

BOLEST OPASNA PO ŽIVOT KOJA MOŽE OSTATI NEOTKRIVENA



ATTR-CM: Bolest

- ATTR-CM je retka bolest koja je opasna po život, a koja je nedovoljno prepoznata i nedovoljno dijagnostikovana u odnosu na svoju učestalost¹⁻⁷



Posumnajte na znake ATTR-CM

- Dijagnostikovanje ATTR-CM je često sa zakašnjenjem ili dijagnoza nije ni postavljena^{2,5,7}



Otkrijte ATTR-CM pomoću nuklearne scintigrafije

- Za dijagnostikovanje ATTR-CM se koriste nuklearna scintigrafija (npr. snimanje miokarda [^{99m}Tc-DPD]), endomiokardijalna biopsija (EMB) i genetsko testiranje^{2,8}

^{99m}Tc-DPD, 3,3-difosfono-1,2-propanodikarboksilna kiselina obeležena tehnecijumom-99m

ATTR-CM

POSUMNIAJ **i** DETEKTUJ

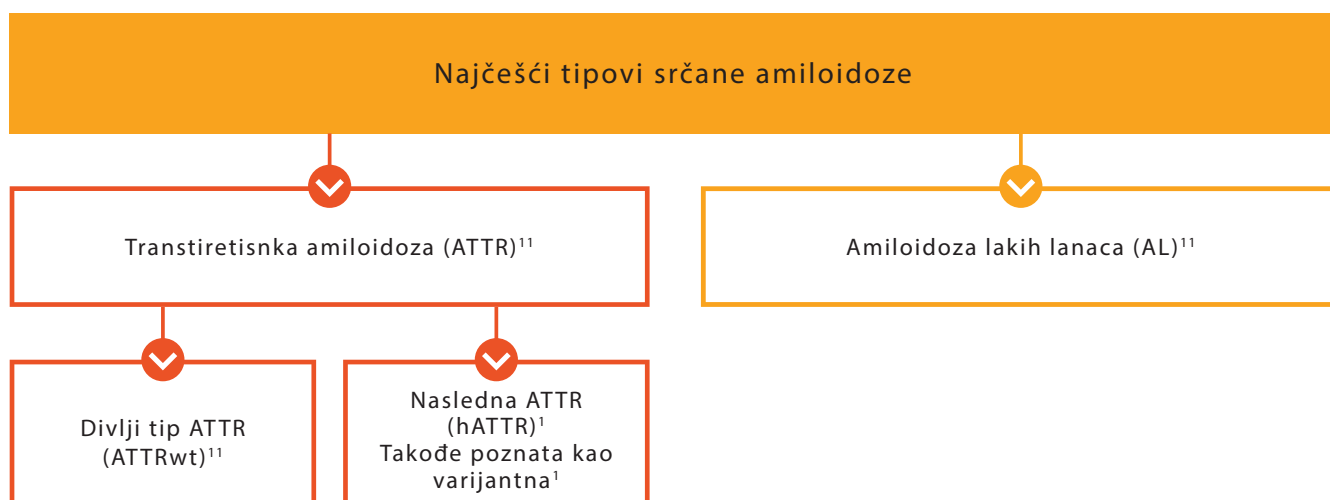
OTKRIJ TRAGOVE KOJI VODE DO DIJAGNOZE

Pfizer Retke bolesti

RAZUMEVANJE TRANSTIRETINSKE AMILOIDNE KARDIOMIOPATIJE (ATTR-CM)

Amiloidoza je grupa bolesti kod kojih se amiloidni fibrili talože u ekstraćelijskom prostoru različitih organa, a to dovodi do njihove progresivne disfunkcije.^{1,9} Amiloidni fibrili se stvaraju agregacijom pogrešno savijenih proteina. Najčešći amiloidni fibrili koji mogu da infiltriraju srce i dovedu do srčane amiloidoze¹ su **imunoglobulinski amiloidni fibrili lakih lanaca (AL)** i **trastiretinski amiloidni fibrili (ATTR)**.^{2,9-11}

Što se tiče ATTR-CM, ona je obično prisutna kod starijih pacijenata, kod kojih se pogrešno savijeni transtiretinski proteini talože u srcu. Ova retka bolest je opasna po život, ali je nedovoljno prepoznata i nedovoljno dijagnostikovana u odnosu na svoju učestalost¹⁻⁷



Važno je klinički razlikovati ATTR i AL, pošto ove dve bolesti imaju različite kliničke tokove.¹¹

DIVLJI TIP NASPRAM NASLEDNOG TIP AATTR-CM

DIVLJI TIP ATTR-CM

Divlji tip ATTR-CM je idiopatski³ i ne smatra se naslednom bolešću.¹ **Smatra se da čini većinu svih ATTR-CM slučajeva.**⁶

NEKI OD POSMATRANIH PARAMETARA KOD PACIJENATA

- Etnička pripadnost: uglavnom belci^{3,6}
- Uglavnom muškarci^{3,4,6}
- Simptomi se ispoljavaju obično nakon 60. godine¹²
- Srčana insuficijencija^{3,4,6}
- Srčane aritmije, naročito atrijalna fibrilacija^{2-4,6}
- Istorija bilateralnog sindroma karpalnog tunela^{3,4,13}



PROGNOZA

- Medijana preživljavanja: ~3,5 godina^{3,4,14}

NASLEDNI TIP ATTR-CM

Nasledni tip ATTR-CM (hATTR)* nastaje zahvaljujući *mutaciji u TTR genu*.¹

Nasleđene mutacije u TTR su uobičajene kod pacijenata afričkog (Val122Ile), irskog (Thr60Ala), italijanskog (Ile68Leu) i danskog (Leu111Met) porekla.^{2,12,15,16}

* Takođe poznata pod imenom varijantna hATTR.¹

NEKI OD POSMATRANIH PARAMETARA KOD PACIJENATA

- Muškarci i žene⁶
- Simptomi se mogu ispoljiti već između 50. i 60. godine^{12,17}
- Srčana insuficijencija⁶
- Neurološki simptomi (periferni i autonomni)⁶
- Gastrointestinalni simptomi⁶
- Istorija bilateralnog sindroma karpalnog tunela⁶



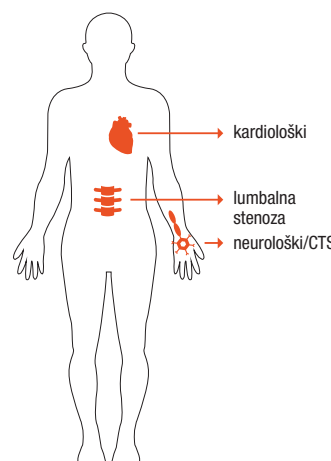
PROGNOZA

- Medijana preživljavanja: ~2 do 3 godine²

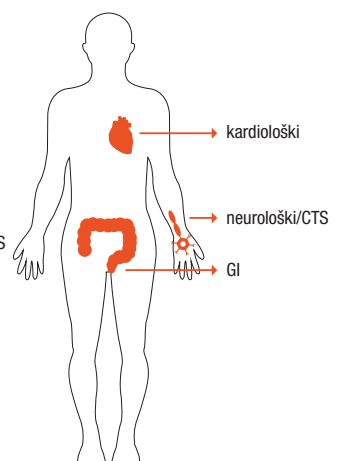
ČESTI ZNACI I SIMPTOMI KOD ATTRwt I hATTR^{3,4,6,10,18-21*}

Kardiološki	<ul style="list-style-type: none"> • Umor • Nedostatak daha • Edem 	<ul style="list-style-type: none"> • Aritmije • HFpEF • Aortna stenoza
Meka tkiva	<ul style="list-style-type: none"> • Lumbalna stenoza • Ruptura distalne tetive bicepsa 	
Gastrointestinalni (GI)	<ul style="list-style-type: none"> • Dijareja • Konstipacija 	<ul style="list-style-type: none"> • Mučnina • Rana sitost
Neurološki	<ul style="list-style-type: none"> • Sindrom karpalnog tunela (CTS) • Periferna neuropatija 	<ul style="list-style-type: none"> • Ortostatska hipotenzija • Slabost

ATTRwt



hATTR*



*Takođe poznata pod imenom varijantna hATTR.¹

CTS, sindrom karpalnog tunela; GI, gastrointestinalni; HfpEF, Srčana slabost sa očuvanom ejectionom frakcijom

OČIGLEDNI SKRIVENI POKAZATELJI

SUSPEKTNA TRANSTIRETINSKA SRČANA AMILOIDOZA (ATTR-CM)

ATTR-CM je uzrok srčane insuficijencije koji se nedovoljno dijagnostikuje u odnosu na svoju učestalost, a naročito srčane insuficijencije sa očuvanom ejakcionom frakcijom (HFpEF) kod starijih osoba.^{5,7}

RAZMOTRITE SLEDEĆE KLINIČKE POKAZATELJE, NAROČITO AKO SE JAVE ZAJEDNO, KAKO BISTE POSUMNJALI NA ATTR-CM I PREPOZNALI POTREBU ZA DALJIM ISPITIVANJEM



SRČANA INSUFICIJENCIJA sa očuvanom ejakcionom frakcijom leve komore tipično kod pacijenata starijih od 60 godina⁵⁻⁷



NEPODNOŠENJE standardnih terapija srčane insuficijencije, tj. ACE inhibitora, ARB i beta blokatora^{9,22,23}



NESLAGANJE između QRS voltaže i debljine zida leve komore²⁴⁻²⁶



DIJAGNOZA sindroma karpalnog tunela ili lumbalne spinalne stenozе^{3,11,13,20-22,27-29}



EHO SRCA na kome se vidi zadebljanje zida leve komore^{6,11,26,30,31}



NERVNI SISTEM disfunkcija autonomnog nervnog sistema, uključujući tegobe vezane za gastrointestinalni trakt ili neobjašnjivi gubitak kilograma^{6,11,17,32}

ACEi, inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima;
ARB, blokator receptora angiotenzina;
EKG, elektrokardiografija

ŠTA VAM MOŽE POBUDITI SUMNJU NA SRČANU AMILOIDOZU

SRČANA SLABOST SA OČUVANOM EJEKCIONOM FRAKCIJOM tipično kod pacijenata starijih od 60 godina⁵⁻⁷

- Kod ATTR-CM, dijastolna funkcija je oštećena usled depozita amilodnih fibrila u miokard, što ima za rezultat deblje i neelastične komore, čime se smanjuje udarni volumen. Ejekciona frakcija opada u kasnijim fazama ATTR-CM.³³⁻³⁵
- Izgled snimka, npr. smanjene vrednosti longitudinalnog naprezanja sa apikalnim očuvanjem, može da poveća sumnju^{9,33}

NEPODNOŠENJE standardnih terapija srčane insuficijencije, tj. inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima, blokatora receptora angiotenzina i beta blokatora^{9,22,23}

- Kod pacijenata može da se razvije smanjenje udarnog volumena, što može da dovede do niskog krvnog pritiska. Kao rezultat, oni mogu da razviju intoleranciju na terapiju za smanjenje krvnog pritiska^{22,23}

NESLAGANJE između QRS voltaže na EKG i debljine zida leve komore koja se vidi na ehokardiografiji²⁴⁻²⁶

- Klasična karakteristika ATTR-CM koja se vidi na EKG jeste razlika u odnosu između voltaže QRS kompleksa i mase leve komore^{9,12,25}

Dijagnoza SINDROMA KARPALNOG TUNELA ili LUMBALNE SPINALNE STENOZE^{3,11,13,20-22,27-29}

- Sindrom karpalnog tunela i lumbalna spinalna stenoza su često prisutne kod ATTR-CM usled amiloidnih depozita u tim delovima tela^{3,11,13,20,22,27-29}
- Sindrom karpalnog tunela kod ATTR-CM se često javlja nekoliko godina pre nego što se pojave srčane manifestacije^{4,13,36}

Ehokardiografija na kojoj se vidi ZADEBLJANJE ZIDA LEVE KOMORE^{6,11,26,30,31}

- Povećana debljina zida komore bez jasnog objašnjenja (npr. hipertenzija) bi trebalo da izazove sumnju na srčanu amiloidozu^{9,37}
- Amiloidni depoziti u ekstraćelijskom prostoru dovode do povećane debljine zida leve komore koja je uglavnom veća kod ATTR-CM nego kod AL srčane amiloidoze, a izmereno zadebljanje kod ATTR-CM je često veće od 15 mm^{11,25,26,31}

Disfunkcija AUTONOMNOG NERVENOG SISTEMA, uključujući tegobe vezane za gastrointestinalni trakt ili neobjašnjivi gubitak kilograma^{6,11,17,32}

- U tegobe vezane za gastrointestinalni trakt povezane sa autonomnom disfunkcijom spadaju dijareja i konstipacija¹⁰
- Ortostatska hipotenzija usled autonomne disfunkcije je još jedan simptom koji se može pojaviti zajedno sa ATTR-CM^{6,11,32}

UKOLIKO POSUMNJATE NA TRANSTIRETINSKU AMILOIDNU KARDIOMIOPATIJU (ATTR-CM)

POSTAVLJANJE DIJAGNOZE

NEINVAZIVNO ISPITIVANJE MOŽE DIJAGNOSTIKOVATI ATTR-CM



DIJAGNOZA ATTR-CM SE MOŽE POSTAVITI KOMBINACIJOM NUKLEARNE SCINTIGRAFIJE I ISPITIVANJA KOJIMA SE ISKLJUČUJE SUMNJA NA AL⁸

* Isključivanje sumnje na AL: ispituje se prisustvo monoklonskog proteina putem imunofiksacije u serumu i urinu + slobodni laki lanci u serumu.

OTKRIJTE NAČINE ZA DIJAGNOSTIKOVANJE ATTR-CM



NUKLEARNA SCINTIGRAFIJA

- Neinvazivan, dostupan dijagnostički alat visoke osjetljivosti i specifična za ATTR-CM⁸
- Koristi radioaktivni obeleživač skeleta, za detekciju ATTR⁸
- Multicentrična internacionalna studija je pokazala osjetljivost od 99% kod ATTR-CM (vizuelni gradus 1-3). Posebna analiza u okviru studije je pokazala 100% specifičnosti za vizuelni gradus 2, 3 sa istovremenim testiranjem kako bi se odstranila sumnja na AL^{8*†}

[†]Multicentrična studija sprovedena kako bi se utvrdila dijagnostička vrednost scintigrafije kostiju kod pacijenata sa ATTR-CM. Od 1217 pacijenata, kod 374 je urađena endomiokardijalna biopsija, a kod 843 pacijenta je ili dijagnostikovano prisustvo i tip amiloida ili je utvrđeno odsustvo amiloida na osnovu ekstrakardijalne histologije kombinovane sa ehokardiografijom, sa ili bez magnetne rezonance srca (*eng. cardiac magnetic resonance, CMR*).



ENDOMIOKARDIJALNA BIOPSIJA (EMB)

- Dijagnostikovanje srčane amiloidoze zahteva histologiju kako bi se pokazala obojenost kongo crvenom uz dvojno prelamanje svetlosti boje zelene jabuke^{8,9}
- Dodatna ispitivanja kako bi se utvrdio tip amiloida se preporučuju nakon dijagnostikovanja srčane amiloidoze⁸
- Rizik od komplikacija i potreba za specijalizovanim centrima i ekspertizom mogu da doprinesu zastoju u postavljanju dijagnoze^{8,9}



GENETSKO TESTIRANJE

- Koristi se kako bi se ustanovilo da li je bolest naslednog tipa zbog mutacije u TTR genu^{2‡}
- Genetsko savetovanje i sekvencioniranje gena se preporučuju nakon potvrđene ATTR-CM¹

‡ Takođe poznata kao varijantna ATTR



ATTR-CM

POSUMNJAJ *i* DETEKTUJ

OTKRIJ TRAGOVE KOJI VODE DO DIJAGNOZE

Reference: 1. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*. 2016;23(4):209-213. 2. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2017;135(14):1357-1377. 3. Connors LH, Sam F, Skinner M, et al. Heart failure due to age-related cardiac amyloid disease associated with wild-type transthyretin: a prospective, observational cohort study. *Circulation*. 2016;133(3):282-290. 4. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2):e000098. 5. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2014;2(2):113-122. 6. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, et al. Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(2):161-172. 7. 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. 8. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404-2412. 9. Narotsky DL, Castaño A, Weinsaft JW, Bokhari S, Maurer MS. Wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: novel insights from advanced imaging. *Can J Cardiol*. 2016;32(9):1166.e1-1166.e10. 10. Nativi-Nicolau J, Maurer MS. Amyloidosis cardiomyopathy: update in the diagnosis and treatment of the most common types. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33(5):571-579. 11. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120(13):1203-1212. 12. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2012;126(10):1286-1300. 13. Nakagawa M, Sekijima Y, Yazaki M, et al. Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid*. 2016;23(1):58-63. 14. 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;68:1014-1020. 15. Jacobson DR, Alexander AA, Tague C, Buxbaum JN. Prevalence of the amyloidogenic transthyretin (TTR) V122I allele in 14 333 African-Americans. *Amyloid*. 2015;22(3):171-174. 16. Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(7):398-408. 17. Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, et al. Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. *Amyloid*. 2015;22(2):123-131. 18. Galat A, Guellich A, Bodez D, et al. Aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis: the chicken or the egg? *Eur Heart J*. 2016;37(47):3525-3531. 19. Geller HI, Singh A, Alexander KM, et al. Association between ruptured distal biceps tendon and wild-type transthyretin cardiac amyloidosis. *JAMA*. 2017;318(10):962-963. 20. Westermarck P, Westermarck GT, Suhr OB, Berg S. Transthyretin-derived amyloidosis: probably a common cause of lumbar spinal stenosis. *Ups J Med Sci*. 2014;119(3):223-228. 21. Yanagisawa A, Ueda M, Sueyoshi T, et al. Amyloid deposits derived from transthyretin in the ligamentum flavum as related to lumbar spinal canal stenosis. *Mod Pathol*. 2015;28(2):201-207. 22. Brunjes DL, Castano A, Clemons A, Rubin J, Maurer MS. Transthyretin cardiac amyloidosis in older Americans. *J Card Fail*. 2016;22(12):996-1003. 23. Castaño A, Drach BM, Judge D, Maurer MS. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):163-178. 24. Carroll JD, Gaasch WH, McAdam KP. Amyloid cardiomyopathy: characterization by a distinctive voltage/mass relation. *Am J Cardiol*. 1982;49:9-13. 25. Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, Maurer MS. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2014;114(7):1089-1093. 26. Quarta CC, Solomon D, Uraizee I, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2014;129(18):1840-1849. 27. Connors LH, Prokaeva T, Lim A, et al. Cardiac amyloidosis in African Americans: Comparison of clinical and laboratory features of transthyretin V122I amyloidosis and immunoglobulin light chain amyloidosis. *Am Heart J*. 2009;158(4):607-614. 28. Sperry BW, Reyes BA, Ikram A, et al. Tenosynovial and cardiac amyloidosis in patients undergoing carpal tunnel release. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(17):2040-2050. 29. Sueyoshi T, Ueda M, Jono H, et al. Wild-type transthyretin-derived amyloidosis in various ligaments and tendons. *Hum Pathol*. 2011;42(9):1259-1264. 30. 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. 31. 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. 32. Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS - The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(1):63-76. 33. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(1):10-21. 34. Rubin J, Steidley DE, Carlsson M, Ong ML, Maurer M. Myocardial contraction fraction by M-mode echocardiography is superior to ejection fraction in predicting mortality in transthyretin amyloidosis. *J Card Fail*. 2018;24(8):504-511. 35. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. 2011;2(6):670-679. 36. Papoutsidakis N, Miller EJ, Rodonski A, Jacoby D. Time course of common clinical manifestations in patients with transthyretin cardiac amyloidosis: delay from symptom onset to diagnosis. *J Card Fail*. 2018;24(2):131-133. 37. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):117-124.