

doi: 10.3897/bgcardio.30.e140741

СЪРДЕЧНА АМИЛОИДОЗА – ПОДЦЕНЯВАНА ЕТИОЛОГИЯ ЗА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ СЪС ЗАПАЗЕНА ФРАКЦИЯ НА ИЗТЛАСКВАНЕ. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

R. Savova¹, E. Kinova^{1, 2}, A. Goudev^{1, 2}

¹Клиника по кардиология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“ – София

²Катедра по спешна медицина, Медицински университет – София

CARDIAC AMYLOIDOSIS – AN UNDERESTIMATED ETIOLOGY FOR HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION. A LITERARY REVIEW

R. Savova¹, E. Kinova^{1, 2}, A. Goudev^{1, 2}

¹Department of Cardiology, UMHAT „Tsaritsa Yoanna – ISUL“ – Sofia

²Department of Emergency Medicine – Medical University of Sofia

Резюме.

Сърдечната амилоидоза, доскоро приемана за рядко заболяване, е сериозна и прогресираща кардиомиопатия, отличаваща се с екстрацелуларно натрупване на неправилно нагънати протеини в камерния миокард. Диагностицирането на сърдечната амилоидоза в ранен етап е ключово за прогнозата на пациентите, предоставяйки именно тогава широк спектър от терапевтични възможности, свързани с подобряване на прогнозата и/или предотвратяване на потенциално необратима загуба на физическа функция и качеството на живот, като съвременните данни сочат, че по-голямата част от пациентите не получават навременна диагноза. Пациентите със сърдечна амилоидоза в ранен етап не показват редуция на левокамерната глобална систолна функция, но могат да развият симптоми на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване (HFpEF), като СА се счита за една от пренебрегваните етиологии на HFpEF при възрастни. Сърдечната амилоидоза е прогресивно заболяване с лоша прогноза, ако се остави без лечение. Средната продължителност на живот на нелекуваните пациенти с AL-сърдечна амилоидоза е по-малка от 6 месеца, а тази на пациентите с ATTR-CA е 2.5-3.5 години. Следователно ранната клинична идентификация е от съществено значение.

Ключови думи:

сърдечна амилоидоза, моноклонална имуноглобулинова лековерижна амилоидоза/лековерижна сърдечна амилоидоза, транстиретинова амилоидоза, наследствена транстиретинова амилоидоза, придобита транстиретинова амилоидоза, транстиретинова амилоидна кардиомиопатия

Адрес

за кореспонденция:

д-р Румена Савова, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, Клиника по кардиология, ул. „Бяло море“ № 8, София 1527, e-mail: rumenasavova@gmail.com

Abstract.

Cardiac amyloidosis, once considered a rare disease, is a severe and progressive cardiomyopathy characterized by extracellular deposition of misfolded proteins in the ventricular myocardium. Early diagnosis of cardiac amyloidosis is essential for improving patient prognosis, as it allows for a broader range of therapeutic options that can enhance outcomes and/or prevent potentially irreversible loss of physical function and quality of life. Current data suggest that a majority of patients do not get a timely diagnosis. Patients with early-stage CA do not exhibit reduced global left ventricular systolic function but may develop symptoms of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), with CA considered as one of the overlooked etiologies of HFpEF in the elderly. Cardiac amyloidosis is a progressive disease with a poor prognosis if left untreated. The average life expectancy of untreated patients with AL cardiac amyloidosis is less than 6 months, while that of patients with ATTR-CA is 2.5-3.5 years. Therefore, early clinical identification is essential.

Key words:

cardiac amyloidosis, monoclonal immunoglobulin light chain amyloidosis/light chain cardiac amyloidosis, transthyretin amyloidosis, hereditary transthyretin amyloidosis, acquired transthyretin amyloidosis, transthyretin amyloid cardiomyopathy

Address

for correspondence:

Dr. Rumena Savova, UMHAT „Tsaritsa Yoanna – ISUL“ – Sofia, Department of Cardiology, 8 Byalo More Str., Sofia 1527, e-mail: rumenasavova@gmail.com

ВЪВЕДЕНИЕ

Сърдечната амилоидоза, доскоро приемана за рядко заболяване, е сериозна и прогресираща кардиомиопатия, отличаваща се с екстрацелуларно натрупване на неправилно нагънати протеини в камерния миокард, като характерният хистологичен белег е зелено двойно пречупване при наблюдение под кръстосано поляризирана светлина след оцветяване с Congo Red [1]. По данни от последното десетилетие, сърдечната амилоидоза е подценявана причина за чести сърдечни заболявания или синдроми като: сърдечна недостатъчност със запазена левокамерна фракция на изтласкване (HFpEF), аортна стеноза или необяснима ЛКХ, особено при възрастни пациенти [2].

Над 30 протеина са способни да агрегират като амилоид *in vivo*, но само девет различни типа се натрупват в миокарда, за да причинят сигнификантно сърдечно заболяване [3]. Някои форми (AApoAI, AApoAII, AApoAIV, A β 2M, AFib, AGel) са изключително редки, както и сърдечната амилоидоза (CA) вследствие на хронични възпалителни и инфекциозни заболявания (AA). Най-често срещаните типове CA включват моноклонална имуноглобулинова лековерижна амилоидоза (AL) и транстиретинова амилоидоза (ATTR), в нейната наследствена (ATTRv) или придобита (ATTRwt) форма [2]. Към момента сенилната ATTRwt се счита за най-честата форма на сърдечна амилоидоза в световен мащаб.

ДИАГНОСТИЧНИ КРИТЕРИИ

Диагностицирането на сърдечната амилоидоза в ранен етап е ключово за прогнозата на пациентите, предоставяйки именно тогава широк спектър от терапевтични възможности, свързани с подобряване на прогнозата и/или предотвратяване на потенциално необратима загуба на физическа функция и качеството на живот, като съвременните данни сочат, че по-голямата част от пациентите не получават навременна диагноза [4].

Сърдечната амилоидоза се диагностицира при наличие на амилоидни фибрили в сърдечната тъкан. Налични са инвазивни (приложими за всички форми на CA) и неинвазивни (само за ATTR) диагностични критерии. Инвазивната диагноза включва сърдечна биопсия, положителна за амилоид, независимо от степента на ЛКХ или алтернативно – екстракардиална такава, придружена от характерни ехокардиографски или МРТ признаци за амилоидоза, при липса на алтернативна причина за ЛКХ (фиг. 1). Златен стандарт за необходимото последващо типизиране на амилоида остава масспектрометрията, имунохистохимията или имуноелектронната микроскопия, използвани рутинно в специализирани центрове [5].

INTRODUCTION

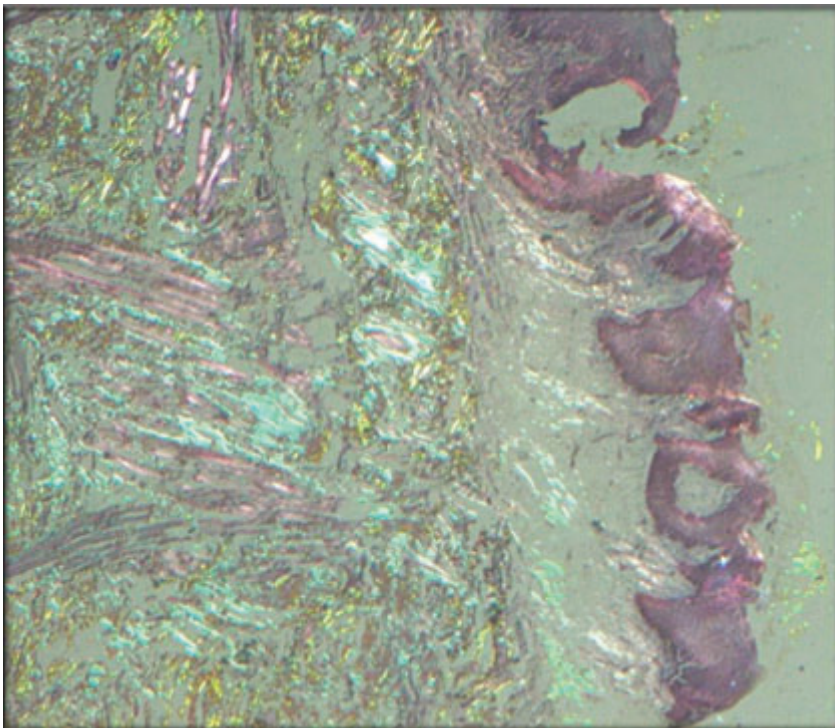
Cardiac amyloidosis, once considered a rare disease, is a severe and progressive cardiomyopathy characterized by extracellular deposition of misfolded proteins in the ventricular myocardium, with the hallmark histological feature being green birefringence under cross-polarized light following Congo Red staining [1]. Recent data from the last decade indicate that cardiac amyloidosis is an underestimated cause of common cardiac diseases or syndromes, such as heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), aortic stenosis, or unexplained left ventricular hypertrophy (LVH), particularly in elderly patients [2].

Over 30 proteins are known to aggregate as amyloid *in vivo*, yet only nine different types accumulate in the myocardium to cause significant cardiac disease [3]. Some forms (AApoAI, AApoAII, AApoAIV, A β 2M, AFib, AGel) are extremely rare, as is cardiac amyloidosis (CA) resulting from chronic inflammatory and infectious diseases (AA). The most common types of CA include monoclonal immunoglobulin light chain amyloidosis (AL) and transthyretin amyloidosis (ATTR), in its hereditary (ATTRv) or acquired (ATTRwt) forms [2]. Currently, senile ATTRwt is considered the most prevalent form of cardiac amyloidosis worldwide.

DIAGNOSTIC CRITERIA

Early diagnosis of cardiac amyloidosis is essential for improving patient prognosis, as it allows for a broader range of therapeutic options that can enhance outcomes and/or prevent potentially irreversible loss of physical function and quality of life. Current data suggest that a majority of patients do not get a timely diagnosis [4].

Cardiac amyloidosis is diagnosed by identifying amyloid fibrils in cardiac tissue. Diagnostic criteria are available in both invasive (applicable to all forms of CA) and non-invasive (only for ATTR) approaches. Invasive diagnosis includes a positive cardiac biopsy for amyloid, regardless of the degree of left ventricular hypertrophy (LVH), or alternatively, an extracardiac biopsy accompanied by characteristic echocardiographic or MRI findings indicative of amyloidosis, in the absence of an alternative cause of LVH (Fig. 1). The gold standard for the necessary subsequent amyloid typing remains mass spectrometry, immunohistochemistry, or immunoelectron microscopy, routinely utilized in specialized centers [5].



Фиг. 1. Биопсия на език, оцветяване с Congo red при увеличение x200 под поляризирана светлина, отлагането на амилоид дава ябълково-зелено двойно пречупване [6]

Fig. 1. Tongue biopsy, Congo red stain x 200 under polarized light, amyloid deposits giving apple green birefringence [6]

Неинвазивните критерии са приложими само при транстриетинова амилоидоза, като включват наличието на следните три точки: степен 2 или 3 на натрупване на радиофармацевтика в миокарда при провеждане на костна сцинтиграфия с ^{99m}Tc -pyrophosphate (PYP), ^{99m}Tc -3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid (DPD) или ^{99m}Tc -hydroxymethylene diphosphonate (HMDP), отрицателен резултат за моноклонална гамопатия (негативна имунофиксация на серум и урина, нормално съотношение на леки вериги, отсъствие на свободни леки вериги в серума) и положителни ехокардиографски или МРТ находки [7, 8]. Костната сцинтиграфия не може да диференцира дивия тип амилоидоза от наследствената ATTR, като е необходимо генетично изследване, независимо от възрастта на пациента, за да се оцени наличието на TTR мутации.

Лекостепенно повишения моноклонален протеин или умерената елевация в съотношението капа:лямбда (FLC съотношение) може да е трудно за интерпретация, като подобни отклонения могат да бъдат налични при пациенти с хронично бъбречно заболяване или при лица с моноклонална гамопатия с неопределено значение (MGUS).

Диагнозата транстриетинова амилоидоза може да се предполага почти на 100% при липса на откриваем моноклонален протеин и/или абнормно съотношение капа:лямбда при имунофиксация на серум и урина, при наличие на степен 2 или 3 на натрупване на радиофармацевтик (РФ) в миокарда от костна сцинтиграфия [7]. Не трябва да се пропуска, че в редки ситуации може да има фалшивоположител-

Non-invasive criteria apply only to transthyretin amyloidosis (ATTR) and include the following three points: grade 2 or 3 radiotracer uptake in the myocardium during bone scintigraphy with ^{99m}Tc -pyrophosphate (PYP), ^{99m}Tc -3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid (DPD), or ^{99m}Tc -hydroxymethylene diphosphonate (HMDP); negative results for monoclonal gammopathy (negative serum and urine immunofixation, normal kappa-to-lambda free light chain ratio, and absence of free light chains in serum); and positive echocardiographic or MRI findings [7, 8]. Bone scintigraphy does not differentiate wild-type from hereditary ATTR amyloidosis, so genetic testing is required, regardless of patient age, to assess for TTR mutations.

Mildly elevated monoclonal proteins or a moderately abnormal kappa-to-lambda free light chain (FLC) ratio may be difficult for interpretation, as similar deviations are present in patients with chronic kidney disease or with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS).

A diagnosis of transthyretin amyloidosis can be almost certainly presumed if there is no detectable monoclonal protein or abnormal kappa-to-lambda ratio on serum and urine immunofixation, with grade 2 or 3 radiotracer (RT) uptake in the myocardium on bone scintigraphy [7]. It is essential to recognize that, in rare cases, false-positive or false-negative cardiac

но или фалшивоотрицателно сърдечно поемане на РФ. Например при аполиппротеин АI амилоидоза и β 2-микроглобулин амилоидоза при бъбречно засягане, изискващо допълнителна хистологична верификация. Също при скорошен миокарден инфаркт (под четири седмици) трябва доуточняване чрез SPECT.

СКРИНИНГ ЗА СЪРДЕЧНА АМИЛОИДОЗА

Според Препоръките за кардиомиопатии от 2023 г. на Европейското кардиологично дружество скрининг за сърдечна амилоидоза е резонен при пациенти с ЛКХ ≥ 12 mm и наличие на още поне един червен флаг: пациенти на/над 65 години със сърдечна недостатъчност и/или аортна стеноза, данни за хипотония или нормотония при предшестваща артериална хипертония, сензорно засягане, автономна дисфункция, периферна полиневропатия, протеинурия, лесно посиняване на кожата (skin bruising), двустранен синдром на карпалния тунел, руптура на сухожилието на двуглавия мускул на мишницата, субендокарден/трансмурален LGE (късно гадолиниев контрастиране) или повишен ECV (екстрацелуларен обем), типичен образ на редуциран лонгитудинален стрейн със сравнително запазени стойности на сърдечния връх, нисък QRS-волтаж на електрокардиограма несъответен на левокамерната хипертрофия, псевдо Q-зъбци на ЕКГ/псевдоинфарктен образ, AV проводно нарушение, вероятна фамилна анамнеза за ATTR, хронично повишени нива на тропонин, известен мултиплен миелом или MGUS [2]. Непропорционално високия N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид (NT-proBNP) спрямо „обективните“ находки от ехокардиографията и степента на сърдечна недостатъчност, „необяснимата“ дясна сърдечна недостатъчност при наличие на привидно „нормална“ камерна и клапна функция, „идиопатичен“ перикарден излив, постоянно повишаване на тропонина или ранно заболяване на проводната система също са признаци, предполагащи сърдечна амилоидоза [1].

Наличието на признаци и симптоми, ЕКГ, ЕхоКГ или МРТ, подсказващи белези за сърдечна амилоидоза, изисква провеждането на ^{99m}Tc -DPD/PYP/HMDP скинтиграфия със SPECT и хематологични тестове (количествено определяне на серумните свободни леки вериги и имунофиксация на серум и урина), като след това са възможни следните варианти:

1. Скинтиграфия без данни за сърдечно натрупване на РФ и отрицателни изследвания за моноклонални протеини. В този случай вероятността за сърдечна амилоидоза е много ниска и трябва да се разгледа алтернативна диагноза. При продължаваща суспекция трябва да се прецени относно провеждане на магнитен резонанс, последвано от ендомиокардна или екстракардиална биопсия, тъй

RT uptake may occur. For example, this may happen with apolipoprotein A1 amyloidosis and β 2-microglobulin amyloidosis with renal involvement, which requires additional histological verification. Also, after a recent myocardial infarction (within four weeks), further evaluation with SPECT is needed.

SCREENING FOR CARDIAC AMYLOIDOSIS

According to the 2023 European Society of Cardiology guidelines for cardiomyopathies, screening for cardiac amyloidosis is warranted in patients with left ventricular wall thickness (LVWT) ≥ 12 mm and the presence of at least one additional red flag: patients aged 65 years or older with heart failure and/or aortic stenosis, evidence of hypotension or normotension in patients with a history of hypertension, sensory involvement, autonomic dysfunction, peripheral polyneuropathy, proteinuria, easy skin bruising, bilateral carpal tunnel syndrome, rupture of the biceps tendon, subendocardial/transmural late gadolinium enhancement (LGE), increased extracellular volume (ECV), a typical pattern of reduced longitudinal strain with relatively preserved apical values, low QRS voltage on electrocardiogram inconsistent with left ventricular hypertrophy, pseudo Q-waves on ECG or pseudo-infarct pattern, AV conduction disturbances, a possible family history of ATTR, chronically elevated troponin levels or known multiple myeloma or MGUS [2]. An disproportionately high N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) level compared to the „objective“ findings from echocardiography and the degree of heart failure, „unexplained“ right heart failure in the presence of seemingly „normal“ ventricular and valve function, „idiopathic“ pericardial effusion, persistent troponin elevation, or early conduction system disease are also indicators suggestive of cardiac amyloidosis [1].

The presence of signs and symptoms, ECG, echocardiography, or MRI findings indicative of cardiac amyloidosis requires further evaluation with ^{99m}Tc -DPD/PYP/HMDP scintigraphy with SPECT and hematological tests (quantitative serum free light chain measurement and immunofixation of serum and urine). The subsequent pathways may include the following options:

1. Scintigraphy without evidence of cardiac radiotracer uptake and negative tests for monoclonal proteins: In this case, the likelihood of cardiac amyloidosis is very low, and an alternative diagnosis should be considered. If suspicion persists, MRI

като костната скintiграфия може да е негативна при някои мутации на наследствената транстиретинова амилоидоза (ATTRv) и при редки подтипове на сърдечна амилоидоза.

2. При 2-ра или 3-та степен натрупване на изотоп в миокарда от костна скintiграфия и отрицателни оценки за моноклонални протеини, може да се постави диагноза транстиретинова амилоидоза (ATTR), след което трябва се продължи с генетично изследване, за да се диференцира между формите ATTRv и ATTRwt. В случай че сърдечното усвояване е 1-ва степен, не е възможна неинвазивно поставяне на диагноза и е необходима хистологична верификация на амилоид.

3. При липса на миокардно натрупване на изотоп от проведена скintiграфия и наличие на поне един положителен тест за моноклонални протеини, лековерижната амилоидоза много бързо трябва да бъде изключена като вероятна диагноза, а МРТ може да се използва за потвърждаване на сърдечно ангажиране. Ако находките от магнитния резонанс не подкрепят СА, диагнозата е малко вероятна. В случай че данните от МРТ са подкрепящи или несигурни, е необходима хистологична верификация на амилоид чрез биопсия на сърце или друг клинично засегнат орган (черен дроб, бъбрек, език, подкожна мастна тъкан) за диагностициране на AL амилоидоза. Ако провеждането на магнитен резонанс не е възможно да се реализира бързо, се обмисля директно преминаване към биопсия, за да се избегне забавяне на диагнозата [9].

4. Скintiграфията демонстрира сърдечно натрупване и поне един от тестовете за моноклонални протеини е аномален. В тази ситуация е възможна транстиретинова амилоидоза с придружаваща MGUS (или друго хематологично заболяване, произвеждащо FLC), AL амилоидоза или съществуване на двете AL и ATTR амилоидоза. Диагнозата за сърдечна амилоидоза в този случай изисква хистология с типизиране на амилоида, обикновено чрез ендомиокардна биопсия.

ЕХОКАРДИОГРАФСКИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Клиничните прояви на сърдечна амилоидоза в ранен етап на заболяването не са очевидни и често поставянето на диагноза се забавя, но състоянието лесно може да авансира до рефрактерна сърдечна недостатъчност с лоша прогноза. Ехокардиографията е най-често прилаганият неинвазивен метод за визуализация на сърдечните структури и функции, поради което е предпочитана при скрининг и идентификация на пациенти, подозрителни за СА [10]. В препоръките за кардиоонкология от 2022 г. на Европейското кардиологично дружество ехокардиографията е посочена като клас IB препоръка за диагностициране на СА [11].

should be conducted, followed by endomyocardial or extracardiac biopsy, as bone scintigraphy may be negative in some mutations of hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRv) and in rare subtypes of cardiac amyloidosis.

2. Grade 2 or 3 radiotracer uptake in the myocardium on bone scintigraphy with negative assessments for monoclonal proteins: A diagnosis of transthyretin amyloidosis (ATTR) can be made, after which genetic testing should be conducted to differentiate between ATTRv and ATTRwt forms. If the cardiac uptake is grade 1, a non-invasive diagnosis is not possible, and histological verification of amyloid is required.

3. In absence of myocardial radiotracer uptake from scintigraphy and at least one positive test for monoclonal proteins: Light chain amyloidosis must be rapidly excluded as a probable diagnosis, and MRI may be used to confirm cardiac involvement. If MRI findings do not support amyloidosis, the diagnosis is very unlikely. If MRI data are supportive or uncertain, histological confirmation of amyloid through biopsy of the heart or another clinically affected organ (liver, kidney, tongue, or subcutaneous fat) is necessary to diagnose AL amyloidosis. If MRI cannot be performed promptly, direct transition to biopsy should be considered to avoid the delay of the diagnosis [9].

4. Scintigraphy shows cardiac radiotracer uptake, and at least one of the tests for monoclonal proteins is abnormal: In this scenario, transthyretin amyloidosis with accompanying MGUS (or another hematological condition producing free light chains), AL amyloidosis, or coexistence of both AL and ATTR amyloidosis is possible. The diagnosis of cardiac amyloidosis in this case requires histology with amyloid typing, typically through endomyocardial biopsy.

ECHOCARDIOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF CARDIAC AMYLOIDOSIS

Clinical manifestations of cardiac amyloidosis (CA) in the early stages of the disease are often subtle, leading to delays in diagnosis; however, the condition can progress rapidly to refractory heart failure with a poor prognosis. Echocardiography is the most commonly used non-invasive method for visualizing cardiac structures and functions, making it the preferred choice for screening and identifying patients suspected of having CA [10]. The 2022 guidelines for cardio-oncology of the European Society of Cardiology suggest echocardiography as a Class IB recommendation for diagnosing CA [11].

Амилоидните фибрили при сърдечна амилоидоза могат да се депозират в камерите, съдовете и клапите, което съответно води до хипертрофия на стените, редуциране на обема на лявата камера, дилатация на двете предсърдия и задебеляване на клапите. Перикарден и плеврален излив, както и дилатация на вена кава се предизвикват поради прогресията от диастолна дисфункция до рестриктивна кардиомиопатия [10].

Лewокамерната хипертрофия (ЛКХ) е най-честата ехокардиографска находка при пациенти със сърдечна амилоидоза [12] (фиг. 2). По данни на генетично изследване почти 5% от пациентите, първоначално диагностицирани с хипертрофична кардиомиопатия, в крайна сметка са диагностицирани с наследствена транстретинова амилоидоза ATTRv [13]. ЛКХ обикновено е симетрична при пациенти с AL амилоидоза и асиметрична при пациенти с ATTR [10].

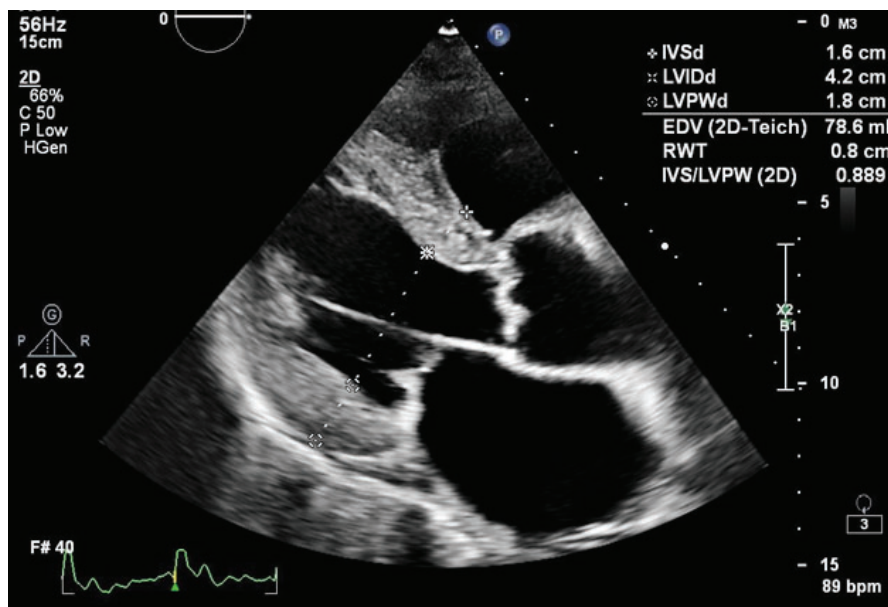
Електрокардиографските характеристики на ЛКХ при сърдечна амилоидоза се различават от тези при ЛКХ, причинена от други фактори. Отличителни белези, но само при 40-76% от пациентите със СА, са: нисък QRS-волтаж на ЕКГ несъответен на левокамерната хипертрофия, псевдо Q-зъбци, лоша прогресия на R-зъбеца в десните отвеждания и значително редуциран волтаж на R-зъбеца в отвеждания V5 и V6 [14]. Дебелина на ЛК > 12 mm и диастолна дисфункция втора или по-висока степен, при липса на заболяване на аортната клапа или тежка артериална хипертония, са сериозен предиктор за сърдечна амилоидоза [15]. Не е за подценяване обаче, че около една трета от пациентите със СА може да имат нормална дебелина на стената на ЛК, следователно левокамерната хипертрофия не е задължително свързана със степента на ами-

Amyloid fibrils in cardiac amyloidosis can deposit in the chambers, vessels, and valves, leading to wall hypertrophy, reduction of the left ventricular (LV) volume, dilation of both atria, and thickening of the valves. Progression from diastolic dysfunction to restrictive cardiomyopathy can result in pericardial and pleural effusions and dilation of the inferior vena cava [10].

Left ventricular hypertrophy (LVH) is the most common echocardiographic finding in patients with cardiac amyloidosis [12] (Fig. 2). According to genetic studies, nearly 5% of patients initially diagnosed with hypertrophic cardiomyopathy are ultimately diagnosed with hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRv) [13].

The most common echocardiographic finding in patients with CA, with approximately 5% of patients initially diagnosed with hypertrophic cardiomyopathy ultimately diagnosed with hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRv) [13]. LVH is typically symmetrical in patients with AL amyloidosis and asymmetrical in those with ATTR [10]. The electrocardiographic characteristics of LVH in CA differ from those caused by other factors. Distinctive features observed only in 40-76% of CA patients include low QRS voltage on ECG, not typical for left ventricular hypertrophy, pseudo Q-waves, poor R-wave progression in the right leads, and significantly reduced R-wave voltage in V5 and V6 [14].

The presence of LV wall thickness > 12 mm and diastolic dysfunction of Grade II or higher, in the ab-



Фиг. 2. Данни за левокамерна хипертрофия от парастернал срез по дългата ос при пациент с див тип транстретинова амилоидоза. Личен архив

Fig. 2. Data on left ventricular hypertrophy from a parasternal long-axis view in a patient with wild-type transthyretin amyloidosis. Personal archive

лоидна депозиция [16]. Отлагането на неправилно нагънати амилоидни фибрили при сърдечна амилоидоза може да ангажира както ЛК, така и дясна камера, предсърдията и междупредсърдния септум (МПС). Ако ДК е засегната, дебелината на стената ѝ може да надвиши 5 mm. Проучване показва, че дебелина на МПС над 6 mm е 100% специфична за диагностициране на СА [15, 17, 18].

Депозицията на амилоид в камерите води до хипертрофия на стените им и до диастолна дисфункция, което повишава камерното налягане и резултира в пердсърдна дилатация и хипертрофия на предсърдните стени. Левопредсърдната дилатация може да отрази степента и давността на диастолната дисфункция, като по този начин служи като маркер на ранни субклинични промени при транстриетинова кардиомиопатия [19] (фиг. 3).

Дилатираното ЛП е също и високорисков фактор за тромбоза, като такава може да бъде наблюдавана при някои пациенти със сърдечна амилоидоза и да се свърже с нарушен ендомиокард, предсърдно ремоделиране и механична дисфункция, хиперкоагулационни състояния и стаза на кръвта, дори и след адекватна терапия с антикоагулант [20].

Аортната стеноза (АС) и сърдечната амилоидоза са две различни патологии, но съществуват множество общи рискови фактори, като се отбелязва, че около 15% от пациентите с АС имат и СА. При оценка на АС, пациентите със СА могат да се презентират с нискодебитна аортна стеноза с нисък трансклапен градиент (low-flow and low-gradient AS) при запазена фракция на изтласкване на ЛК (ФИЛК), т.е. ФИЛК > 50%, трансклапен градиент < 40 mm Hg, площ на клапния отвор < 1 cm² и индекс на ударния обем < 35 ml/m² [17].

Пациентите със сърдечна амилоидоза в ранен етап не показват редукция на левокамерната глобал-

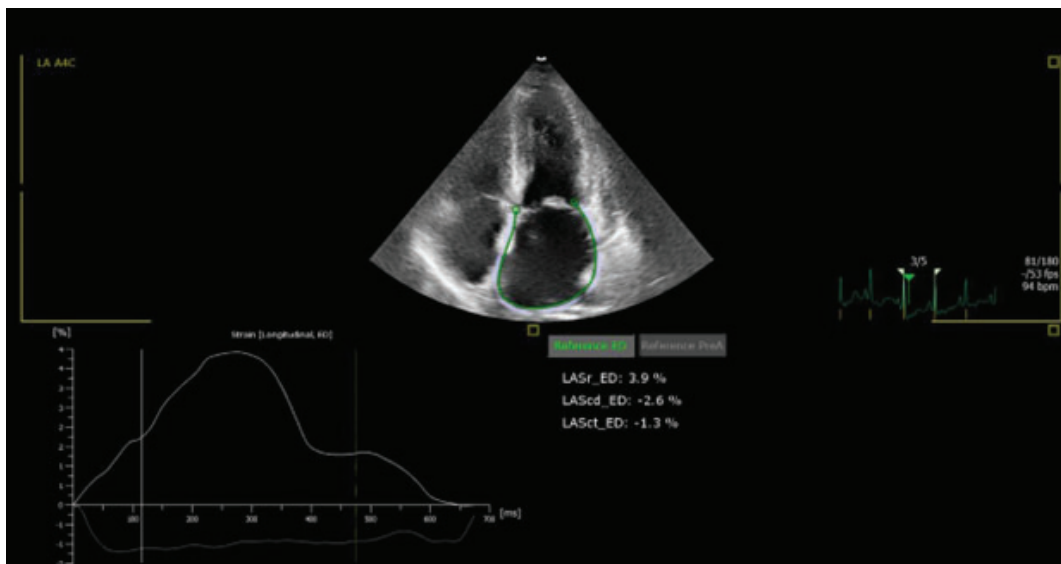
сене of aortic valve disease or severe arterial hypertension, serves as a serious predictor for CA [15]. It is noteworthy that about one-third of CA patients may have normal LV wall thickness; hence, LV hypertrophy is not necessarily correlated with the degree of amyloid deposition [16]. The deposition of misfolded amyloid fibrils can also affect the RV, atria, and interatrial septum (IAS). If the RV is involved, wall thickness may exceed 5 mm. Studies show that with a septal thickness greater than 6 mm is 100% specific for diagnosing CA [15, 17, 18].

Amyloid deposition in the chambers leads to wall hypertrophy and diastolic dysfunction, elevating chamber pressures, resulting in atrial dilation and hypertrophy of atrial walls. Left atrial dilation may reflect the extent and duration of diastolic dysfunction, thus serving as a marker for early subclinical changes in transthyretin cardiomyopathy [19] (Fig. 3).

Dilated left atrium is a high-risk factor for thrombosis, which can occur in some CA patients and can be associated with endomyocardial dysfunction, atrial remodeling, and mechanical dysfunction, leading to hypercoagulable states and blood stasis, even after adequate anticoagulation therapy [20].

AS and CA, though two different pathologies, share many common risk factors. Approximately 15% of patients with AS also have CA. In assessing AS, patients with CA may present with low-flow, low-gradient aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction (LVEF) (i.e., LVEF > 50%), transvalvular gradient < 40 mmHg, valve area < 1 cm², and stroke volume index < 35 ml/m² [17].

Patients with early-stage CA do not exhibit reduced global left ventricular systolic function but may



Фиг. 3. Данни за дилатирано ЛП. Намален левопредсърден стрейн на пациент с лековерижна амилоидоза. Личен архив

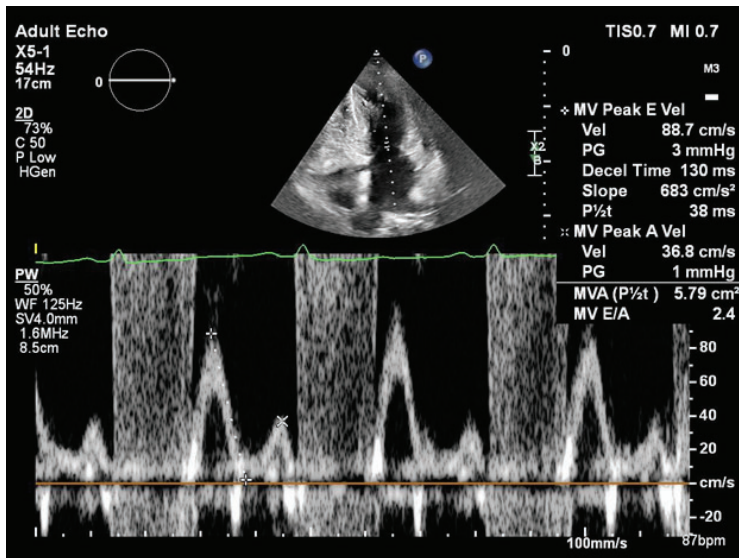
Fig. 3. Data on dilated left atrium. Reduced left atrial strain in a patient with light chain amyloidosis. Personal archive

на систолна функция, но могат да развият симптоми на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване (HFpEF), като СА се счита за една от пренебрегваните етиологии на HFpEF при възрастни [21].

За амилоидозата е типична рестриктивната диастолна дисфункция (фиг. 4), придружена от увеличено съотношение на ранната диастолна митрална скорост на потока спрямо късната диастолна митрална скорост ($E/A > 1.5$) и съкратена продължителност на децелерация на E-вълната (< 150 ms) [22]. Налиянето на пълнене на ЛК се повишава при съотношение на ранната диастолна митрална скорост на потока спрямо скоростта на движение на митралния пръстен ($E/e' > 14$). Тъканният доплер на митралния анулус (фиг. 5) показва „модел 5-5-5“, тоест e' -, a' -, и s' -вълните са < 5 cm/s [14], което е значима индикация за СА, но може да не се забележи в ранния стадий на заболяването [22], като е за отбелязване още, че СА не може да бъде диагностицирана само по данни за рестриктивен тип диастолна дисфункция.

develop symptoms of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), with CA considered as one of the overlooked etiologies of HFpEF in the elderly [21].

Restrictive diastolic dysfunction is typical for amyloidosis (Fig. 4), accompanied by an increased ratio of early diastolic mitral flow velocity to late diastolic mitral flow velocity ($E/A > 1.5$) and a shortened deceleration time of the E wave (< 150 ms) [22]. The left ventricular filling pressure increases with an early diastolic mitral flow velocity to mitral annular motion velocity ratio ($E/e' > 14$). The tissue Doppler imaging of the mitral annulus (Fig. 5) shows a “5-5-5” pattern, meaning that e' -, a' -, and s' -waves are < 5 cm/s [14], which is a significant indication of cardiac amyloidosis (CA), but it may not be noticeable in the early stages of the disease [22]. It should also be noted that CA cannot be diagnosed solely based on data for restrictive-type diastolic dysfunction.

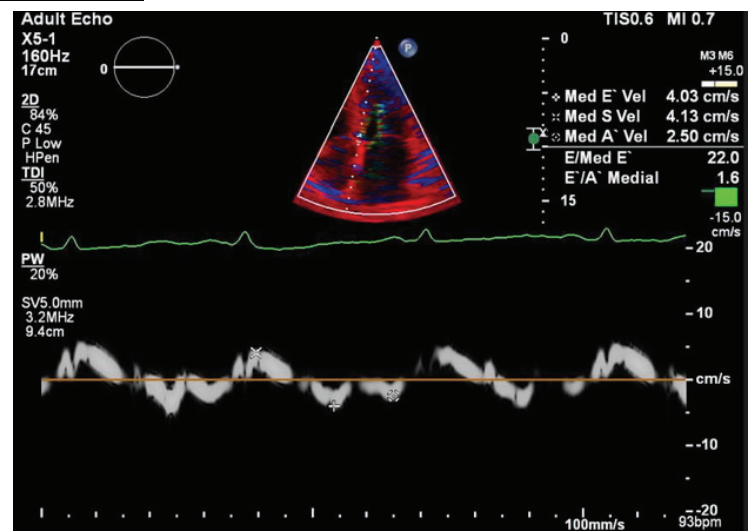


Фиг. 4. Данни за рестриктивен тип диастолна дисфункция при пациент с транстретинова амилоидоза, див тип. Личен архив

Fig. 4. Data on restrictive type diastolic dysfunction in a patient with wild-type transthyretin amyloidosis. Personal archive

Фиг. 5. Регистрирани ниски стойности на тъканен доплер на митрален анулус при пациент с транстретинова амилоидоза, див тип. Личен архив

Fig. 5. Low values of Tissue Doppler at the mitral annulus in a patient with wild-type transthyretin amyloidosis. Personal archive



Натрупването на амилоидни фибрили в перикардната кухина предизвиква поява на перикарден излив, който при пациентите със сърдечна амилоидоза обичайно е малък или много малък, някои пациенти могат да страдат от многократно рецидивиращ хроничен перикарден излив [23, 24].

Глобалният лонгитудинален стрейн (GLS) чрез спекъл-трекинг ехокардиографията, е ранен чувствителен индикатор за оценка на субклиничните промени в лявата сърдечна функция, допринасящ за диагностиката и прогнозирането на сърдечното заболяване, довело до ЛКХ [25]. Много характерна находка при сърдечна амилоидоза е проявата на апикално запазване (apical sparing), с много типична редукция на глобалния лонгитудинален стрейн на ЛК с намален лонгитудинален стрейн в базалните и средните сегменти и незначително намален лонгитудинален стрейн в апикалния сегмент [26, 27], (фиг. 6). Феноменът на апикалното запазване предполага, че повече амилоидни фибрили може да се натрупват в базата на сърцето. Тернакъл и съавт. [28] демонстрират, че апикален лонгитудинален стрейн $> -14.5\%$ индикира тежко сърдечно засягане и е независим рисков фактор за неблагоприятни сърдечно-съдови събития.

На базата на GLS и глобалния циркумферентен стрейн (GCS), глобалния стрейн на площта (GAS), получен от триизмерна (3D) спекъл-трекинг ехокардиография, е нов комплексен индикатор, отразяващ миокардната подвижност във всички посоки. Лей и съавт. провеждат проучване за измерване на показатели на пациенти със СА, като част от данните показват, че $GAS < -19\%$ и базален лонгитудинален стрейн $\leq 13.07\%$ могат да служат като прогностични фактори при пациенти със СА [29, 30, 31].

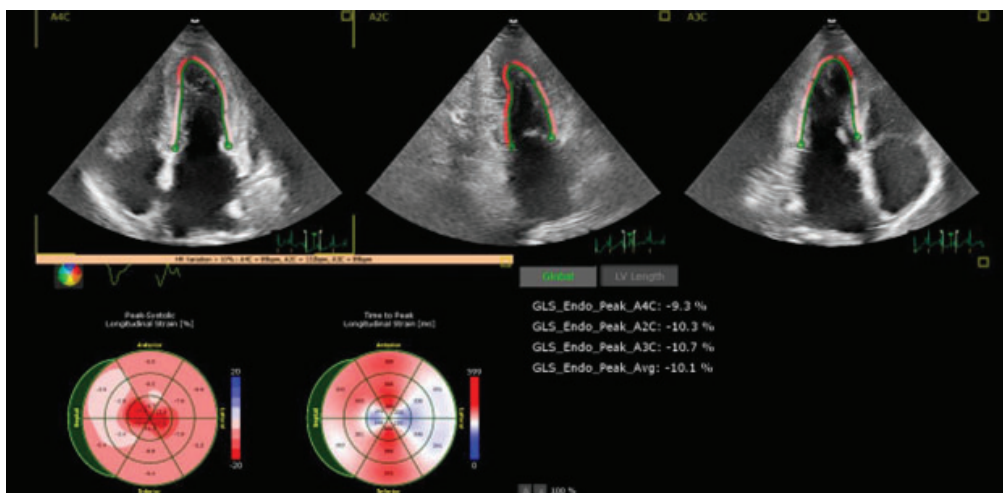
ДК често също е ангажирана при пациенти със сърдечна амилоидоза, като и тук лонгитудиналният стрейн на дясна камера може да доведе до апикално запазване, подобно на феномена, свързан с GLS на ЛК [32, 33] (фиг. 7).

Amyloid accumulation in the pericardial space can lead to pericardial effusion, which is typically small or very small in patients with CA. Some may suffer from recurrent chronic pericardial effusions [23, 24].

Global longitudinal strain (GLS) via speckle-tracking echocardiography serves as a sensitive early indicator for assessing subclinical changes in left heart function, aiding in the diagnosis and prognostication of heart disease leading to LVH [25]. A hallmark finding in CA is apical sparing, characterized by reduced GLS with diminished longitudinal strain in the basal and mid segments, while apical strain remains relatively preserved [26, 27] (Fig. 6). The phenomenon of apical sparing suggests that amyloid fibrils may accumulate more in the base of the heart. A study by Ternacle et al. demonstrated that apical longitudinal strain $> -14.5\%$ indicates severe cardiac involvement and is an independent risk factor for adverse cardiovascular events [28].

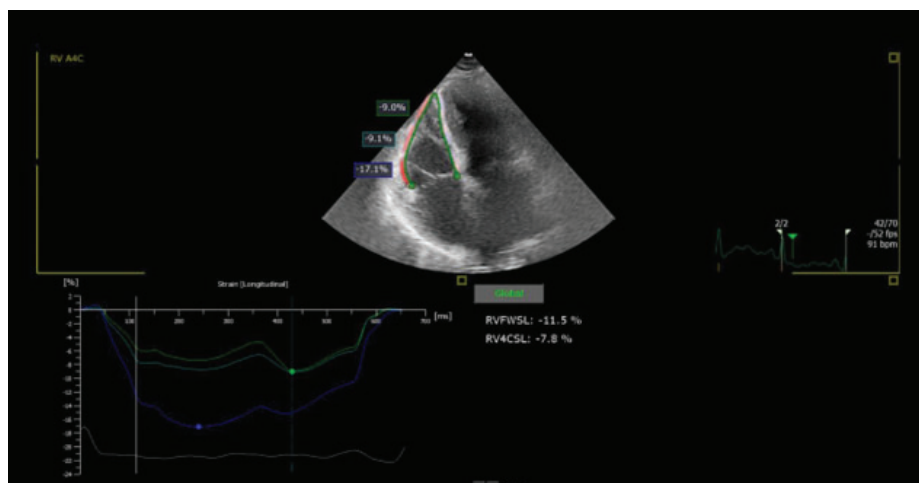
Utilizing GLS and global circumferential strain (GCS), along with global area strain (GAS) obtained from three-dimensional (3D) speckle-tracking echocardiography, provides a new composite indicator reflecting myocardial motion in all directions. Lee et al. found that $GAS < -19\%$ and basal longitudinal strain $\leq 13.07\%$ can serve as prognostic factors in patients with CA [29, 30, 31].

The RV is often involved in patients with CA, and here too, longitudinal strain of the right ventricle may exhibit apical sparing similar to the phenomenon associated with GLS of the left ventricle [32, 33] (Fig. 7).



Фиг. 6. Силно редуцирана лонгитудинална функция на лявата камера със сравнително запазени стойности на върха на Бул ея спрямо базалните и средните сегменти при пациент с лековерижна амилоидоза. Личен архив

Fig. 6. Significantly reduced LS of the left ventricle with relatively preserved values at the apex of the Bull eye compared to the basal and mid segments in a patient with light chain amyloidosis. Personal archive



Фиг. 7. Редуцирана лонгитудинална функция на дясна камера, особено на свободната стена при пациент с леко-верижна амилоидоза. Личен архив

Fig. 7. Reduced LS of the right ventricle, particularly of the free wall, in a patient with light chain amyloidosis. Personal archive

Диагнозата сърдечна амилоидоза не може да бъде потвърдена чрез ехокардиография, но комбинацията на някои, на пръв поглед несъществени характеристики, е силен предиктор на заболяването и може да улесни поставянето на диагноза. Освен това днес, в ерата на иновациите и все по-бързо развиващите се технологии, анализът на ехокардиографията, базиран на изкуствения интелект (AI), може да се приложи за идентифициране етиологията на ЛКХ [34].

ЛЕЧЕНИЕ

Сърдечната амилоидоза е прогресивно заболяване с лоша прогноза, ако се остави без лечение [2]. Средната продължителност на живот на нелекуваните пациенти с AL-сърдечна амилоидоза е по-малка от 6 месеца [35], а тази на пациентите с ATTR-CA е 2.5–3.5 години [36]. Следователно ранната клинична идентификация е от съществено значение. За съжаление обаче, съвременните данни показват, че по-голямата част от пациентите с транстиретинова кардиомиопатия не получават навременна диагноза, като според проучване тя се поставя в рамките на 6 месеца след поява на симптоми само при 35% от пациентите с ATTRv и 46% при ATTRwt [37,38]. При подозрение за СА евентуална неправилна окончателна диагноза е предпоставка за изключително неблагоприятни последици, предвид значителните разлики в подхода за лечение и прогнозата на AL-CM спрямо ATTR-CM [39].

Можем да разделим терапията на СА в две основни групи. Едната е свързана с лечението и превенцията на усложненията, а другата включва специфична терапия за спиране или забавяне на отлагането на амилоид. Грижата за пациентите със СА обхваща редица сърдечни усложнения и коморбидности: Тежката аортна стеноза се свързва с лоша прогноза, а налична ATTRwt е рисков фактор за перипроцедурен AV – блок. TAVR подобрява прогнозата. При сърдечна

While echocardiography alone cannot confirm a diagnosis of cardiac amyloidosis, a combination of certain seemingly insignificant characteristics serves as a strong predictor of the disease, facilitating a diagnosis. Furthermore, with the advancements in technology, artificial intelligence-based echocardiographic analysis may aid in identifying the etiology of LVH [34].

TREATMENT

Cardiac amyloidosis is a progressive disease with unfavorable outcome, if left untreated [2]. The average life expectancy of untreated patients with AL cardiac amyloidosis is less than 6 months [35], while that of patients with ATTR-CA is 2.5–3.5 years [36]. Therefore, early clinical identification is essential. Unfortunately, however, current data show that the majority of patients with transthyretin cardiomyopathy do not receive a timely diagnosis, with a study indicating that diagnosis is made within 6 months of symptom onset in only 35% of patients with ATTRv and 46% with ATTRwt [37,38]. In cases where cardiac amyloidosis is suspected, any potential incorrect final diagnosis poses extremely unfavorable consequences, given the significant differences in treatment approach and prognosis between AL-CM and ATTR-CM [39].

We can divide the therapy for cardiac amyloidosis into two main groups. One is related to the treatment and prevention of complications, while the other includes specific therapy to stop or delay amyloid deposition. Care for patients with cardiac amyloidosis encompasses a range of cardiac complications and comorbidities. Severe aortic stenosis is associated with a poor prognosis and the presence of ATTRwt is a risk factor for

недостатъчност (CH) е важен е контролът на течности. Няма доказателства, подкрепящи използването на стандартна терапия за CH, която често не се понася добре, с изключение на диуретиците [40]. Предпочита се депрескрипция на бета блокери и избягване употребата на ACE/ARB поради недобра поносимост, тъй като влошават хипотонията и потискат компенсаторната синусова тахикардия, водещо до хемодинамична нестабилност [41]. LVAD не е уместен при повечето пациенти. Сърдечна трансплантация може да се обсъжда в избрани случаи. Тромбоемболичният риск е висок. Задължително е необходима антикоагулация (независимо от CHADSVASC score) при налично предсърдно мъждане, а при пациенти в синусов ритъм – да се има предвид в избрани случаи. Амидарон е предпочитаният антиаритмик при данни за предсърдно мъждане (ПМ). Дигоксин може да се използва при повишено внимание. ЕКВ (задължително е предварително да се изключи наличие на тромб в ЛП) крие значим риск от усложнения, като рецедив на ПМ е чест. Данните за аблация при ПМ са противоречиви. Сърдечната амилоидоза се свързва с поява на проводни нарушения като симптоматична брадикардия и AV блок. Клиничният праг на индикация за пейсмейкър трябва да бъде нисък, тъй като заболяването авансира и имплантацията позволява адаптиране на сърдечната честота при физическо натоварване и корекция на медикаментозната терапия [1, 42]. Ролята на ICD при сърдечната амилоидоза за предотвратяване на внезапна сърдечна смърт поради камерни тахикардии е при вторичната превенция [1].

Специфична терапия при AL амилоидоза

Въпреки значимото развитие и подобрените резултати в управлението на плазмноклетъчните заболявания, AL амилоидозата остава предизвикателство в диагностичен и терапевтичен план [43]. Честота ѝ нараства с възрастта и това е най-често срещаният тип системна амилоидоза, но въпреки това остава много рядко заболяване с около 4,000 нови пациента годишно в Съединените щати [44, 45].

Специфичното лечение следва да се реализира от мултидисциплинарен екип, включващ хематолог и кардиолог, а при възможност пациентите трябва да се насочат към специализирани центрове [1]. Основните терапевтични методи при AL амилоидозата са химиотерапия и/или автоложна трансплантация на стволови клетки. Бортезомиб, циклофосфамид и дексаметазон съставляват най-честите начални химиотерапевтични схеми, водещи до удовлетворителни резултати [46].

Специфична терапия при ATTR

Целта на терапиите, повлияващи транстиретиновата амилоидоза, включва заглушаване на TTR, стабилизиране на TTR и разрушаване на TTR [47]. При

periprocedural AV block. TAVR improves prognosis. In heart failure (HF), controlling fluid balance is important. There is no evidence to support the use of standard heart failure therapy, which is often not well tolerated, except for diuretics [40]. Deprescribing beta-blockers is preferred, and the use of ACE/ARB should be avoided due to poor tolerance, as they worsen hypotension and suppress compensatory sinus tachycardia, leading to hemodynamic instability [41]. LVAD is not appropriate for most patients. Heart transplantation may be discussed in selected cases. The thromboembolic risk is high. Anticoagulation is mandatory (regardless of CHADS-VASC score) in the presence of atrial fibrillation and in patients in sinus rhythm, it should be considered in selected cases. Amiodarone is the preferred antiarrhythmic for patients with atrial fibrillation (AF). Digoxin may be used with caution. Cardioversion (it is mandatory to rule out the presence of thrombus in the left atrium beforehand) carries significant risk of complications, with recurrence of AF being common. Data on ablation for AF are conflicting. Cardiac amyloidosis is associated with the occurrence of conduction disturbances such as symptomatic bradycardia and AV block. The clinical threshold for pacemaker indication should be low, as the disease progresses and implantation allows for adjustment of heart rate during physical exertion and medication correction [1, 42]. The role of ICD in cardiac amyloidosis for preventing sudden cardiac death due to ventricular tachycardias is for secondary prevention [1].

Specific therapy for AL Amyloidosis

Despite significant advancements and improved outcomes in the management of plasma cell disorders, AL amyloidosis remains a challenge in both diagnostic and therapeutic aspects [43]. Its incidence increases with age, and it is the most common type of systemic amyloidosis, yet it remains a very rare disease, with around 4,000 new patients annually in the United States [44, 45].

Specific treatment should be carried out by a multidisciplinary team that includes a hematologist and a cardiologist, and whenever possible, patients should be referred to specialized centers [1]. The main therapeutic methods for AL amyloidosis are chemotherapy and/or autologous stem cell transplantation. Bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone constitute the most common initial chemotherapy regimens, leading to satisfactory results [46].

Specific therapy for ATTR

The goal of therapies affecting transthyretin amyloidosis includes silencing TTR, stabilizing TTR,

пациенти с транстиретинова кардиомиопатия I-III клас по Нюйоркската сърдечна асоциация, Тафамидис, който е специфичен стабилизатор на транстиретина, е ефективна терапия, като намалява смъртността по всякаква причина и хоспитализациите, свързани със сърдечно-съдови заболявания при ATTR [46, 48].

Пациентите с наследствена ATTR кардиомиопатия могат да се оценят за чернодробна трансплантация, целяща отстраняване на мутантния амилоидогенен TTR, тъй като източникът му е черният дроб. Патисиран (малка интерферираща рибонуклеинова киселина) и Инотресен (антисенс нуклеотид) са терапии, насочени към РНК, повлияващи синтеза на TTR в черния дроб, като по този начин намаляват способността на неправилно сгънатия мономер да образува амилоидни отлагания [46].

Налице е нарастваща наличност на нови и ефективни терапевтични решения за транстиретиновата амилоидоза, като ранното диагностициране е от съществено значение. Нови съединения са в процес на изследване, включително агенти, насочени към отстраняването на амилоидните фибрили [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сърдечната амилоидоза е предизвикателство в диагностичен и терапевтичен план, като ранната диагноза подобрява прогнозата чрез възможността за инициране на оптимална терапевтична стратегия.

and disrupting TTR [47]. In patients with transthyretin cardiomyopathy classified as NYHA class I to III, Tafamidis, a specific transthyretin stabilizer, is an effective therapy, as it reduces all-cause mortality and cardiovascular-related hospitalizations in ATTR [46, 48].

Patients with hereditary ATTR cardiomyopathy may be evaluated for liver transplantation aimed at removing the mutant amyloidogenic TTR, as its source is the liver. Patisiran (a small interfering RNA) and inotersen (an antisense nucleotide) are RNA-targeted therapies that influence TTR synthesis in the liver, thereby reducing the ability of misfolded monomers to form amyloid deposits [46].

There is an increasing availability of new and effective therapeutic options for transthyretin amyloidosis, making early diagnosis essential. New compounds are under investigation, including agents aimed at removing amyloid fibrils [1].

CONCLUSION

Cardiac amyloidosis is a challenge in terms of diagnosis and treatment, though early diagnosis improves prognosis by allowing for the initiation of an optimal therapeutic strategy.

Не е деклариран конфликт на интереси

No conflict of interest was declared

Библиография/References

1. 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;42:1554–1568. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab072>
2. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2023;44:3503–3626 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>
3. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid* 2018;25:215–219. <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1549825>
4. Heidenreich P.A, Bozkurt B, Aguilar D et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* . 2022;79:e263–e421.
5. Maleszewski JJ. Cardiac amyloidosis: pathology, nomenclature, and typing. *Cardiovasc Pathol* 2015;24:343–350. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2015.07.008>
6. Neththikumara U, Ranasinghe DGNN, Samaraweera YR. An elderly lady with “raccoon eyes” and macroglossia. *The Sri Lanka Journal of Haematology*. SLJH. 2022; 14(2): 24–27.
7. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016;133:2404–2412. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612.

8. 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. *Clinical Chemistry*, 08 Jan 2009, 55(3):499–504. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.117143>
9. Sayago I, Krsnik I, Gómez-Bueno M et al. Analysis of diagnostic and therapeutic strategies in advanced cardiac light-chain amyloidosis. *J Heart Lung Transplant* 2016 Aug;35(8):995–1002. doi:10.1016/j.healun.2016.03.004.
10. Martinez-Naharro A, Baksi AJ, Hawkins PN et al. Diagnostic imaging of cardiac amyloidosis. *Nature Reviews Cardiology* 2020;17(7):413–426. doi: 10.1038/s41569-020-0334-7.
11. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS et al. ESC guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23(10):e333–e465. doi: 10.1093/ehjci/jeac106.
12. Melero Polo J, Roteta Unceta-Barrenechea A, Revilla Martí P et al. Echocardiographic markers of cardiac amyloidosis in patients with heart failure and left ventricular hypertrophy. *Cardiol J*. 2021 doi: 10.5603/CJ.a2021.0085.
13. 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.

14. Ng PLF, Lim YC, Evangelista LKM et al. Utility and pitfalls of the electrocardiogram in the evaluation of cardiac amyloidosis. *2022 Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2022 May 14;27(4):e12967. doi: 10.1111/anec.12967
15. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: part 1 of 2-evidence base and standardized methods of imaging. *2021 Circ Cardiovasc Imaging* 14(7):e000029. doi: 10.1161/HCI.0000000000000029.
16. Lee GY, Kim K, Choi JO et al. Cardiac amyloidosis without increased left ventricular wall thickness. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(6):781–789. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.01.013.
17. Ternacle J, Krapf L, Mohty D et al. Aortic stenosis and cardiac amyloidosis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(21):2638–2651. doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.056.
18. Falk RH, Plehn JF, Deering T et al. Sensitivity and specificity of the echocardiographic features of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol.* 1987;59(5):418–422. doi: 10.1016/0002-9149(87)90948-9.
19. Minamisawa M, Inciardi RM, Claggett B et al. Left atrial structure and function of the amyloidogenic V122I transthyretin variant in elderly African Americans. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(8):1290–1295. doi: 10.1002/ehfj.2200.
20. Edward A. El-Am, Ahmad A, Dispenzieri A et al. Cardiac Amyloidosis in Patients With Persistent Left Atrial Thrombus. *JACC.* 2021 Sep, 78 (13) e87. <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2021.06.051>
21. Russo D, Musumeci MB, Volpe M. The neglected issue of cardiac amyloidosis in trials on heart failure with preserved ejection fraction in the elderly. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(9):1740–1741. doi: 10.1002/ehfj.1766.
22. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: part 2 of 2- diagnostic criteria and appropriate utilization. *2021 Circ Cardiovasc Imaging* 14(7):e000030. doi: 10.1161/HCI.0000000000000030.
23. John KJ, Mishra AK, Iyyadurai R. A case report of cardiac amyloidosis presenting with chronic pericardial effusion and conduction block. *Eur Heart J Case Rep.* 2019;3(4):1–7. doi: 10.1093/ehjcr/ytz162.
24. Itagaki H, Yamamoto T, Uto K et al. Recurrent pericardial effusion with pericardial amyloid deposition: a case report and literature review. *2020 Cardiovasc Pathol* 46:107191. doi: 10.1016/j.carpath.2019.107191
25. Tanaka H. Efficacy of echocardiography for differential diagnosis of left ventricular hypertrophy: special focus on speckle-tracking longitudinal strain. *J Echocardiogr.* 2021;19(2):71–79. doi: 10.1007/s12574-020-00508-3.
26. Bravo PE, Fujikura K, Kijewski MF et al. Relative apical sparing of myocardial longitudinal strain is explained by regional differences in total amyloid mass rather than the proportion of amyloid deposits. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(7 Pt 1):1165–1173. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.06.016.
27. Sivapathan S, Geenty P, Deshmukh T et al. Alterations in multi-layer strain in AL amyloidosis. *Amyloid.* 2022;29(2):128–136. doi: 10.1080/13506129.2022.2026914.
28. Ternacle J, Bodez D, Guellich A et al. Causes and consequences of longitudinal LV dysfunction assessed by 2D strain echocardiography in cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(2):126–138. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.05.014.
29. Lei C, Zhu X, Hsi DH et al. Predictors of cardiac involvement and survival in patients with primary systemic light-chain amyloidosis: roles of the clinical, chemical, and 3-D speckle tracking echocardiography parameters. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):43. doi: 10.1186/s12872-021-01856-3.
30. Yu ZH, Wu BF, Zhou YJ et al. Evaluation of strain indexes and prognosis of patients with cardiac amyloidosis with preserved LVEF by three-dimensional speckle tracking imaging. *Natl Med J China.* 2018;98(47):3842–3847. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.47.006.
31. Lei CH, Liu LW, Ta SJ et al. Role of three-dimensional speckle tracking imaging in predicting the prognosis of light-chain cardiac amyloidosis with normal left ventricular ejection fraction. *Chin J Ultrasonogr.* 2022;31(4):277–282. doi: 10.3760/cma.j.cn131148-20211021-00756.
32. Uzan C, Lairez O, Raud-Raynier P et al. Right ventricular longitudinal strain: a tool for diagnosis and prognosis in light-chain amyloidosis. *Amyloid.* 2018;25(1):18–25. doi: 10.1080/13506129.2017.1417121.
33. Licordari R, Minutoli F, Recupero A et al. Early impairment of right ventricular morphology and function in transthyretin-related cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Echogr.* 2021;31(1):17–22. doi: 10.4103/jcecho.jcecho_112_20.
34. Yu F, Huang H, Yu Q et al. Artificial intelligence-based myocardial texture analysis in etiological differentiation of left ventricular hypertrophy. *Ann Transl Med* 2021 Jan;9(2):108. doi: 10.21037/atm-20-4891.
35. Merlini G, Palladini G. Light chain amyloidosis: the heart of the problem. *Haematologica.* 2013;98(10):1492–1495. doi:10.3324/haematol.2013.094482.
36. 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.
37. Lousada I, Comenzo RL, Landau H et al. Patient experience with hereditary and senile systemic amyloidoses: a survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:Suppl 1: P22.
38. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A et al. Natural history, quality of life, and outcome in cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation.* 2019;140:16-26.
39. Kittleson M, Ruberg F, Ambardekar A et al. 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. *JACC.* 2023, 81 (11):1076-1126. <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2022.11.022>
40. Aimo A, Vergaro G, Castiglione V et al. Safety and tolerability of neurohormonal antagonism in cardiac amyloidosis. *Eur J Intern Med* 2020;80:66-72. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.015>.
41. Morgan GJ, Buxbaum JN, Kelly JW et al. Light chain stabilization: A therapeutic approach to ameliorate AL amyloidosis. *Hemato* 2:645-659, 2021.
42. Rehom MR, Loungani RS, Black-Maier E et al. Cardiac implantable electronic devices: a window into the evolution of conduction disease in cardiac amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6:1144-1154. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.04.020>
43. Dima D, Mazzoni S, Faiz Answer et al. Diagnostic and Treatment Strategies for AL Amyloidosis in an Era of Therapeutic Innovation. *2023 JCO Oncology Practice* Volume 19, Number 5 <https://doi.org/10.1200/OP.22.00396>.
44. Palladini G, Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? *Blood* 128:159-168, 2016.
45. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 349:583-596, 2003.
46. Papingiotis G, Basmpa L, Farmakis D. Cardiac amyloidosis: epidemiology, diagnosis and therapy. 2021; e-Journal of Cardiology Practice - Volume 19. <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-19/cardiac-amyloidosis-epidemiology-diagnosis-and-therapy>
47. Kittleson M, Maurer M, Ambardekar A et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. 2020; *Circulation*; Volume 142, Number 1 <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000792>
48. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *NEngl J Med* 2018;379:1007–1016. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805689>