

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА НАСЛЕДСТВЕНА ТРАНСТИРЕТИНОВА АМИЛОИДОЗА

Н. Спасова¹, Е. Кинова¹, Р. Савова¹, К. Генова², М. Гарчева³, А. Гудев¹

¹УМБАЛ "Царица Йоанна – ИСУЛ" – София

²Самостоятелен център за магнитно-резонансна образна диагностика
към УМБАЛСМ "Н. И. Пирогов" – София

³Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Младост – София

CLINICAL CASE OF HEREDITARY TRANSTHYRETIN AMYLOIDOSIS

N. Spasova¹, E. Kinova¹, R. Savova¹, K. Genova², M. Garcheva³, A. Goudev¹

¹UMHAT "Tsaritsa Yoanna – ISUL", Medical University – Sofia

²SMDLOD, MRI centre, UMBALSM "N.I. Pirogov" – Sofia

³Acibadem CityClinic, UMHAT Mladost – Sofia

Резюме. Транстиретиновата амилоидоза (ATTR) е системно заболяване, характеризиращо се с отлагане на амилоидни фибри в различни тъкани, което води до прогресивни неврологични прояви и развитие на кардиомиопатия и налага своевременна диагностика и лечение. Представен е клиничен случай на 74-годишен пациент с наследствена транстиретинова амилоидоза (ATTRv), диагностицирана чрез неинвазивни образни методи на изследване – ехокардиография, ядрено-магнитен резонанс и костна сцинтиграфия, и потвърдена чрез молекулярно-генетичен анализ. Обсъдени са основните клинични характеристики на заболяването, данните от образните изследвания и терапевтичните стратегии в контекста на представения случай.

Ключови думи: наследствена транстиретинова амилоидоза, кардиомиопатия, диагностика

Адрес за кореспонденция: д-р Наталия Спасова, дм, Катедра по спешна медицина, Медицински университет – София, Клиника по кардиология, УМБАЛ "Царица Йоанна – ИСУЛ", ул. „Бяло Море“ № 8, 1527София, e-mail: spasova.natalia@gmail.com, GSM: +359888662289

Abstract. Transthyretin amyloidosis (ATTR) is a systemic disease characterized by the deposition of amyloid fibrils in various tissues, leading to progressive neurological manifestations and the development of cardiomyopathy, necessitating timely diagnosis and treatment. This article presents a clinical case of a 74-year-old patient with hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRv), diagnosed using non-invasive imaging methods – echocardiography, magnetic resonance imaging, and single-photon emission computed tomography (SPECT-CT) – and confirmed through molecular genetic analysis revealing a mutation in the TTR gene. The main clinical features of the disease, imaging findings, and therapeutic strategies in the context of the presented case are discussed.

Key words: hereditary transthyretin amyloidosis, cardiomyopathy, diagnosis

Address for correspondence: Natalia Spasova, MD, PhD, Cardiology Department, Medical University – Sofia, University Hospital "Tsaritsa Yoanna – ISUL", 8 Bialo More Str., Bg - 1527 Sofia, e-mail: spasova.natalia@gmail.com, GSM: +359888662289

ВЪВЕДЕНИЕ

Развитието на образната диагностика значително подобри идентифицирането на случаи с инфилтративни кардиомиопатии [1]. Предвид възможностите за терапевтично повлияване на някои от тях, навременното диагностициране е изключително важно за започване на терапията, с цел подобряване на качеството на живот и прогнозата на пациентите.

INTRODUCTION

Advancements in imaging diagnostics have significantly enhanced the identification of infiltrative cardiomyopathies [1]. Given the therapeutic options available for certain conditions, timely diagnosis is crucial for initiating treatment that aims to improve patients' quality of life and prognosis.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме случая на 74-годишен пациент с оплаквания от умора в краката, които са започнали от 67-годишната му възраст (от 2017 г.). Постепенно оплакванията са авансирани, придружени със слабост в долните крайници, променена сетивност и изтръпване. От 2021 г. е и със симптоми на слабост и изтръпване на ръцете, до китките. Пациентът е с дългогодишен захарен диабет, диагностициран през 1995 г., като от седем години е на терапия с инсулин. В миналото има анамнеза за артериална хипертония, като последните няколко години е с по-ниски стойности на артериалното налягане, наложило преустановяване на антихипертензивна терапия. През последните две години е отслабнал с 20 kg, без друга клинична симптоматика от страна на гастроинтестиналния тракт. Няма фамилна анамнеза за сърдечно-съдови и системни заболявания. През 2023 г. провежда кардиологичен преглед с оглед предстоящо оперативно лечение по повод авансирала ингвинална херния. С оглед на установените ЕКГ промени (фиг. 1), описаните оплаквания и силно намаления функционален капацитет е проведена ехокардиография (фиг. 2), а впоследствие и по-детайлно изследване с оценка на лонгитудинален стрейн на лявата камера (фиг. 3). Резултатите демонстрират тежко концентрично задебеляване на лявата камера (ЛК) при запазена фракция на изтласкване (66.5%) и теледиастолен обем на ЛК 53.6 ml. Изчисленият ударен обем на ЛК е 83 ml. Диастолното пълнене бе представено като псевдонормален тип, с отношение на скоростта на ранното диастолно пълнене през пулсовия кръвоток на митралната клапа (E) към диастолната скорост на медиален митрален клапен анулус (e'), измерена чрез тъканен доплер (E/e'm), 14.2. Прави впечатление наличната деснокамерна хипертрофия (6.3 mm размер на стената на дясната камера), както и задебелени митрални и аортни клапни платна. Пациентът бе без данни за сигнификантна пулмонална хипертония, с нормални размери и колапс на вена кава инфериор. Въпреки запазената фракция на изтласкване на лявата камера средните стойности на глобалния лонгитудинален стрейн бяха понижени (-16.1%), но при запазени такива във върховите сегменти. Лявото предсърдие бе дилатирано със задебелен интератриален септум и индексирани ЛП обем 53.6 ml/m², средно от 2- и 4-кухинен образ. Правят впечатление значително снижени показатели на кондуитен (-9.1 %), както и по-ниски стойности на резервоарен (17.1 %) и контрактилен (-7.9 %) левопредсърден стрейн.

Във връзка с гореописаните промени, след възстановяването от оперативната интервенция по по-

CASE PRESENTATION

We present a case of a 74-year-old patient who reported leg fatigue beginning at age 67 (in 2017). The symptoms gradually progressed, accompanied by weakness in the lower limbs, altered sensation, and numbness. Since 2021, the patient has also experienced weakness and numbness in the arms extending to the wrists. The patient has a long-standing history of diabetes mellitus, diagnosed in 1995, and has been on insulin therapy for seven years. There is a history of hypertension, with recent years showing lower blood pressure values that necessitated the discontinuation of antihypertensive therapy. Over the past two years, the patient has lost 20 kg without any gastrointestinal symptoms. There is no family history of cardiovascular or systemic diseases.

In 2023, a cardiological evaluation was performed in preparation for elective surgery for an advanced inguinal hernia. Given the identified ECG changes, the aforementioned complaints, and significantly reduced functional capacity, echocardiography was conducted, followed by assessment of longitudinal strain of the left ventricle. Results demonstrated severe concentric left ventricular hypertrophy with preserved ejection fraction (66.5%) and a left ventricular end-diastolic volume of 53.6 ml. The calculated left ventricular stroke volume was 83 ml. Diastolic filling was represented as a pseudo-normal pattern, with the early diastolic filling velocity from the pulsed wave doppler of the mitral valve (E) to the diastolic velocity of the medial mitral valve annulus (e') ratio (E/e') measuring 14.2. Notably, right ventricular hypertrophy was observed (6.3 mm right ventricular wall), as well as thickened mitral and aortic valve leaflets. The patient showed no signs of significant pulmonary hypertension, with normal dimensions and collapse of the inferior vena cava. Despite preserved left ventricular ejection fraction, average global longitudinal strain values were reduced (-16.1%), although preserved in the apical segments. The left atrium was dilated, with a thickened interatrial septum and indexed left atrial volume of 53.6 ml/m², averaged from 2- and 4-chamber images. Significantly reduced conduit (-9.1%), reservoir (17.1%), and contractile (-7.9%) left atrial strain were observed.

Following these findings and after recovery from the surgical intervention for the inguinal hernia, the patient

вод ингвинална херния, пациентът бе насочен за допълнително диагностично уточняване. Последователността на проведените изследвания е представена в таблица 1.

Изследването за свободни леки вериги с белтъчна електрофореза в серум, както и в урина, не откри наличието на парапротеин. Проведе се ядрено-магнитен резонанс на сърце, като заключението е дифузно задебелен миокард на лява камера с дифузно късно усилване, удължено T1 и T2 време за релаксация (фиг. 4). Резултатите от томографска сцинтиграфия с компютърна томография (SPECT-CT) също демонстрират находка, суспектна за амилоидоза и са представени на фиг. 5. Направеният молекулярно-генетичен анализ демонстрира наличие на хетерозиготен патологичен вариант в екзон на TTR гена – c.148G>A; p.Val50Met (Val30Met), което потвърди окончателната диагноза – наследствена транстиретинова амилоидоза.

Бъбречната функция на пациента бе запазена със скорост на гломерулната филтрация (eGFR) 91 ml/min/1.73 m² по „Chronic kidney disease epidemiology collaboration formula“. Нивата на N-терминалния фрагмент на мозъчния натриуретичен пептид (NT-proBNP) бяха завишени (1650 pg/ml), а на високосензитивният тропонин I – горногранични 28 pg/ml (при норма до 18-39 pg/ml).

От електромиографията имаше данни за полиневритна увреда – сетивно-моторна, аксонален тип, усложнени с тежка неврогенна атрофия на мускулите на стъпалата и подбедриците. Въпреки сигнификантното засягане на миокарда пациентът не е имал клинични данни за декомпенсация на сърдечната недостатъчност. Взе се решение и се започна терапия с тафамидис 61 mg дневно, а впоследствие и патисирам по схема. След едногодишен период на проследяване, пациентът е без значителна промяна в състоянието, с персистиращи тежки симптоми на полиневропатия, но без клинични и ехокардиографски данни за прогресия на кардиомиопатията.

was referred for further diagnostic clarification. The sequence of conducted tests is presented in Table 1. Testing for free light chains via serum protein electrophoresis and urinalysis revealed no paraprotein presence. Cardiac magnetic resonance imaging (MRI) showed diffuse left ventricular myocardial thickening and late gadolinium enhancement, along with extended T1 and T2 relaxation times. Results from single-photon emission computed tomography (SPECT-CT) also demonstrated findings suggestive of amyloidosis. Molecular genetic analysis revealed a heterozygous pathogenic variant in the TTR gene exon – c.148G>A; p.Val50Met (Val30Met), confirming the final diagnosis of hereditary transthyretin amyloidosis.

The patient's renal function was preserved, with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of 91 ml/min/1.73 m² according to the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula. Levels of the N-terminal fragment of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) were elevated (1650 pg/ml), while high-sensitivity troponin I was borderline at 28 pg/ml (normal range up to 18-39 pg/ml). Electromyography indicated sensory-motor polyneuropathy of the axonal type, complicated by severe neurogenic muscle atrophy of the feet and lower legs. Despite significant myocardial involvement, the patient exhibited no clinical signs of heart failure decompensation. A decision was made to initiate treatment with tafamidis at 61 mg daily. Paticiran treatment was also started. After one year of follow-up, the patient showed no significant change in condition, with persistent severe symptoms of polyneuropathy, but without clinical or echocardiographic evidence of cardiomyopathy progression.

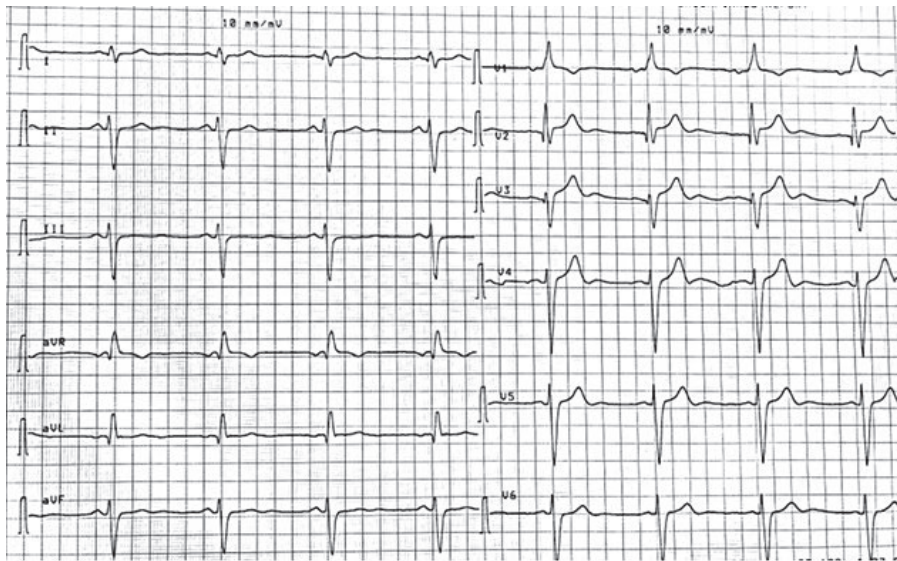
Таблица 1. Последователност на диагностичните изследвания и времето от начало на симптоматиката до поставяне на диагнозата и започване на терапия при пациента

Table 1. Sequence of diagnostic investigations and timeline from onset of symptoms to diagnosis and initiation of therapy in the patient

Начало на клинична симптоматика	Установена кардиомиопатия с ЕхоКГ	Изследване за наличие на леки вериги	ЯМР на сърце	SPECT-CT	Генетичен анализ	Започване на терапия
Onset of Clinical Symptoms	Established Cardiomyopathy with EchoCG	Investigation of Light Chains	Cardiac MRI	SPECT CT	Genetic Analysis	Start of Therapy
2017 г	06.2023 г.	01.08.2023 г.	03.08.2023 г.	25.08.2023 г.	05.09.2023 г.	10.2023 г.

ЕхоКГ – ехокардиография. За наличие на леки вериги са проведени анализи на серум и урина. ЯМР – ядрено-магнитен резонанс. SPECT-CT – томографска сцинтиграфия с компютърна томография

Note: EchoCG – echocardiography. Light chain analysis was conducted on serum and urine. MRI – magnetic resonance imaging. SPECT CT – Single Photon Emission Computed Tomography

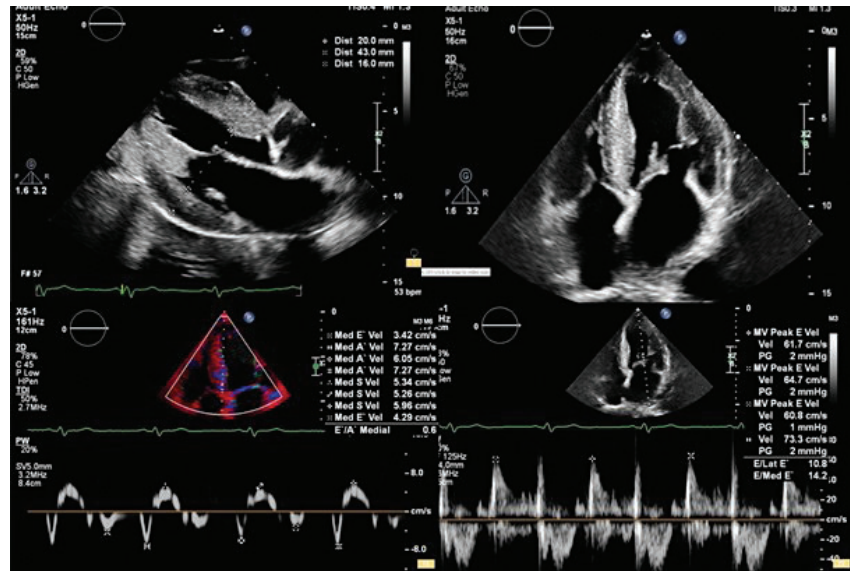


Фиг. 1. ЕКГ – синусова брадикардия, сърдечна честота 50 уд./min; промените в ЕКГ демонстрират ляв преден хемиблок, десен бедрен блок (QRS-комплекс 140 ms) с q-зъбци V1-V3. PR-интервал е 180 ms и QTc-интервал е 442 ms

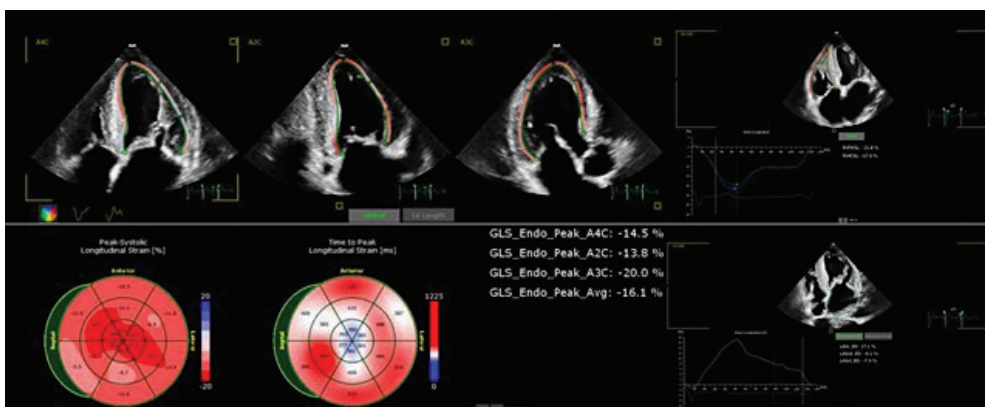
Fig. 1. ECG. Sinus bradycardia with a heart rate of 50 bpm. The ECG changes demonstrate left anterior hemiblock and right bundle branch block (QRS complex 140 ms) with q waves in V1-V3. PR interval is 180 ms and QTc interval is 442 ms

Фиг. 2. Трансторакална ехокардиография – тежко, асиметрично левокамерно (ЛК) задебеляване с размери на междукламерен септум 20 mm и задна стена на ЛК 16 mm. Намалена диастолна скорост ($e'm$) на ранно диастолно пълнене от тъканен доплер на медиален митрален клапен анулус 3.85 cm/s (средно от 3 сърдечни цикъла). Намалена систолна скорост от тъканен доплер на медиален митрален клапен анулус ($s'm$) 5.17 cm/s. Псевдонормален тип диастолно пълнене, отношението на E-вълната на ранно диастолното пълнене от пулсовия кръвоток на митрална клапа към $e'm$ (cm/s) е 14.1. Средна стойност от E/e' на латерален и митрален анулус (E/e'_{avg}) е 12.5

Fig. 2. Transthoracic Echocardiography. Severe, asymmetric left ventricular (LV) hypertrophy with interventricular septum thickness of 20 mm and LV posterior wall thickness of 16 mm. Reduced early diastolic filling velocity ($e'm$) from tissue Doppler at the medial mitral valve annulus of 3.85 cm/sec (averaged over 3 cardiac cycles). Reduced systolic velocity from tissue Doppler at the medial mitral valve annulus ($s'm$) of 5.17 cm/sec. Pseudo-normal diastolic filling pattern, with the ratio of the E wave of early diastolic filling from pulsed flow at the mitral valve to e' (cm/sec) measuring 14.1. The average E/e' ratio of the lateral and medial annulus (E/e'_{avg}) is 12.5



Фиг. 3. Оценка на лонгитудинален стрейн – намалени средни стойности на глобален лонгитудинален стрейн на лява камера (-16.1%). "Bull's-eye" демонстрира понижени стойности на лонгитудиналния стрейн в базалните сегменти при сравнително запазени стойности в апикалните сегменти на ЛК, което оформя т.нар. „apical sparing“ изобразяване. Показателите за резервоарен (LASr), кондуктен (LAScd) и контрактилен (LASct) стрейн са съответно: 17.1%; -9.1%; -7.9%. Стрейнът на сво-



бодната стена на дясната камера (RV FWLS) е -21.8%

Fig. 3. Assessment of Longitudinal Strain. Reduced average global longitudinal strain values of the left ventricle (-16.1%). The "bull's-eye" shows decreased values of longitudinal strain in the basal segments, with relatively preserved values in the apical segments of the left ventricle, forming the so-called "apical sparing" pattern. The reservoir (LASr), conduit (LAScd), and contractile (LASct) strain values are 17.1%, -9.1%, and -7.9%, respectively. The right ventricular free wall strain (RV FWLS) is -21.8%

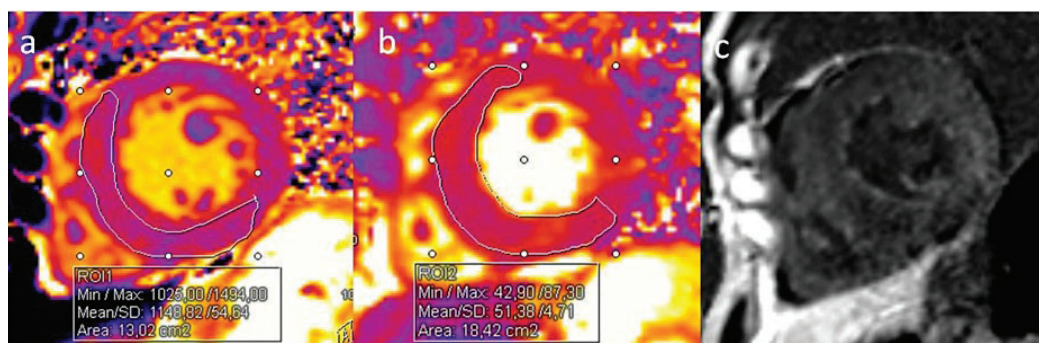
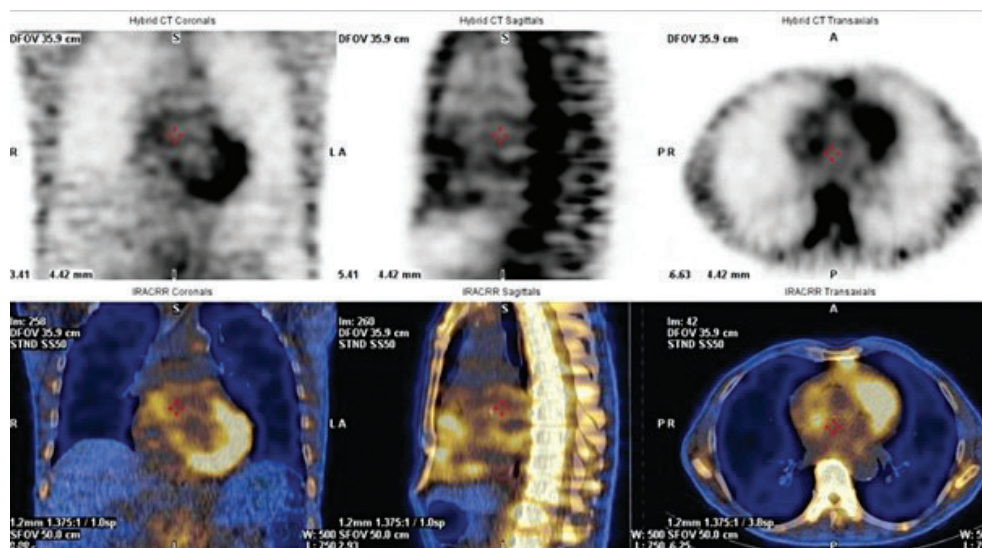


Fig. 4. Cardiac Magnetic Resonance Imaging. Images along the short axis, respectively: T1 mapping (a), T2 mapping (b), late gadolinium enhancement (c). Varying prolonged T1 and T2 relaxation times in the septum and the free wall of the left ventricle. Diffuse subendocardial and patchy late enhancement in the myocardium (c)

Фиг. 5. Томографска скintiграфия с компютърна томография – SPECT-CT – радиофармацевтик – ^{99m}Tc PYP, активност 370 МБк; визуалният скор е 3; индексът на натрупване в миокарда спрямо контралатералната област е 2.35; данни за високо натрупване на остеотропния фармацевтик в миокарда на ЛК, както при сърдечна амилоидоза от транстриетинов тип

Fig. 5. SPECT-CT Scintigraphy. Radiopharmaceutical – ^{99m}Tc PYP, activity 370 MBq. Visual score is 3. The uptake index in the myocardium compared to the contralateral area is 2.35. Data indicate high uptake of the osteotropic agent in the myocardium of the LV, consistent with transthyretin cardiac amyloidosis



ОБСЪЖДАНЕ

Представеният от нас клиничен случай на наследствената транстриетиновата амилоидоза (ATTRv) описва типичните клинични прояви на заболяването, потвърдени със съответните образни изследвания и молекулярногенетичен анализ, като находките са съпоставими с публикуваните до момента данни [2]. ATTRv е автономно-доминантно заболяване, където една от мутациите в гена TTR, води до неправилно нагънати мономери и олигомери на протеина транстриетин и образуване на амилоидни отлагания в различни тъкани [2]. Болестта засяга предимно мъжете, в съотношение 2:1. Описаната в клиничния случай Val30Met мутация е най-често срещаната в Европа и в сравнение с останалите мутации има сравнително добра преживяемост [3, 4]. При ATTRv специфичните места на аминокиселинно заместване определят склонността на амилоида да се натрупва в периферната нервна система или сърцето, което води до различна фенотипна изява на заболяването. Така например мутацията Val122Ile се характеризира предимно със

DISCUSSION

Presented clinical case of hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRv) highlights the typical clinical manifestations of the disease, which were confirmed through relevant imaging studies and molecular-genetic analysis. The findings align with the data published to date [2]. Hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRv) is an autosomal dominant disorder wherein mutations in the TTR gene lead to misfolded protein monomers and oligomers, resulting in amyloid deposits in various tissues [2]. The disease predominantly affects males, with a ratio of 2:1. The Val30Met mutation described in this case is the most common in Europe and is associated with a relatively favorable survival rate compared to other mutations [3, 4]. In ATTRv, specific sites of amino acid substitution determine the propensity for amyloid to accumulate in peripheral nervous tissue or the heart, leading to different phenotypic expressions of the disease. For instance, the Val122Ile mutation is primarily associated with cardiac involvement, while the Val30Met variant

Фиг. 4. Ядрено-магнитен резонанс на сърце – образи по късата сърдечна ос, съответно: T1 картиране (a), T2 картиране (b), късно гадолиниеве усиление (c); вариращо удължени T1 и T2 времена за релаксация в септума и в свободната стена на лявата камера; дифузно субендокардно и петнисто късно усиление в дълбочина на миокарда (c)

сърдечно засягане, докато за варианта Val30Met е характерно развитието на предимно полиневропатията със или без сърдечно ангажиране [5].

В нашия случай полиневропатията на пациента няколко години бе свързвана с наличния дългогодишен захарен диабет. Разграничаването на полиневритната увреда при двете състояния не е много ясно дефинирано, като пациентите с наследствена транстиретинова амилоидоза се характеризират с по-бърза прогресия на полиневропатията в сравнение с другите етиологии. Периферната невропатия при фамилна транстиретинова амилоидоза обикновено е симетрична, започва с долните крайници, засяга малки и големи фибри, сензорно-моторна, постепенно прогресира проксимално. Характерна е наличната автономна нервна дисфункция, като същата се развива на по-късен етап [6, 7].

Идентифициране на мутацията при нашия пациент дава основание за фамилен скрининг за ATTRv при следващите поколения и възможност за ранно откриване на заболяването.

Резервоарната контрактилна и кондуитна функция на предсърдието при амилоидоза са силно нарушени, като стената на предсърдието също се инфилтрира от амилоид. Това създава предпоставка за предсърдни аритмии. При 45 до 70% от пациентите с амилоидоза е налице предсърдно мъждене [2]. В представения случай пациентът също е с данни за инфилтрация на предсърдията и съответно редуцирани показатели за функцията на лявото предсърдие, но към момента е без документирано предсърдно мъждене, включително и на холтер-ЕКГ изследване.

Демонстрираните в описания случай псевдоинфарктните Q-вълни и намалената прогресия на R-зъбеца в прекардиалните отвеждания, са типични промени в ЕКГ при пациенти с ATTR и се презентират при 50% от случаите. Докато niskият волтаж на електрокардиограмата е повече свойствен за AL амилоидозата [1].

Представената характерна форма на "bull's-eye", като по-тежко засягане на базалните сегменти при сравнително запазена апикална функция, подпомага разграничаването на сърдечната амилоидоза от другите типове причини за ЛК хипертрофия с 92% сензитивност и 82% специфичност [2, 8].

Находките в описания случай от образните изследвания – ядрено-магнитен резонанс и радионуклеидна сцинтиграфия, също са типични за демонстрираната патология. Амилоидните фибри са екстрацелуларна компонента и увеличеният екстрацелуларен обем е един от белезите за насочване към тази диагноза с помощта на ядрено-магнитен резонанс. Съчетанието на късното гадолиново усилване, което в началните стадии е субендокардно, а впоследствие става трансмурално – с данни за повишен екстрацелуларен обем, са основните компоненти, насочващи към диагнозата [2, 8].

typically leads to peripheral neuropathy, with or without cardiac engagement [5].

In our case, the patient's polyneuropathy had been attributed to long-standing diabetes for several years. Distinguishing the polyneuropathy from both conditions is challenging, as patients with hereditary transthyretin amyloidosis often exhibit more rapid progression of polyneuropathy compared to other etiologies. Peripheral neuropathy in familial transthyretin amyloidosis is generally symmetric, begins in the lower limbs, affects both small and large fibers, and progressively advances proximally. Notably, autonomic nerve dysfunction develops at a later stage [6, 7].

Other manifestations of transthyretin amyloidosis, such as carpal tunnel syndrome, lumbar spinal stenosis, or biceps tendon rupture, may precede the onset of transthyretin cardiomyopathy by several years, allowing for early detection. However, these are more characteristic of senile or wild-type amyloidosis (ATTRwt) [2].

Identifying the mutation in our patient necessitates familial screening for ATTRv in subsequent generations, facilitating early disease detection.

The reservoir and contractile functions of the atrium in amyloidosis are significantly impaired, as the atrial wall is infiltrated by amyloid, predisposing patients to atrial arrhythmias. Atrial fibrillation occurs in 45 to 70% of patients with amyloidosis [2]. In this case, the patient did not have documented atrial fibrillation, including on Holter ECG monitoring.

The pseudo-infarction Q waves and reduced R wave progression in precordial leads observed in this case are typical changes seen in approximately 50% of patients with ATTR. Low-voltage ECG findings are more characteristic of AL amyloidosis [1].

The typical "bull's-eye" pattern – indicating more severe involvement of basal segments with relatively preserved apical function – facilitates the differentiation of cardiac amyloidosis from other causes of left ventricular hypertrophy, achieving 92% sensitivity and 82% specificity [2, 8].

The findings from the imaging studies – magnetic resonance imaging (MRI) and radionuclide scintigraphy – in the described case are also typical for the identified pathology. Amyloid fibrils are extracellular components, and increased extracellular volume is a significant feature guiding this diagnosis using cardiac MRI. The combination of late gadolinium enhancement, initially subendocardial and later trans-

Радионуклеидна сцинтиграфия с „костни трей-сери“ заедно с биохимичния анализ може да диференцира ATTR от AL амилоидоза, като транстиретиновата амилоидоза демонстрира значително по-висока степен на миокардно захващане.

Комплексният подход съгласно предложените алгоритми, който съчетава прилагане на няколко образни метода и лабораторни изследвания при суспектни за амилоидоза пациенти, позволява в голям процент от случаите да се постави диагнозата без да има необходимост от имунохистологично изследване [1, 2, 8].

Задълбоченото познаване на патогенезата на заболяването в последните години е довело до разработване и на специфична терапия. Механизмът на действието на различните терапевтични агенти е различен. Така например молекулата tafamidis, свързвайки се с T4 участъка на циркулиращия тетрамер транстиретин, предотвратява дестабилизирането му. Резултатите от рандомизирано проучване демонстрират сигнификантно намаляване на сърдечно-съдовата смъртност и хоспитализациите за сърдечна недостатъчност при пациенти с наследствена и див тип амилоидоза [9]. Важно е да се отбележи, че за да се постигнат резултати, са необходими 18-20 месеца лечение и най-голяма полза имат пациентите със СН I-II функционален клас (ФК) по NYHA. СН IV ФК, както и креатининов клирънс < 25 ml/min, са изключващи критерии при проучването и при тези пациенти няма доказателства за положителен ефект от терапията.

Другите медикаменти са одобрени за лечението на предимно свързаната с амилоидозата полиневропатия. Пример за такова лечение е патисиранът. Представлява „small-interfering“ РНК (siRNA), която блокира експресията на транстиретина в черния дроб и по този начин намалява синтеза му. Приложението на патисиран при пациенти с наследствена транстиретинова амилоидоза е свързано подобряване на неврологичния статус след 18-месечно лечение както по отношение на сензомоторната, така и по отношение на автономна нервна дисфункция [10].

Разработват се и други терапии, включително и втора генерация фармакологични агенти с подобни механизми на действие, както и такива с генномодифициращ механизъм, които са в процес на проучване. Ранното започване на терапията обаче е от ключово значение за успеха на лечението.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Усъвършенствани неинвазивни методи, разработени стратегии за поставяне на диагнозата, позволяват да се идентифицират все повече пациенти с транстиретинова амилоидоза. Ранното откриване на заболяването е от критично значение за започване на терапия с доказани прогностични и клинични ползи.

mural, along with increased extracellular volume, constitutes the primary components indicating this diagnosis [2, 8].

Nuclear scintigraphy with bone tracers, coupled with biochemical analysis, can differentiate ATTR amyloidosis from AL amyloidosis, as transthyretin amyloidosis shows significantly higher grade of the myocardial uptake. A comprehensive approach, following proposed algorithms that combine multiple imaging modalities and laboratory tests in patients suspected of amyloidosis, allows for diagnosis in many cases without the need for immunohistological examination [1, 2, 8].

In recent years, an advanced understanding of the pathogenesis of the disease has led to the development of specific therapies. The mechanisms of action for various therapeutic agents differ. For example, tafamidis binds to the T4 site of circulating tetramer transthyretin, preventing its destabilization. Results from a randomized trial demonstrated significant reductions in cardiovascular mortality and hospitalizations for heart failure in patients with hereditary and wild-type amyloidosis [9]. It is important to note that achieving results requires 18 to 20 months of treatment, with the greatest benefit observed in patients with NYHA functional class I-II heart failure. Patients with NYHA class IV or those with creatinine clearance < 25 ml/min are excluded from this trial, and there is no evidence of a positive therapeutic effect in these group.

Other medications have been approved for the treatment of primarily amyloid-related polyneuropathy, such as Patisiran. This agent represents a small-interfering RNA (siRNA) that blocks transthyretin expression in the liver. Significant results were demonstrated in a clinical trial, showcasing benefits in neuropathy symptoms and quality of life [10].

CONCLUSIONS

Advanced non-invasive methods have developed strategies for diagnosing transthyretin amyloidosis, enabling the identification of an increasing number of patients. Early detection of the disease is critical for initiation of treatment with proven prognostic and clinical benefits.

Не е деклариран конфликт на интереси

No conflict of interest was declared

Библиография

1. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3503-3626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194.
2. Porcari A, Fontana M, Gillmore JD. Transthyretin cardiac amyloidosis. *Cardiovasc Res*. 2023 Feb 3;118(18):3517-3535. doi: 10.1093/cvr/cvac119.
3. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, et al. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2019 Jul 2;140(1):16-26. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038169. Epub 2019 May 21. Erratum in: *Circulation*. 2019 Jul 30;140(5):e185. doi: 10.1161/CIR.0000000000000714.
4. Damy T, Kristen AV, Suhr OB, et al. THAOS Investigators. Transthyretin cardiac amyloidosis in continental Western Europe: an insight through the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Eur Heart J*. 2022 Feb 3;43(5):391-400. doi: 10.1093/eurheartj/ehz173.
5. Griffin JM, Rosenblum H, Maurer MS. Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Cardiac Amyloidosis. *Circ Res*. 2021 May 14;128(10):1554-1575. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318187.

6. Lin, X., Yarlac, A., Vera-Llonch, M. et al. Rate of neuropathic progression in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy and other peripheral neuropathies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 21, 70 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02094-y>
7. Asiri MMH, Engelsman S, Eijkelkamp N, et al. Amyloid Proteins and Peripheral Neuropathy. *Cells*. 2020 Jun 26;9(6):1553. doi: 10.3390/cells9061553.
8. Martinez-Naharro A, Baksi AJ, Hawkins PN, et al. Diagnostic imaging of cardiac amyloidosis. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Jul;17(7):413-426. doi: 10.1038/s41569-020-0334-7.
9. Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2014 May 6;129(18):1840-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006242.
10. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018 Sep 13;379(11):1007-1016. doi: 10.1056/NEJMoa1805689.
11. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018 Jul 5;379(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1716153.