i moczu.

Badania izotopowe odgrywają kluczową rolę w identyfikacji ATTR-CM oraz służą do oceny stopnia zaawansowania choroby i wyboru właściwego leczenia. Prowadzone w chwili obecnej badania wskazują, iż półilościowa i ilościowa ocena amyloidu w badaniu SPECT/CT może być obiecującym narzędziem do oceny odpowiedzi terapeutycznej i prognozowania leczenia ATTR-CM, jednakże konieczne są dalsze obserwacje dotyczące wyboru odpowiednich metod obrazowania w celu monitorowania terapii.

Diagnostyka CA w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) przy użyciu

znaczników pozytonowych jest obecnie na etapie badań naukowych [33, 34]. Wyniki dotychczasowych badań sugerują, że badania PET przy użyciu znacznika kostnego (¹⁸F) NaF mogą dostarczać informacji podobnych do SPECT, z dodatkową możliwością oceny ilościowej amyloidu TTR w sercu oraz lokalizacji amyloidu w innych narządach. Aktualnie znaczniki te nie są zalecane do rutynowego stosowania w diagnostyce CA.

Diagnostyka inwazyjna

Każdy pacjent z podejrzeniem CA, u którego wykryto białko monoklonalne w surowicy lub w moczu albo nieprawidłowy stosunek wolnych łańcuchów lekkich w surowicy, powinien mieć wykonaną biopsję łatwo dostępnej tkanki pozasercowej lub biopsję serca (ryc. 7).

W badaniu histopatologicznym stosuje się czerwień Kongo, która wybarwia amyloid na czerwono, a w świetle spolaryzowanym amyloid prezentuje kolor żółty, czerwony lub jabłkowo-zielony [35]. Obecnie za referencyjną metodę typowania złogów amyloidu uważa się spektrometrię mas [3, 36]. W Polsce czynione są starania, aby metoda ta była dostępna w diagnostyce amyloidozy (badanie STARLIGHT; [37]). W dalszym ciągu akceptowalne jest typowanie amyloidu za pomocą reakcji immunohistochemicznych z dostępnymi komercyjnie przeciwciałami, pod warunkiem, że badanie wykonano w doświadczonych pracowni patomorfologicznej [3, 36]. O wyborze miejsca pobrania biopciatów decyduje często doświadczenie danego ośrod-

Tabela 3. Rekomendowane miejsca pobierania biopsji w diagnostyce amyloidozy

Rekomendowane miejsce biopsji	Czułość w diagnostyce amyloidozy AL/ATTR, % [35]	Komentarz kliniczny
Gruczoł ślinowy z przed-sionką jamy ustnej	90/91 ^b	Mała inwazyjność; niska czułość, jeśli w wycinku nie ma utkania gruczołu ślinowego
Żołądek i dwunastnica	70–90/40	Mała inwazyjność; wysoka czułość u pacjentów z objawami gastrologicznymi przy pobraniu głębszych wycinków; ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego po badaniu
Serce	100/100	Duża inwazyjność (ryzyko poważnych powikłań <1% w doświadczonych ośrodkach), bardzo wysoka czułość nawet we wczesnej fazie choroby
Nerka	99/92–100	Wskazana tylko w podejrzaniu amyloidozy nerek; podwyższone ryzyko krwawienia; niezbędna do rozpoznania MGRS
Szpik kostny trepano-biopsja	50–60/30 ^a –41 ^b	W diagnostyce dyskrazji plazmocytowych; niska czułość w wykrywaniu złogów amyloidu (do 15–60% u pacjentów z potwierdzoną amyloidozą AL)

^aCzułość w amyloidozie ATTRwt; ^bCzułość w amyloidozie ATTRv

Skróty: AL (*light chain amyloidosis*), amyloidozą łańcuchów lekkich; ATTR (*transthyretin amyloidosis*), amyloidozą transtyretynową; MGRS (*monoclonal gammopathy of renal significance*), gammopatia monoklonalna o znaczeniu nerkowym

ka i dostępność poszczególnych metod diagnostycznych (tab. 3).

Z uwagi na niewystarczającą czułość badania autorzy niniejszego opracowania nie zalecają wykonywania biopsji błony śluzowej dziąsła, policzka ani biopsji aspiracyjnej tkanki tłuszczowej z powłok brzusznych. Z kolei ze względu na dyskomfort i konieczność specjalnego przygotowania się do badania ze strony pacjenta nie jest zalecane rutynowe wykonywanie biopsji błony śluzowej odbytnicy [38]. W celu przyspieszenia diagnostyki inwazyjnej i zwiększenia czułości pobieranych biopsji zalecane jest:

- przeprowadzenie pilnej konsultacji biopsji pobranych wcześniej z innych wskazań, na przykład podczas wykonanej w nieodległej przeszłości gastrokopii czy kolonoskopii (barwienia histopatologiczne w kierunku amyloidozy — barwienie czerwienią Kongo i czerwienią Syriusza — nie są wykonywane rutynowo);
- rozpoczynanie diagnostyki inwazyjnej od biopsji łatwo dostępnych tkanek pozasercowych, niezwłoczne wykonanie biopsji zajętego narządu, na przykład serca, jeśli mniej inwazyjne biopsje nie pozwoliły ustalić rozpoznania, a prawdopodobieństwo amyloidozy jest wysokie;
- zabezpieczenie jednocześnie kilku mniej inwazyjnych biopsji bez oczekiwania na wyniki, na przykład biopsja gruczołu ślinowego i biopsja endoskopowa żołądka i dwunastnicy;
- wysłanie pobranych wycinków do pracowni patomorfologicznej mającej duże doświadczenie w diagnostyce amyloidozy;
- skonsultowanie wątpliwych przypadków w innej pracowni w kraju lub za granicą (wiarygodny wynik typowania amyloidu za pomocą reakcji immunohistochemicznych jest możliwy tylko w 75% przypadków).

Diagnostyka genetyczna

Sekwencjonowanie genu *TTR* jest niezbędnym elementem w diagnostyce amyloidozy ATTR u pacjentów z:

- podejrzeniem ATTR-CM;
- objawami rodzinnej polineuropatii amyloidowej;
- u krewnych I stopnia pacjentów z amyloidozą ATTRv, tak zwane badania kaskadowe.

Rozpoznanie amyloidozy ATTRv należy postawić u pacjentów z ATTR-CM lub polineuropatią, u których zidentyfikowano wariant patogenny lub prawdopodobnie patogenny w genie *TTR*. Zidentyfikowanie wariantu o niepewnym znaczeniu nie upoważnia do rozpoznania amyloidozy ATTRv ani do rozpoczęcia dalszej diagnostyki u krewnych I stopnia [36]. Diagnostyka genetyczna pacjentów z ATTR-CM, czyli różnicowanie pomiędzy amyloidozą ATTRv a ATTRwt niesie za sobą istotne implikacje dla krewnych I stopnia. Niektóre mutacje w genie *TTR* mogą manifestować się dopiero w późnym wieku. Dlatego badaniem genetycznym należy objąć wszystkich pacjentów z ATTR-CM, niezależnie od wieku, w którym pojawiły się pierwsze objawy [36]. W przypadkach, w których pierwsze objawy choroby wystąpiły w późnym wieku, więcej korzyści z kaskadowych badań genetycznych może odnieść rodzeństwo, które jest w zbliżonym do probanta wieku, niż potomstwo młodsze o kilka dekad. Badania kaskadowe krewnych mogą wyłonić bezobjawowych nosicieli mutacji w genie *TTR*. Rozpoczęcie oceny klinicznej takich osób zalecane jest na około 10 lat przed spodziewanym wiekiem wystąpienia choroby dla określonej mutacji [36].

Sekwencjonowanie genu *TTR* ma także znaczenie prognostyczne. Dziedziczenie mutacji w genie *TTR* odbywa się w sposób autosomalny dominujący, jednak ze względu na zmienną ekspresję genu i niepełną penetrację mutacji genetycznych przebieg kliniczny choroby bywa różny u pacjentów z tą samą mutacją. Mimo to znajomość rodzaju mutacji występującej u danego pacjenta ma wartość prognostyczną, ponieważ dostarcza informacji na temat spodziewanej szybkości progresji choroby, dominującego fenotypu oraz wieku, w którym mogą pojawić się pierwsze

objawy. Jak dotąd opisano ponad 130 patologicznych wariantów w genie transtyretyny [39]. Rozpowszechnienie poszczególnych mutacji i częstość ich występowania różni się w zależności od pochodzenia etnicznego i regionu geograficznego. Wśród polskich pacjentów opisano dość rzadkie mutacje w genie *TTR* związane w większości z fenotypem mieszanym kardiologiczno-neurologicznym: p.Val191Ala, p.Ile93Val, p.Phe53Leu, p.Glu109Lys, p.Ala101Val, p.Asp58Val, a także najbardziej rozpowszechnioną mutację w genie *TTR*, czyli p.Val50Met. Wydaje się, że mutacja p.Phe53Leu może występować endemicznie w południowych rejonach Polski [19, 40].

Diagnostyka genetyczna amyloidozy ATTR może mieć także wpływ na dobór odpowiedniej strategii terapeutycznej. Niektórzy pacjenci z amyloidozą ATTRv i szybką progresją choroby mogą odnieść korzyści z przeszczepu wątroby lub z jednoczasowego przeszczepu serca i wątroby. Niektóre leki modyfikujące przebieg choroby (patisiran, vutrisiran, inotersen) są aktualnie zarejestrowane jedynie dla pacjentów z polineuropatią w przebiegu amyloidozy ATTRv (patrz: [Leczenie objawowe i swoiste](#)).

Algorytm diagnostyczny

Stanowisko Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *The European Society of Cardiology*) opublikowane w 2021 roku wyróżnia dwa podejścia diagnostyczne do rozpoznawania ATTR-CM: inwazyjne i nieinwazyjne [3]. Należy podkreślić, że amyloidoza AL powinna być rozpoznana jak najszybciej, w ciągu pierwszych 1–2 tygodni diagnostyki, celem niezwłocznego wdrożenia leczenia hematologicznego.

W diagnostyce inwazyjnej wykorzystuje się wyniki badań histopatologicznych biopsji mięśnia sercowego oraz z innych narządów (patrz: [Diagnostyka inwazyjna](#)). Do rozpoznania CA w przypadku pozytywnego wyniku biopsji pozasercowej konieczne jest spełnienie dodatkowych kryteriów echokardiograficznych i/lub badania serca w rezonansie magnetycznym (patrz: [Badanie echokardiograficzne i Rezonans magnetyczny serca](#)).

Z uwagi na inwazyjność i potencjalne powikłania, biopsja serca jest aktualnie wykonywana tylko w wybranych przypadkach, kiedy postawienie diagnozy z wykorzystaniem algorytmu badań nieinwazyjnych nie jest możliwe. W przypadku podejrzenia ATTR-CM nie ma więc konieczności wykonywania rutynowo biopsji serca i tkanek pozasercowych. Badania inwazyjne zostały zastąpione przez badanie scyntygraficzne [9, 41]. W przypadku pozytywnego wyniku scyntygrafii (patrz: [Badania izotopowe](#)), przy braku wykrywalnego białka monoklonalnego w surowicy i w moczu oraz przy prawidłowym stosunku FLC w surowicy, możemy rozpoznać ATTR-CM. Badanie scyntygraficzne oraz technika SPECT są szczególnie rekomendowane do wczesnego rozpoznawania choroby. Stopień wychwytu koreluje z zaawansowaniem choroby i grubością mięśnia lewej komory wyliczoną w badaniu echokardiograficznym [42, 43].

Obecnie dyskutowany jest zapis zawarty w zaleceniach Grupy Roboczej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2021r., dotyczący konieczności spełnienia wszystkich kryteriów echokardiograficznych i badania rezonansu magnetycznego jako warunków do rozpoznania ATTR-CM. Wątpliwości dotyczą szczególnie pacjentów będących w początkowej fazie choroby. W dotychczas opublikowanych badaniach klinicznych, poza dodatkowym wynikiem badania scyntygraficznego, kryterium echokardiograficzne stanowiła jedynie grubość mięśnia serca powyżej 12 mm [44].

Najważniejszymi elementami algorytmu diagnostycznego CA (ryc. 7) są: obraz kliniczny, badania laboratoryjne, badania obrazowe (echokardiograficzne, scyntygraficzne, rezonans magnetyczny), a także w wybranych przypadkach badania inwazyjne (biopsja), które zostały szczegółowo opisane w innych częściach opracowania.

AMYLOIDOZA ŁAŃCUCHÓW LEKKICH I ASPEKTY HEMATOLOGICZNE

W Polsce w dalszym ciągu najczęściej rozpoznawaną CA pozostaje amyloidoza AL. Choroba ta nie może być rozpoznana za pomocą nieinwazyjnej ścieżki diagnostycznej. Kryteria rozpoznania amyloidozy AL są następujące [45]:

- uszkodzenie narządów wynikające z obecności amyloidu;
- złogi amyloidu w badaniu histopatologicznym;
- złogi amyloidu złożone z wolnych łańcuchów lekkich (FLC);
- obecność dyskracji plazmocytovej (białko monoklonalne w surowicy lub moczu; nieprawidłowy stosunek FLC <0,26 lub >1,65; klonalne plazmocyty w szpiku).

Gammopatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (MGUS, *monoclonal gammopathy of undetermined significance*) to stan przednowotworowy szpiczaka plazmocytovej, który nie wymaga leczenia farmakologicznego. Częstość występowania MGUS w populacji ogólnej wynosi do około 5% u osób po 70. roku życia [46], około 19% u pacjentów z amyloidozą ATTR [9] oraz nawet do 40% u pacjentów z amyloidozą ATTRwt [47]. Definicja MGUS uwzględnia: obecność białka monoklonalnego w surowicy w stężeniu poniżej 30 g/l i mniej niż 10% klonalnych plazmocytovej w szpiku oraz niewystępowanie objawów szpiczaka, tak zwanych objawów CRAB (hiperkalcemia, niewydolność nerek, niedokrwistość, ogniska osteolityczne w kościach) ani cech amyloidozy [45]. Wobec tego każdy pacjent, u którego w ramach diagnostyki CA wykryto białko monoklonalne w surowicy lub w moczu, czy też stwierdzono nieprawidłowy stosunek FLC, wymaga pilnego skierowania do hematologa, który ma doświadczenie w diagnostyce i leczeniu amyloidozy AL (kod ICD10 D47.2).

Z drugiej strony, MGUS to stan, w którym obecne w niewielkim stężeniu białko monoklonalne nie wywołuje istotnych objawów. Dlatego u pacjenta z MGUS, który zgłasza postępującą męczliwość oraz ma stwierdzone podwyższone stężenie biomarkerów kardiologicznych

(NT-proBNP, troponiny T) czy nieprawidłowy echokardiograficzny obraz serca, należy rozważyć konsultację u kardiologa mającego doświadczenie w diagnostyce CA.

Najczęściej obserwowaną nieprawidłowością hematologiczną u pacjentów z dodatnim wynikiem scyntygrafii z DPD, u których ostatecznie rozpoznano ATTR-CM, jest stosunek FLC mieszczący się w zakresie 1,65–3,1 (podwyższone stężenie FLC kappa często towarzyszące przewlekłej chorobie nerek) przy niewystępowaniu białka monoklonalnego [48]. Przy takiej konfiguracji nieprawidłowości hematologicznych w dalszym ciągu wskazana jest, zaproponowana przez Gillmore'a i wsp., nieinwazyjna ścieżka diagnozowania amyloidozy ATTR [9]. Natomiast jeśli występują jednocześnie objawy sugerujące amyloidozę AL, na przykład zaawansowana HF, pogarszająca się funkcja nerek o niejasnej przyczynie, znaczący spadek masy ciała, uczucie wczesnej sytości podczas posiłku, mięsowstręt, kacheksja, wylewy w obrębie oczodołów, makroglosja, onycholiza paznokci, to wówczas należy rozważyć wykonanie biopsji łatwo dostępnej tkanki/narządu (np. biopsja gruczołu ślinowego z przedsionka jamy ustnej i/lub biopsja endoskopowa górnego odcinka przewodu pokarmowego).

Pacjentami z amyloidozą AL zajmują się przede wszystkim specjaliści z dziedziny hematologii, dlatego też w tym opracowaniu pominięto zagadnienia leczenia i monitorowania terapii. Należy jednak podkreślić, że każdy pacjent, szczególnie w zaawansowanym stadium choroby, wymaga wielodyscyplinarnego zespołu konsultacyjnego [8].

AMYLOIDOZA I ASPEKTY NEUROLOGICZNE

Polineuropatia w amyloidozie ATTRv

Polineuropatia i kardiomiopatia to dwa główne fenotypy ATTRv. W zależności od różnych czynników (przede wszystkim rodzaj mutacji, region geograficzny, płeć) w obrazie klinicznym może dominować polineuropatia albo kardiomiopatia. W Polsce diagnozuje się najczęściej fenotypy mieszane [40].

Objawy polineuropatii w amyloidozie ATTRv mogą pojawić się jako pierwsze lub rozwinąć się w dalszej kolejności, zaczynają się w wieku dorosłym pomiędzy 3. a nawet

9. dekadą życia i mają charakter postępujący [49]. Rozwój kliniczny choroby jest widoczny zwykle w odstępie miesięcy lub kilku lat. Nieleczona polineuropatia prowadzi do unieruchomienia i zgonu w ciągu około 7–12 lat, wskutek wyniszczenia związanego z zanikiem mięśni i dysautonomią. Jeżeli w obrazie klinicznym rozwija się również ATTR-CM, to rokowanie jest istotnie gorsze. Wprowadzenie leczenia swoistego poprawia rokowanie [50].

Typowy obraz kliniczny to symetryczna polineuropatia czuciowo-autonomiczno-ruchowa. Charakterystyczną cechą jest przeważające zajęcie cienkich włókien, tj. zaburzenia czucia bólu i temperatury oraz objawy autonomiczne. Objawy uszkodzenia cienkich włókien występują zwykle jako pierwsze, ale mogą również rozwinąć się później. Wraz z postępowaniem choroby dołączają się uszkodzenia pozostałych włókien nerwów obwodowych — typowa kolejność pojawiania się objawów polineuropatii ATTRv jest następująca:

- uszkodzenie cienkich włókien czuciowych: zaburzenia czucia bólu i temperatury;
- uszkodzenie cienkich włókien autonomicznych:
 - przewód pokarmowy: biegunki i ciężkie zaparcia,
 - sercowo-naczyniowy: hipotonia ortostatyczna,
 - zaburzenia czynności zwieraczy i potencji;
- uszkodzenie grubych włókien czuciowych: zaburzenia czucia dotyku i ułożenia;
- uszkodzenie włókien ruchowych: osłabienie siły i zanik mięśni.

Rozkład zajęcia nerwów somatycznych ma zwykle charakter dystalny, z pierwszymi objawami pojawiającymi się w obrębie stóp, a następnie dłoni oraz z zaburzeniami czucia o charakterze „skarpetek i rękawiczek”. Wraz z postępowaniem choroby uszkodzenie postępuje proksymalnie i w nieleczonych przypadkach może objąć całe kończyny.

Ocena zaburzeń autonomicznych w codziennej praktyce klinicznej

Skala CADT (*compound autonomic dysfunction test*) powstała w celu oceny dysautonomii w polineuropatii w przebiegu amyloidozy ATTR (tab. 4). Z wyjątkiem bezobjawowej hipotonii ortostatycznej, ocenia się ją na podstawie

Tabela 4. Kwestionariusz oceniający układ autonomiczny za pomocą skali CADT (na podstawie [49])

Objaw	Punktacja				
	4	3	2	1	0
Hipotonia ortostatyczna	Nieobecna	Bezobjawowa	Omdlenia	Utrata przytomności przy pionizacji	Łóżkowy tryb życia
Nudności/wymioty	Nieobecne	Nudności/ upośledzone trawienie pokarmów	Wymioty: <1 ×/tydz.	Wymioty: >1 ×/tydz.	Wymioty codziennie
Biegunki/ zaparcia	Nieobecne	Występują raz w miesiącu	1 ×/tydz.	> 2 ×/tydz.	Codziennie
Objawy zwieraczowe	Nieobecne	Objawy dyzuryczne	Objawy dyzuryczne + epizody nietrzymania moczu	Okresowo konieczność cewnikowania pęcherza	Stała konieczność cewnikowania pęcherza

Tabela 5. Stadia zaawansowania polineuropatii w przebiegu amyloidozy ATTRv

Stadia kliniczne (wg [51])	Objawy kliniczne
0	Bez objawów choroby — nosiciele
I	Obecne objawy kliniczne, ale możliwy samodzielny chód bez użycia laski czy kul
II	Chód ze wsparciem jedno- lub obustronnym (laska, kule, chodzik)
III	Unieruchomienie na wózku lub łóżku

wywiadu z pacjentem. Zmniejszenie punktacji w skali CADT (norma to 20 punktów dla mężczyzn i 16 punktów dla kobiet), po wykluczeniu innych przyczyn, świadczy o klinicznej dysautonomii [49].

Najprostszą skalę kliniczną oceniającą zaawansowanie polineuropatii ATTRv przedstawiono w tabeli 5. Bardziej złożone skale neurologiczne, którymi posługują się neurologi, przekraczają ramy niniejszego opracowania.

Badania potwierdzające polineuropatię

Standardowym badaniem potwierdzającym polineuropatię jest elektrofizjologiczne badanie stymulacyjne przewodzenia w nerwach obwodowych oraz elektromiografia, które wykazują zwykle typowy obraz symetrycznej ruchowo-czuciowej aksonopatii. Należy zwrócić uwagę, iż w początkowym stadium polineuropatii, kiedy zajęte są jedynie cienkie włókna i/lub włókna autonomiczne, klasyczne badanie neurograficzne wypada prawidłowo.

Diagnostyka neuropatii cienkich włókien jest trudna i badania dodatkowe oceniające uszkodzenie cienkich włókien przewodzących ból i temperaturę oraz włókien autonomicznych są obecnie praktycznie niedostępne w rutynowej diagnostyce.

Inne objawy uszkodzenia układu nerwowego w przebiegu amyloidozy ATTRv

- Zespół cieśni nadgarstka (ZCN) — związany jest z odkładaniem się amyloidu w więzadle poprzecznym nadgarstka. Tego zespołu nie należy traktować jako objawu polineuropatii, gdyż jest spowodowany uciskiem na nerw pośrodkowy. Pierwsze objawy to ból neuropatyczny w obrębie dłoni lub całej kończyny górnej, zwłaszcza w nocy, stopniowo rozwijają się objawy ubytkowe czuciowe i ruchowe w zakresie unerwienia nerwu pośrodkowego obrębie palców I–III dłoni. Należy podkreślić, że ZCN może wyprzedzać rozwój polineuropatii i/lub ATTR-CM nawet o ponad 10 lat.
- Postać oponowa (*leptomeningeal*) — wyjątkowo rzadka postać ATTRv wynikająca z odkładania się amyloidu

w ośrodkowym układzie nerwowym, transtyretyna jest bowiem produkowana również w splotach naczyniówkowych komórek mózgu.

Uszkodzenie układu nerwowego w amyloidozie ATTRwt

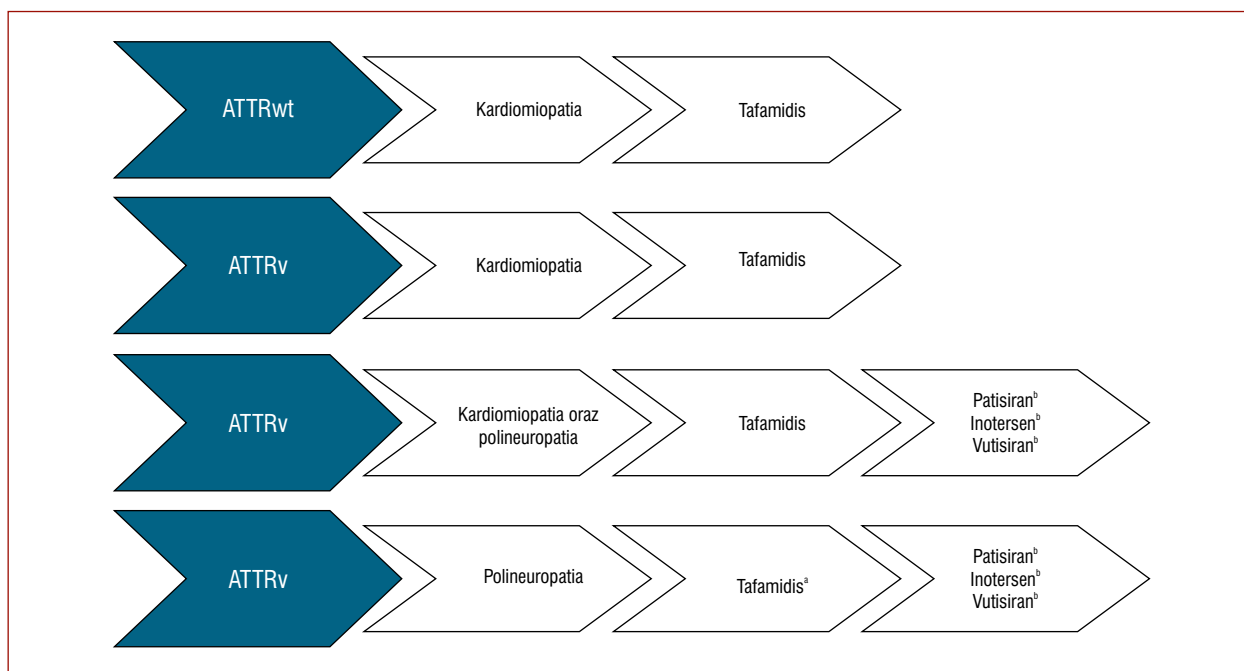
- Zespół cieśni nadgarstka — w amyloidozie ATTRwt występuje zdecydowanie najczęściej spośród objawów neurologicznych.
- Polineuropatia — jeżeli występuje, to ma niewielkie nasilenie. Obserwowane przede wszystkim zajęcie cienkich włókien związanych z upośledzeniem czucia bólu i temperatury oraz dysautonomią.
- Stenoza kanału kręgowego z uciskiem na korzenie nerwowe — rzadko opisywana, wynika z odkładania amyloidu w więzadłach kręgoślupa [52]. Postępowanie stanowi leczenie swoiste i objawowe lub operacyjne stenozy w zależności od nasilenia objawów neurologicznych i indywidualnych wskazań do leczenia operacyjnego.

Leczenie objawów neurologicznych w amyloidozie

Polineuropatia w przebiegu ATTRv w stadium 1–2 jest wskazaniem do leczenia swoistego (patrz: **Leczenie swoiste**). Poza tym stosuje się leczenie objawowe w zależności od objawów: rehabilitację niesprawności ruchowej, terapię bólu neuropatycznego, terapię dysautonomii, zabiegi operacyjne w przypadku ZCN lub stenozy kanału kręgowego.

Kardiomiopatia a objawy neurologiczne

- Polineuropatia u pacjenta z przerostem mięśnia serca powinna skłonić do diagnostyki w kierunku amyloidozy, stanowiąc jeden z objawów alarmowych, tak zwanych *red flags* [53]. Sama obecność polineuropatii nie pozwoli na zróżnicowanie rodzaju amyloidozy, ponieważ polineuropatia może wystąpić w przebiegu amyloidozy ATTRv, w amyloidozie AL oraz, jak już wspomniano wcześniej, w łagodnym nasileniu również w amyloidozie ATTRwt.
- Zespół cieśni nadgarstka również stanowi „*red flag*”, zwłaszcza kiedy ma charakter obustronny i występuje u mężczyzny!
- W przypadku rozpoznania kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy ATTRv pacjent wymaga systematycznego (co około 6 miesięcy) monitorowania postępu objawów neuropatii. Nasilenie objawów polineuropatii nawet przy stabilnym ATTR-CM jest wskazaniem do rozważenia zmiany terapii swoistej amyloidozy ATTRv [54].
- Monitorowanie nosicieli mutacji w genie *TTR* powinno być prowadzone przez neurologa przeszkolonego w obrazie klinicznym amyloidozy ATTRv we współpracy z wielospecjalistycznym zespołem w dziedzinie amyloidozy.



Rycina 8. Zalecenia dotyczące leczenia swoistego w ATTR-CM serca (zmodyfikowano w oparciu o zalecenia Grupy Roboczej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [3])

^aPolineuropatia ATTRv dorosłych w stadium 1; ^bPolineuropatia ATTRv dorosłych w stadium 1–2

Skróty: ATTRv, amyloidoza ATTR związana z nieprawidłowym wariantem genu (*ATTR variant*); amyloidoza ATTR typu „dzikiego” (*ATTR wild type*)

LECZENIE

Leczenie swoiste

Znane są trzy potencjalne opcje terapeutyczne w ATTR-CM, które wynikają z patofizjologii choroby. Te opcje to: hamowanie produkcji TTR w wątrobie, stabilizacja cząsteczki TTR w krążeniu oraz degradacja włókien amyloidu w sercu. Większość cząsteczek o działaniu potencjalnie terapeutycznym jest na różnych etapach badań klinicznych. Jedynym lekiem zarejestrowanym w UE we wskazaniu „kardiomiopatia amyloidowa ATTR (ATTR-CM)” jest tafamidis, który stabilizuje cząsteczki TTR, zapobiegając ich dysocjacji do amyloidogennych monomerów, które odkładają się pozakomórkowo w tkance mięśnia sercowego.

Tafamidis

Leczenie tafamidem jest aktualnie jedyną terapią swoistą o udowodnionej skuteczności w zmniejszeniu śmiertelności oraz ryzyka częstości hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF wśród pacjentów z ATTR-CM. W chwili obecnej tylko ten preparat posiada rejestrację w tym wskazaniu w Unii Europejskiej, w dawce 61 mg (*free acid*) lub równoważnej dawce 80 mg (*tafamidis meglumine*) stosowanej raz na dobę doustnie. Lek jest pochodną benoksazolu, który przyłącza się do tetramerycznej TTR, uniemożliwiając proces dysocjacji do monomerów. Zgodnie z wytycznymi ESC oraz stanowiskiem Grupy Roboczej Chorób Mięśnia i Osierdza (*Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases*) ESC tafamidis jest zalecany zarówno w amy-

loidzie ATTRv oraz ATTRwt u pacjentów z ATTR-CM niezależnie od współwystępowania polineuropatii jako pierwsza linia leczenia przyczynowego (Ryc. 8) [3, 55, 56]. Stanowisko to zostało potwierdzone w wytycznych ESC 2021 dotyczących rozpoznawania i leczenia HF, w których tafamidis ma I klasę zaleceń z poziomem wiarygodności B u pacjentów zarówno z amyloidozą ATTRv jak i ATTRwt z HF w klasie czynnościowej NYHA I i II [3] oraz w wytycznych ESC 2023 dotyczących kardiomiopatii [57].

Podstawą i dowodem naukowym na skuteczność tafamidisu w ATTR-CM były wyniki międzynarodowego, wieloośrodkowego randomizowanego badania klinicznego kontrolowanego placebo (ATTR-ACT), do którego włączono 441 pacjentów z ATTR-CM i poddano 30-miesięcznej obserwacji. W grupie pacjentów otrzymujących tafamidis wykazano istotne statystycznie zmniejszenie śmiertelności i liczby pilnych hospitalizacji z powodu zaostrzeń choroby, lepszą wydolność fizyczną i poprawę jakości życia. Główne wyniki badania zostały opublikowane w 2018 roku [44]. Przedłużona faza badania ATTR-ACT (*long-term extension study*) potwierdziła skuteczność leczenia tafamidem w zmniejszeniu śmiertelności podczas kontynuacji leczenia do 58 miesięcy oraz dodatkowo wykazała korzyść rokowniczą u tych pacjentów, którzy w pierwszej fazie badania otrzymywali placebo i dopiero od 30-go miesiąca mieli włączony tafamidis [14]. Dalsze analizy wyników badania ATTR-ACT potwierdziły również istotną statystycznie poprawę stanu klinicznego pacjentów leczonych tafamidem w porównaniu do chorych otrzymujących placebo,

wyraźną oceną jakości życia (kwestionariusz KCCQ-OS) i poprawą wydolności fizycznej w teście 6-minutowego chodu (6MWT, *six minutes walking test*) [58].

Jednocześnie prowadzone badania wykazały bardzo dobrą tolerancję leczenia tafamidem, z częstością występowania objawów ubocznych (zakażenia układu moczowo-płciowego, biegunka, ból w nadbrzuszu) porównywalną z placebo [14, 44].

Leki o nieudowodnionej skuteczności i będące w badaniach klinicznych

Lekiem o podobnym mechanizmie działania jak tafamidis jest diflunizal — niesteroidowy lek przeciwzapalny stabilizujący cząsteczki tetramerów TTR *in vitro* [59]. W dotychczasowych badaniach nie wykazano jednak korzystnego efektu diflunizalu w leczeniu chorych z ATTR-CM. Potencjalne działania niepożądane w postaci uszkodzenia nerek i przewodu pokarmowego oraz retencji płynów pozostają poważnym problemem terapeutycznym w grupie chorych z objawową ATTR-CM. Obecnie lek ten jest dostępny w Polsce na import docelowy dla pacjentów z polineuropatią.

Będący w trakcie badań klinicznych preparat AG10 hamuje dysocjację TTR specyficznie wiążąc się z tetramerem, gdyż posiada zbliżoną budowę miejsca wiązania tyroksyny jak działający przeciw-amyloidogennie protekcyjny wariant Thr119Met [60]. Randomizowane badanie fazy II (NCT03458130) potwierdziło bezpieczeństwo i skuteczność AG10 u pacjentów z CA w przebiegu amyloidozy ATTRwt oraz ATTRv. Aktualnie trwa badanie fazy III [61].

Terapie hamujące syntezę transtyretyny

Inotersen — antysensowny oligonukleotyd zakłócający syntezę TTR — jest zalecany w przypadku współistnienia CA oraz polineuropatii ATTRv, bądź też w izolowanej polineuropatii ATTRv dorosłych w stadium 1–2 [3]. Skuteczność i bezpieczeństwo leku w grupie pacjentów z ATTR-CM musi zostać zweryfikowane w przyszłości — aktualnie realizowane jest badanie kliniczne oceniające te punkty końcowe.

Patisiran to cząsteczka krótkiego interferencyjnego RNA (siRNA), zalecana w przypadku współistnienia CA oraz polineuropatii ATTRv lub izolowanej polineuropatii ATTRv dorosłych w stadium 1–2 [3]. Skuteczność i bezpieczeństwo leku w grupie pacjentów z ATTR-CM musi zostać zweryfikowane [62].

Vutrisiran (siRNA) zmniejsza wytwarzanie TTR u pacjentów z polineuropatią ATTRv. Jest również zarejestrowany w przypadku polineuropatii ATTRv dorosłych w stadium 1–2, a skuteczność i bezpieczeństwo leku w grupie pacjentów z ATTR-CM musi zostać zweryfikowane [3].

Terapia wpływająca na degradację amyloidu

Doksycyklina oraz kwas taurourodeoksychołowy (TUDCA) degradują depozyty TTR; w badaniach eksperymentalnych wykazano, że preparaty te mogą spowalniać postęp amyloidozy ATTR [63, 64]. Nie zostało to potwierdzone

w badaniach klinicznych i leczenie tymi preparatami nie jest ujęte w zaleceniach Grupy Roboczej ESC [3].

Immunoterapia wiąże się z podaniem pacjentowi przeciwciał, których działanie prowadzi do usuwania złogów amyloidu z kluczowych narządów. Jest to grupa leków będąca w trakcie badań wczesnej fazy. W badaniu fazy I dotyczącym stosowania rekombinowanego ludzkiego przeciwciała (NI006) w leczeniu pacjentów z objawową ATTR- nie wykazano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem [65].

Leczenie objawowe

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI, *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*), antagoniści receptora angiotensyny II (ARB, *angiotensin receptor blockers, sartany*), sakubitryl-walsartan (ARNI, *angiotensin receptor-nephrylysin inhibitor*) powodują ryzyko nasilania niedociśnienia u chorych z HF w przebiegu amyloidozy ATTR w mechanizmie dysfunkcji autonomicznej i nie są zalecane u pacjentów z amyloidozą. Podobnie beta-blokery mogą być szkodliwe i należy ich unikać. W stanowisku ekspertów ESC z 2021 r., omawiając możliwości leczenia objawowego amyloidozy serca jednoznacznie podkreślono: „*Deprescribe beta-blockers. Avoid ACE/ARB*” [3]. Stanowisko to zostało potwierdzone w wytycznych ECS z 2022 roku [55]. W leczeniu objawów zastoinowych u pacjentów z ATTR-CM największą rolę odgrywają diuretyki pętlowe oraz antagoniści receptora mineralokortykoidowego (MRA, *mineralocorticoid receptor antagonist*) [3]. Przeciwwskazane jest stosowanie blokerów kanałów wapniowych z powodu ich nieodwracalnego wiązania z włóknami amyloidowymi oraz ze względu na ich toksyczność i działania niepożądane [66]. Obecnie brak jest wyników badań dotyczących stosowania inhibitorów SGLT-2 w grupie pacjentów z ATTR-CM.

W celu zwolnienia częstości rytmu serca w obrębie migotania przedsionków mogą być rozważane małe dawki beta-blokerów. Należy jednak zaznaczyć, że stosowanie tych leków u chorych z CA wymaga ścisłego nadzoru [36]. Przy objawowym klinicznie migotaniu przedsionków czy w zespole tachy-brady ostatecznym rozwiązaniem może być wykonanie ablacji łącza i wszczępienie układu stymulującego serce. Z kolei jako lek pierwszego wyboru przy strategii utrzymania rytmu zatokowego powinien być rozważany amiodaron [55].

Z uwagi na często występujące zaburzenia przewodzenia, pacjenci powinni być ściśle monitorowani pod kątem występowania u nich standardowych wskazań do wszczępienia układu stymulującego serce. Nie zaleca się wszczępienia kardiowertera defibrilatora (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*) w prewencji pierwotnej. Natomiast częstoskurcz komorowy niestabilny hemodynamicznie będzie stanowił wskazanie do rozważenia ICD [67]. Przy kwalifikacji pacjentów do ICD może okazać się pomocne mapowanie elektroanatomiczne [68].

Wskazania do przeszczepienia serca lub jednoczesnego przeszczepienia serca i wątroby powinny być rozpatrywane indywidualnie. W doświadczeniu Narodowego Instytutu Kardiologii przed erą leczenia tafamidem uzyskano dobry efekt odległy jednoczesowego przeszczepienia serca i wątroby u dwóch pacjentów z kardiomiopatią amyloidową ATTRv. Jednakże objawowe zajęcie przewodu pokarmowego, zaawansowana neuropatia autonomiczna czy polineuropatia obwodowa będą stanowiły przeciwskazania do transplantacji.

Leczenie przeciwzakrzepowe

W chwili obecnej istnieją dowody na zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w ATTR-CM nawet przy rytmie zatokowym [69, 70]. Nie są zalecane typowe skale oceniające ryzyko prozakrzepowe oraz krwotoczne używane standardowo w ocenie pacjentów z migotaniem przedsionków [71]. W leczeniu mogą być stosowane doustne antykoagulanty niebędące antagonistą witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulant*) — dabigatran, apiksaban, rywaroksaban, jak i antagoniści witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*) — acenokumarol, warfaryna, a także heparyny: drobnocząsteczkowa oraz niefrakcjonowana.

Leczenie niefarmakologiczne

Metody niefarmakologiczne leczenia amyloidozy ATTR mają na celu łagodzenie objawów i poprawę jakości życia.

Dieta

U pacjentów z CA, oprócz dostosowania diety do występujących schorzeń czy nietolerancji pokarmowych, warto ograniczyć spożycie soli (co zmniejsza retencję płynów i zapobiega powstawaniu obrzęków) [72] oraz tłuszczów nasyconych [9]. Z drugiej strony, warto suplementować witaminę D, ponieważ jej niedobór dość często występuje u pacjentów z CA [73].

Aktywność fizyczna i rehabilitacja

Ocena zdolności pacjenta do wykonywania wysiłku jest niezbędna przed rozpoczęciem programu aktywności fizycznej. Wśród pacjentów z CA korzystna jest aktywność fizyczna dostosowana do indywidualnych możliwości pacjenta. Wykazano, że rehabilitacja kardiologiczna obejmująca kontrolowane ćwiczenia fizyczne skutkuje poprawą tolerancji wysiłku, jakości życia i wydolności fizycznej [74].

Opieka socjalna, psychologiczna

Postępujący spadek autonomii funkcjonalnej pacjenta z CA negatywnie wpływa na jakość jego życia i wymaga coraz większego zaangażowania bliskich lub opiekunów w codzienne życie pacjenta. Badania wykazały, że u prawie 50% chorych z CA występują objawy lękowe, depresja lub oba te schorzenia [75]. Z tego względu chorzy potrzebują wsparcia psychologicznego ułatwiającego adaptację do choroby, wsparcia rodzinnego, a także pomocy w radzeniu

sobie z codziennymi trudnościami związanymi z chorobą. Zalecane jest także szukanie wzajemnego wsparcia w grupach samopomocy czy stowarzyszeniach pacjentów i ich krewnych.

Opieka paliatywna

W schyłkowej niewydolności krążenia lub kiedy pacjent nie jest już w stanie samodzielnie się poruszać, niezbędna jest opieka lekarza specjalisty w dziedzinie geriatrii i medycyny paliatywnej. Poza włączeniem terapii łagodzenia bólów neuropatycznych konieczna jest korekta farmakoterapii (unikanie polipragmazji), określenie stopnia upośledzenia funkcji poznawczych, eliminacja izolacji społecznej oraz zaspakajanie potrzeb emocjonalno-duchowych [36].

MONITOROWANIE PROGRESJI CHOROBY

N-końcowy fragment pro-peptydu natriuretycznego typu B jest biomarkerem referencyjnym do określania prawdopodobieństwa wystąpienia HF; ponadto, ze względu na względnie niski koszt i łatwe do interpretacji wyniki, ocena poziomu NT-proBNP jest przydatna w rutynowej praktyce klinicznej.

Zaleca się ostrożność podczas interpretacji poziomu NT-proBNP, ponieważ jego zwiększone stężenie występuje w przypadku niewydolności nerek i migotania przedsionków, co może wpływać na interpretację zmian jako dowodów na progresję ATTR-CM. W związku z tym należy zauważyć, że związek między NT-proBNP a szacowanym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego jest złożony i odzwierciedla kombinację czynników sercowych i nerkowych. Biorąc pod uwagę, że zmienność analityczna i zmienność biologiczna wpływają na precyzję tego markera, zespół ekspertów zalecił stosowanie zarówno względnego (30%), jak i bezwzględnego (300 pg/ml) wzrostu NT-proBNP jako miernika progresji choroby, aby zapewnić wykrycie progresji zarówno u pacjentów we wczesnym, jak i bardziej zaawansowanym stadium choroby. Proponowane wartości progowe dla zmienności NT-proBNP mogą zostać zaktualizowane, gdy dostępnych będzie więcej informacji. Eksperti podkreślają, że pomiary biomarkerów należy interpretować po 30 dniach stabilizacji klinicznej, bez zmiany dawki diuretyku i przy takim samym rytmie serca (tj. zatokowym lub migotaniu przedsionków), jak przy poprzednim badaniu.

Obecnie istnieją dwa prognostyczne systemy oceny stopnia zaawansowania ATTR-CM, skonstruowane przy użyciu biomarkerów uzyskanych w chwili rozpoznania choroby. System Mayo Clinic jest odpowiedni dla amyloidozy ATTRwt [73] i uwzględnia stężenia NT-proBNP (punkt odcięcia — 3000 pg/ml) oraz troponiny T (0,05 ng/ml). Natomiast UK National Amyloidosis Center Staging System można zastosować zarówno w przypadku ATTRwt, jak i ATTRv. Ten system opiera się na stężeniu NT-proBNP (punkt odcięcia — 3000 pg/ml) i funkcji nerek wyrażonej za pomocą eGFR <45 ml/min. Definiuje stopień I z NT-proBNP ≤3000 pg/ml i eGFR ≥45 ml/min, stopień

II z NT-proBNP >3000 pg/ml lub eGFR <45 ml/min oraz stopień III z NT-proBNP >3000 pg/ml i eGFR <45 ml/min. Całkowitą medianę przeżycia dla pacjentów z ATTR-CM sklasyfikowanych według tego systemu zaawansowania określono na 69, 47 i 24 miesiące odpowiednio dla stopnia I, II i III [76].

Wspomniane powyżej systemy punktacji zostały skonstruowane przy użyciu stężeń biomarkerów uzyskanych przy pierwszej ocenie chorego, które nie odzwierciedlają zmian podczas dalszej obserwacji. Niezbędne są zatem dodatkowe badania w celu wyjaśnienia prognostycznego wpływu zmian w systemie punktacji podczas obserwacji pacjentów.

Dokument opracowany przez międzynarodowy panel ekspertów [77] określa zasady długoterminowego monitorowania progresji choroby u pacjentów z rozpoznaniem ATTR-CM. Do wykrycia progresji choroby zaleca się zastosowanie minimalnego zestawu parametrów, które należy wykonać w stosunkowo krótkim czasie (6–12 miesięcy) od rozpoznania lub rozpoczęcia leczenia ATTR-CM. Parametry powinny obejmować:

- kwantyfikację pogorszenia funkcjonowania (kliniczne i funkcjonalne punkty końcowe);
- ilościową ocenę nasilenia choroby za pomocą biomarkerów i markerów laboratoryjnych;
- ocenę ilościową ciężkości choroby za pomocą parametrów obrazowych i elektrokardiograficznych.

Utrzymujące się podwyższenie poziomu troponiny sercowej sugeruje uszkodzenie mięśnia sercowego i może

mieć wartość prognostyczną dla ATTR-CM. Standaryzacja bezwzględnych poziomów troponiny sercowej jest jednak wciąż aktualnym problemem — generacje testów troponin opracowane przez różnych producentów zakłóciły ich zastosowanie, z różnymi ośrodkami preferującymi określone testy. Ponadto związek między bezwzględnymi zmianami wartości troponiny a zmianami w stanie choroby może nie być stały.

LECZENIE PRZYCZYNOWE ATTR-CM W POLSCE I W EUROPIE

Tafamidis jest obecnie refundowany w 19 krajach Unii Europejskiej/EFTA (Niemcy, Francja, Włochy, Belgia, Luksemburg, Austria, Finlandia, Szwecja, Islandia, Szwajcaria, Portugalia, Finlandia, Holandia, Norwegia, Słowenia, Rumunia, Litwa, Grecja, Chorwacja), a kolejnych 9 krajów jest w trakcie starań o refundację. Tafamidis jest refundowany także w krajach spoza UE, na przykład w Kanadzie, Japonii czy Izraelu.

Do najważniejszych ośrodków eksperckich zajmujących się prowadzeniem chorych z amyloidozą w Europie należą: National Amyloidosis Centre w Londynie (University College London w Wielkiej Brytanii), Amyloidosis Research and Treatment Center w Pavi (University of Pavia we Włoszech) oraz Hospital Universitario Puerta de Hierro and CNIC, Madrid w Hiszpanii i Amyloidose Zentrum w Uniwersytecie w Heidelbergu, a w USA między innymi: Cardiac Amyloidosis Clinic w Mayo Clinic, Amyloidosis Center w Cleveland Clinic, Stanford Amyloid Center, Amyloidosis Center at Boston Univ. School of Medicine. Ośrodki

Tabela 6. Lista ośrodków, które prowadzą leczenie tafamidem w ramach programu „Pfizer Cares”

1.	WARSZAWA, Narodowy Instytut Kardiologii im. Stefana kardynała Wyszyńskiego, Oddział Kardiomiopatii Kierownik Oddziału: prof. dr hab. n. med. Jacek Grzybowski
2.	KRAKÓW, Klinika Chorób Serca i Naczyń CMUJ; Centrum Chorób Rzadkich Układu Krążenia w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Św. Jana Pawła II Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec
3.	GDĄŃSK, II Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, Szpital Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Ludmiła Daniłowicz-Szymanowicz Pacjentów prowadzi: prof. dr hab. Alicja Dąbrowska-Kugacka
4.	SZCZECIN, Samodzielna Pracownia Nieinwazyjnej Diagnostyki Serca Dla Dzieci i Dorosłych, Szpital Publiczny, Uniwersytet Medyczny Kierownik Pracowni: dr n. med. Piotr Gościński
5.	KATOWICE, Katedra i Klinika Kardiologii SUM, II Oddział Kardiologii GCM Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gąsior Pacjentów prowadzi: prof. SUM dr hab. med. Maciej Haberka
6.	POZNAŃ, I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Uniwersytecki Szpital Kliniczny Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Maciej Lesiak Pacjentów prowadzi: prof. dr hab. n. med. Ewa Straburzyńska-Migaj
7.	KRAKÓW UJ Oddział Kliniczny Kardiologii oraz Interwencji Sercowo-Naczyniowych Szpital Uniwersytecki Kierownik Oddziału: prof. dr hab. n. med. Stanisław Bartuś Pacjentów prowadzi: dr n. med. Renata Rajtar-Salwa
8.	WROCŁAW, Zakład Kardiologii Translacyjnej i Rejestrów Klinicznych, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Ewa Jankowska
9.	ŁÓDŹ, I Oddział Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, Wojewódzki Specjalistyczny im. Władysława Biegańskiego Kierownik Oddziału: prof. dr hab. Jarosław D. Kasprzak
10.	ŁÓDŹ, Klinika Elektrokardiologii, Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jerzy Krzysztof Wranic

te współpracują ze sobą w ramach International Society of Amyloidosis [78].

W Polsce leczenie tafamidem prowadzone jest od 2018 roku w wybranych ośrodkach eksperckich w ramach programu wczesnego dostępu jako terapia charytatywna, finansowana przez producenta leku (firma Pfizer). Według danych pozyskanych od producenta aktualnie leczeniem objętych jest 71 chorych leczonych w 10 ośrodkach eksperckich (tab. 6).

Tafamidis stosowany w ramach wczesnego dostępu do leczenia ATTR-CM u dorosłych w klasie czynnościowej NYHA I–III dawkowany jest zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, to znaczy 61 mg tafamidisu (co odpowiada 80 mg megluminianu tafamidisu), 1 tabletkę raz dziennie. Do leczenia kwalifikowani są pacjenci, u których potwierdzono ATTR-CM w badaniu scyntygraficznym, i określono typ ATTR poprzez sekwencjonowanie genu transtyretyny.

Głównym przeciwwskazaniem do zakwalifikowania chorego do leczenia tafamidem w ramach wczesnego dostępu jest amyloidoza AL.

Obecnie brakuje rozwiązania systemowego, umożliwiającego dostęp do leczenia przyczynowego pacjentom z ATTR-CM w Polsce. Zasadnym jest więc zapewnienie takiego dostępu w ramach świadczeń gwarantowanych, jakim są na przykład programy lekowe, będące modelem rozwiązaniem w innych chorobach rzadkich.

PODSUMOWANIE

Amyloidoza serca (CA, *cardiac amyloidosis*) jest poważnym schorzeniem nie tylko kardiologicznym, a jej dwa główne typy to amyloidoza AL i amyloidoza ATTR. Amyloidoza serca jest chorobą ultraradką, mało znaną i w związku z tym niedorozpoznawaną, stwarzającą wciąż duże trudności diagnostyczne. Diagnostowanie CA często wymaga współpracy kardiologów, hematologów, radiologów, neurologów i innych specjalistów w celu zapewnienia kompleksowej oceny stanu pacjenta. W diagnostyce amyloidozy ATTR serca preferowany jest obecnie nowoczesny nieinwazyjny algorytm diagnostyczny, który znacznie ułatwia diagnostykę i dzięki któremu możliwe jest postawienie rozpoznania we wczesnej fazie choroby. Diagnostyka inwazyjna z zastosowaniem biopsji narządowych, w sytuacji braku możliwości wykonania w Polsce referencyjnej metody spektrometrii mas, obciążona jest nawet w doświadczonym ośrodku referencyjnym ryzykiem błędów w typowaniu amyloidu, a ponadto ze względu na inwazyjność nie nadaje się do stosowania na szerszą skalę.

Leczenie CA wymaga multidyscyplinarnego podejścia i powinno być dostosowane do każdego indywidualnego przypadku. Leczenie swoiste tafamidem jest przełomowym osiągnięciem ostatnich lat. Warto podkreślić, że jest to pierwszy lek o udowodnionym działaniu przyczynowym dostępnym w leczeniu chorych z HFpEF o tej etiologii, co

ma tym większe znaczenie, jako że u tych chorych nie jest możliwe stosowanie klasycznych leków zalecanych w leczeniu HF. Wczesne rozpoznanie tej rzadkiej i obciążonej dużą śmiertelnością choroby (przed wystąpieniem zaawansowanego uszkodzenia serca), a następnie wdrożenie swoistego leczenia tafamidem mają zasadnicze znaczenie dla zapewnienia optymalnej opieki pacjentom z CA. Leczenie przyczynowe tafamidem poprawia jakość życia chorych, opóźnia wystąpienie objawów HFpEF, zapobiega hospitalizacjom z powodu zaostrzenia HFpEF i poprawia rokowanie. W amyloidozie ATTRv leczenie tafamidem może dodatkowo zapobiec konieczności wykonania u chorego jednoczesowego przeszczepienia serca i wątroby. Zespół ekspertów PTK podkreśla potrzebę zapewnienia polskim pacjentom dostępu do tego skutecznego przyczynowego leczenia amyloidozy ATTR. Na obecnym etapie, ze względu na rzadkość występowania i małą populację pacjentów skupionych w kilku ośrodkach referencyjnych, optymalnym modelem dostępu byłby program terapeutyczny, analogicznie jak to ma miejsce w innych chorobach rzadkich.

Informacje o artykule

Konflikt interesów: JG — honoraria wykładowe i za udział w gremiach doradczych i/lub badaniach klinicznych leków od firm: Pfizer, Eidos Therapeutics, Swedish Orphan Biovitrum. PP — honoraria za wykłady edukacyjne i udział w gremiach doradczych i/lub badaniach klinicznych od firm: Sandoz, Takeda, Pfizer, IONIS, AstraZeneka, Servier. KH i MK — honoraria wykładowe i za udział w gremiach doradczych i/lub badaniach klinicznych leków od firm: Pfizer, IONIS, Alnylam oraz Eidos Therapeutics. MGP — grant naukowy na realizację projektu badawczego „Badanie obserwacyjne – amyloidoza ATTR” od firmy Pfizer. EJ — honoraria za wykłady i/lub udział w grupach doradczych firm: Vifor Pharma, Pharmacosmos, Novartis, AstraZeneka, Boehringer Ingelheim, Servier, Pfizer, Berlin Chemie, Zoll Respocardia, Bayer, Abbott, Cardiac Dimensions, Sanofi, Takeda. ADK — honoraria za udział w gremiach doradczych i/lub badaniach klinicznych leków od firm: Pfizer oraz Alnylam. ML — honoraria wykładowe, za udział w gremiach doradczych i konferencjach od firm: Pfizer, Swedish Orphan Biovitrum, Medison Pharma/Alnylam. ŁM — honoraria wykładowe i za udział w gremiach doradczych i/lub badaniach klinicznych leków od firm: Pfizer i Eidos Therapeutics. RRS i JS — honorarium za udział w gremium doradczym Pfizer. PR, ESM i PM — honoraria wykładowe i za udział w gremiach doradczych od Pfizer.

Piśmiennictwo

- Grogan M, Dispenziera A, Gertz MA. Light-chain cardiac amyloidosis: strategies to promote early diagnosis and cardiac response. *Heart*. 2017; 103(14): 1065–1072, doi: 10.1136/heartjnl-2016-310704, indexed in Pubmed: 28456755.
- Rząd przyjął Plan dla Chorób Rzadkich. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/rzad-przyjal-plan-dla-chorob-rzadkich> (September 4, 2023).

3. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021; 42(16): 1554–1568, doi: [10.1093/eurheartj/ehab072](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab072), indexed in Pubmed: 33825853.
4. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015; 36(38): 2585–2594, doi: [10.1093/eurheartj/ehv338](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv338), indexed in Pubmed: 26224076.
5. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 2017; 38(38): 2879–2887, doi: [10.1093/eurheartj/ehx350](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx350), indexed in Pubmed: 29019612.
6. Damy T, Costes B, Hagège AA, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J*. 2016; 37(23): 1826–1834, doi: [10.1093/eurheartj/ehv583](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv583), indexed in Pubmed: 26537620.
7. Holcman K, Kostkiewicz M, Podolec P, et al. Amyloidoza serca — właściwe rozpoznanie i nowe terapie na horyzoncie. *Folia Cardiologica*. 2019; 14(6): 616–624, doi: [10.5603/FC.2019.0115](https://doi.org/10.5603/FC.2019.0115).
8. Grzybowski J, Szczygieł J, Gawor M, et al. Amyloidoza łańcuchów lekkich immunoglobulin z punktu widzenia kardiologa. *Hematologia*. 2018; 9(3): 222–238, doi: [10.5603/hem.2018.0029](https://doi.org/10.5603/hem.2018.0029).
9. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016; 133(24): 2404–2412, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612), indexed in Pubmed: 27143678.
10. Palladini G, Russo P, Bosoni T, et al. Identification of amyloidogenic light chains requires the combination of serum-free light chain assay with immunofixation of serum and urine. *Clin Chem*. 2009; 55(3): 499–504, doi: [10.1373/clinchem.2008.117143](https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.117143), indexed in Pubmed: 19131635.
11. Sprangers B, Claes K, Evenepoel P, et al. Comparison of 2 serum-free light-chain assays in CKD patients. *Kidney Int Rep*. 2020; 5(5): 627–631, doi: [10.1016/j.ekir.2020.01.019](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.01.019), indexed in Pubmed: 32405584.
12. Mayo Clinic Laboratories. Amyloidosis: Laboratory approach to diagnosis. https://www.mayocliniclabs.com/-/media/it-mmfiles/Special%20Instructions/B/9/1/Laboratory_Approach_to_the_Diagnosis_of_Amyloidosis (September 4, 2023).
13. Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, et al. Multiparametric echocardiography scores for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020; 13(4): 909–920, doi: [10.1016/j.jcmg.2019.10.011](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.10.011), indexed in Pubmed: 31864973.
14. Elliott P, Drachman BM, Gottlieb SS, et al. Long-term survival with tafamidis in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2022; 15(1): e008193, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008193](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008193), indexed in Pubmed: 34923848.
15. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMLI 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(6): 2065–2123, doi: [10.1007/s12350-019-01760-6](https://doi.org/10.1007/s12350-019-01760-6), indexed in Pubmed: 31468376.
16. Petkow-Dimitrow P, Rajtar-Salwa R, Holcman K, et al. From hypertrophic cardiomyopathy to transthyretin amyloidosis: an unusual case and challenging diagnosis. *Pol Arch Intern Med*. 2020; 130(2): 153–154, doi: [10.20452/pamw.15140](https://doi.org/10.20452/pamw.15140), indexed in Pubmed: 31933485.
17. Yamamoto H, Yokochi T. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC Heart Fail*. 2019; 6(6): 1128–1139, doi: [10.1002/ehf2.12518](https://doi.org/10.1002/ehf2.12518), indexed in Pubmed: 31553132.
18. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart*. 2012; 98(19): 1442–1448, doi: [10.1136/heartjnl-2012-302353](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302353), indexed in Pubmed: 22865865.
19. Gawor M, Holcman K, Franaszczyk M, et al. Spectrum of transthyretin gene mutations and clinical characteristics of Polish patients with cardiac transthyretin amyloidosis. *Cardiol J*. 2022; 29(6): 985–993, doi: [10.5603/CJ.a2020.0104](https://doi.org/10.5603/CJ.a2020.0104), indexed in Pubmed: 32789836.
20. Mróz K, Rubiś P, Podolec P, et al. Multimodality family screening of patients with cardiac transthyretin amyloidosis: a case of an asymptomatic patient. *Eur Heart J Case Rep*. 2023; 7(5): yta200, doi: [10.1093/ehjcr/yta200](https://doi.org/10.1093/ehjcr/yta200), indexed in Pubmed: 37197210.
21. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, et al. Magnetic resonance in transthyretin cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(4): 466–477, doi: [10.1016/j.jacc.2017.05.053](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.053), indexed in Pubmed: 28728692.
22. Pozo E, Kanwar A, Deochand R, et al. Cardiac magnetic resonance evaluation of left ventricular remodelling distribution in cardiac amyloidosis. *Heart*. 2014; 100(21): 1688–1695, doi: [10.1136/heartjnl-2014-305710](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305710), indexed in Pubmed: 25012950.
23. Ojrzyńska-Witek N, Marczak M, Mazurkiewicz Ł, et al. Role of cardiac magnetic resonance in heart failure of initially unknown etiology: A 10-year observational study. *Kardiol Pol*. 2022; 80(3): 278–285, doi: [10.33963/KP.a2021.0186](https://doi.org/10.33963/KP.a2021.0186), indexed in Pubmed: 34936084.
24. Fontana M, Pica S, Reant P, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2015; 132(16): 1570–1579, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016567](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016567), indexed in Pubmed: 26362631.
25. Fontana M, White SK, Banyersad SM, et al. Comparison of T1 mapping techniques for ECV quantification. Histological validation and reproducibility of ShMOLLI versus multibreath-hold T1 quantification equilibrium contrast CMR. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012; 14(1): 88, doi: [10.1186/1532-429X-14-88](https://doi.org/10.1186/1532-429X-14-88), indexed in Pubmed: 23272651.
26. Fontana M, Banyersad SM, Treibel TA, et al. Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014; 7(2): 157–165, doi: [10.1016/j.jcmg.2013.10.008](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.10.008), indexed in Pubmed: 24412190.
27. Bokhari S, Shahzad R, Castaño A, et al. Nuclear imaging modalities for cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol*. 2014; 21(1): 175–184, doi: [10.1007/s12350-013-9803-2](https://doi.org/10.1007/s12350-013-9803-2), indexed in Pubmed: 24162886.
28. Stats MA, Stone JR. Varying levels of small microcalcifications and macrophages in ATTR and AL cardiac amyloidosis: implications for utilizing nuclear medicine studies to subtype amyloidosis. *Cardiovasc Pathol*. 2016; 25(5): 413–417, doi: [10.1016/j.carpath.2016.07.001](https://doi.org/10.1016/j.carpath.2016.07.001), indexed in Pubmed: 27469499.
29. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodix-carboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(6): 1076–1084, doi: [10.1016/j.jacc.2005.05.073](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.073), indexed in Pubmed: 16168294.
30. Musumeci MB, Cappelli F, Russo D, et al. Low sensitivity of bone scintigraphy in detecting phe64leu mutation-related transthyretin cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020; 13(6): 1314–1321, doi: [10.1016/j.jcmg.2019.10.015](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.10.015), indexed in Pubmed: 31864976.
31. Treglia G, Glaudemans AW, Bertagna F, 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(11): 1945–1955, doi: [10.1007/s00259-018-4013-4](https://doi.org/10.1007/s00259-018-4013-4), indexed in Pubmed: 29687207.
32. Yang JC, Fox J, Chen C, et al. Cardiac ATTR amyloid nuclear imaging—not all bone scintigraphy radionuclide tracers are created equal. *J Nucl Cardiol*. 2018; 25(5): 1879–1884, doi: [10.1007/s12350-017-1141-3](https://doi.org/10.1007/s12350-017-1141-3), indexed in Pubmed: 29188431.
33. Zhang LX, Martineau P, Finnerty V, et al. Comparison of 18F-sodium fluoride positron emission tomography imaging and 99mTc-pyrophosphate in cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol*. 2022; 29(3): 1132–1140, doi: [10.1007/s12350-020-02425-5](https://doi.org/10.1007/s12350-020-02425-5), indexed in Pubmed: 33146862.
34. Jamrozik K, Puła B. Metody obrazowe w różnicowaniu amyloidozy serca ze szczególnym uwzględnieniem badań izotopowych. In: Jamrozik K, Puła B. ed. *Diagnostyka i leczenie amyloidozy*. Via Medica, Gdańsk 2022: 59–72.
35. Picken MM. Current understanding of systemic amyloidosis and underlying disease mechanisms. *Am J Cardiol*. 2022; 185(Suppl 1): S2–S10, doi: [10.1016/j.amjcard.2022.10.057](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.10.057), indexed in Pubmed: 36549788.
36. Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, et al. Writing Committee. 2023 ACC expert consensus decision pathway on comprehensive multidisciplinary care for the patient with cardiac amyloidosis: a report of the American College of Cardiology solution set oversight committee. *J Am Coll Cardiol*. 2023; 81(11): 1076–1126, doi: [10.1016/j.jacc.2022.11.022](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.022), indexed in Pubmed: 36697326.
37. <https://amyloidoza.edu.pl/> (September 4, 2023).

38. Wisniewski B, Wechalekar A. Confirming the diagnosis of amyloidosis. *Acta Haematol.* 2020; 143(4): 312–321, doi: 10.1159/000508022, indexed in Pubmed: 32544917.
39. Mutations in hereditary amyloidosis - mutations in transthyretin gene. <http://amyloidosismutations.com/mut-atrr.php> (September 4, 2023).
40. Lipowska M, Drac H, Rowczenio D, et al. Transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy (ATTR-FAP) in Poland — genetic and clinical presentation. *Neurol Neurochir Pol.* 2020; 54(6): 552–560, doi: 10.5603/PJNNS.a2020.0100, indexed in Pubmed: 33373035.
41. 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(8): 880–889, doi: 10.1001/jamacardio.2016.2839, indexed in Pubmed: 27557400.
42. 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(6): 659–670, doi: 10.1016/j.jcmg.2011.03.016, indexed in Pubmed: 21679902.
43. Longhi S, Guidalotti PL, Quarta CC, et al. Identification of TTR-related subclinical amyloidosis with 99mTc-DPD scintigraphy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014; 7(5): 531–532, doi: 10.1016/j.jcmg.2014.03.004, indexed in Pubmed: 24831216.
44. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018; 379(11): 1007–1016, doi: 10.1056/NEJMoa1805689, indexed in Pubmed: 30145929.
45. Giannopoulos K, Jamrozik K, Usnarska-Zubkiewicz L, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskrazji plazmocytozowych na rok 2022/2023 2022.
46. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2006; 354(13): 1362–1369, doi: 10.1056/nejmoa054494, indexed in Pubmed: 16571879.
47. Phull P, Sanchorawala V, Connors LH, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in systemic transthyretin amyloidosis (ATTR). *Amyloid.* 2018; 25(1): 62–67, doi: 10.1080/13506129.2018.1436048, indexed in Pubmed: 29424556.
48. Alreshq R, Cozzolino M, Lilleness B, et al. Light chain testing abnormalities among patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy referred for technetium-99m pyrophosphate imaging. *Am J Cardiol.* 2022; 181: 105–112, doi: 10.1016/j.amjcard.2022.06.064, indexed in Pubmed: 36028388.
49. Denier C, Ducot B, Husson H, et al. A brief compound test for assessment of autonomic and sensory-motor dysfunction in familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol.* 2007; 254(12): 1684–1688, doi: 10.1007/s00415-007-0617-5, indexed in Pubmed: 18074076.
50. Luigetti M, Romano A, Di Paolantonio A, et al. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR) polyneuropathy: current perspectives on improving patient care. *Ther Clin Risk Manag.* 2020; 16: 109–123, doi: 10.2147/TCRM.S219979, indexed in Pubmed: 32110029.
51. Coutinho P, Martins da Silva A, Lopes Lima J. Forty years of experience with type 1 amyloid neuropathy: review of 483 cases. In: Glenner G, Pinho e Costa P, Falcao de Freitas A. ed. *Amyloid and amyloidosis*. Excerpta Medica, Amsterdam 1980: 88–98.
52. Graziani A, Cenni P, Lisi M, et al. Lumbar spinal canal stenosis: An early sign of amyloid transthyretin related amyloidosis. *Kardiol Pol.* 2022; 80(2): 218–219, doi: 10.33963/KP.a2021.0179, indexed in Pubmed: 34904218.
53. Conceição I, González-Duarte A, Obici L, et al. „Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2016; 21(1): 5–9, doi: 10.1111/jns.12153, indexed in Pubmed: 26663427.
54. Ando Y, Adams D, Benson MD, et al. Guidelines and new directions in the therapy and monitoring of ATTRv amyloidosis. *Amyloid.* 2022; 29(3): 143–155, doi: 10.1080/13506129.2022.2052838, indexed in Pubmed: 35652823.
55. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2022; 24(1): 4–131, doi: 10.1002/ehfj.2333, indexed in Pubmed: 35083827.
56. Kasprzak JD, Gorczyca-Glowacka I, Sobczak-Kaleta M, et al. Pharmacotherapy of heart failure A.D. 2023. Expert opinion of Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy, Polish Cardiac Society. *Kardiol Pol.* 2023; 81(5): 537–556, doi: 10.33963/KP.a2023.0110, indexed in Pubmed: 37179465.
57. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2023 [Epub ahead of print]: ehad194, doi: 10.1093/eurheartj/ehad194, indexed in Pubmed: 37622657.
58. Hanna M, Fine N, Gundapaneni B, et al. Improvements in efficacy measures with tafamidis in the tafamidis in transthyretin cardiomyopathy clinical trial. *JACC: Advances.* 2022; 1(5): 100148, doi: 10.1016/j.jacadv.2022.100148.
59. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 310(24): 2658–2667, doi: 10.1001/jama.2013.283815, indexed in Pubmed: 24368466.
60. Penchala SC, Connelly S, Wang Yu, et al. AG10 inhibits amyloidogenesis and cellular toxicity of the familial amyloid cardiomyopathy-associated V122I transthyretin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013; 110(24): 9992–9997, doi: 10.1073/pnas.1300761110, indexed in Pubmed: 23716704.
61. Judge DP, Heitner SB, Falk RH, et al. Transthyretin stabilization by AG10 in symptomatic transthyretin amyloid cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74(3): 285–295, doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.012, indexed in Pubmed: 30885685.
62. Solomon SD, Adams D, Kristen A, et al. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Circulation.* 2019; 139(4): 431–443, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035831, indexed in Pubmed: 30586695.
63. Cardoso I, Saraiva MJ. Doxycycline disrupts transthyretin amyloid: evidence from studies in a FAP transgenic mice model. *FASEB J.* 2006; 20(2): 234–239, doi: 10.1096/fj.05-4509com, indexed in Pubmed: 16449795.
64. Obici L, Cortese A, Lozza A, et al. Doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid for transthyretin amyloidosis: a phase II study. *Amyloid.* 2012; 19 (Suppl 1): 34–36, doi: 10.3109/13506129.2012.678508, indexed in Pubmed: 22551192.
65. Garcia-Pavia P, Aus dem Siepen F, Donal E, et al. Phase 1 trial of antibody NI006 for depletion of cardiac transthyretin amyloid. *N Engl J Med.* 2023; 389(3): 239–250, doi: 10.1056/NEJMoa2303765, indexed in Pubmed: 37212440.
66. Pollak A, Falk RH. Left ventricular systolic dysfunction precipitated by verapamil in cardiac amyloidosis. *Chest.* 1993; 104(2): 618–620, doi: 10.1378/chest.104.2.618, indexed in Pubmed: 8339658.
67. Könemann H, Dagnes N, Merino JL, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2022; 43(40): 3997–4126, doi: 10.1093/eurheartj/ehac262, indexed in Pubmed: 36017572.
68. Liżewska-Springer A, Królak T, Dorniak K, et al. Right ventricular endocardial mapping and a potential arrhythmogenic substrate in cardiac amyloidosis-role of ICD. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(21): 11631, doi: 10.3390/ijerph182111631, indexed in Pubmed: 34770146.
69. Feng D, Syed IS, Martinez M, et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2009; 119(18): 2490–2497, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.785014, indexed in Pubmed: 19414641.
70. Gościński P, Baumert B, Rajewska-Tabor J, et al. Massive atrial thrombus in sinus rhythm cardiac amyloidosis is not a wild goose chase? *Kardiol Pol.* 2022; 80(4): 507–508, doi: 10.33963/KP.a2022.0073, indexed in Pubmed: 35546784.
71. Donnellan E, Elshazly MB, Vakamudi S, et al. No association between CHADS-VASc score and left atrial appendage thrombus in patients with transthyretin amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019; 5(12):

- 1473–1474, doi: [10.1016/j.jacep.2019.10.013](https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.10.013), indexed in Pubmed: 31857048.
72. Ezekowitz JA, Colin-Ramirez E, Ross H, et al. Reduction of dietary sodium to less than 100 mmol in heart failure (SODIUM-HF): an international, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2022; 399(10333): 1391–1400, doi: [10.1016/S0140-6736\(22\)00369-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00369-5), indexed in Pubmed: 35381194.
73. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, et al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and Risk stratification using a novel staging system. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(10): 1014–1020, doi: [10.1016/j.jacc.2016.06.033](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.033), indexed in Pubmed: 27585505.
74. Redder E, Compston A, Efebera Y. Rehabilitation of the amyloidosis patient. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020; 18(3.5): QIM20–133, doi: [10.6004/jnccn.2019.7454](https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.7454).
75. Smorti M, Ponti L, Soffio F, et al. Prevalence of anxiety and depression symptoms in a sample of outpatients with ATTR cardiac amyloidosis. *Front Psychol*. 2022; 13: 1066224, doi: [10.3389/fpsyg.2022.1066224](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.1066224), indexed in Pubmed: 36743650.
76. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J*. 2018; 39(30): 2799–2806, doi: [10.1093/eurheartj/ehx589](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx589), indexed in Pubmed: 29048471.
77. Garcia-Pavia P, Bengel F, Brito D, et al. Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2021; 23(6): 895–905, doi: [10.1002/ejhf.2198](https://doi.org/10.1002/ejhf.2198), indexed in Pubmed: 33915002.
78. Amyloidosis ISo. International Society of Amyloidosis. Amyloidosis Centers by Region. <https://www.isaamyloidosis.org/resources> (September 4, 2023).