

Hjärtamyloidos – nya möjligheter vid sjukdom med dålig prognos

TILLSTÅNDET ÄR TROLIGEN UNDERDIAGNOSTISERAT, MEN DIAGNOSTIK OCH TERAPI HAR FÖRBÄTTRATS DE SENASTE ÅREN

Erik Linnér, doktorand, ST-läkare, VO akutsjukvård och internmedicin, Skånes universitetssjukhus Malmö

Björn Pilebro, med dr, överläkare, Hjärtcentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Per Eldhagen, doktorand, bitr överläkare, ME kardiologi, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Markus Hansson, professor, överläkare, sektionen för hematologi och koagulation, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Bert Andersson, professor, överläkare, Kardiologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Gerhard Wikström, professor, överläkare, institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala universitet

J Gustav Smith, professor, överläkare, Kardiologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

• gustav.smith@med.lu.se

Amyloidos är en heterogen grupp av tillstånd som karakteriseras av vävnadsinlagringar av proteinfibriller, vilka orsakar organdysfunktion. En särskilt allvarlig manifestation är hjärtamyloidos, som karakteriseras av hjärtsvikt, ofta med bevarad ejektionsfraktion, retledningshinder och arytmier [1]. De diagnostiska och terapeutiska möjligheterna har varit begränsade, vilket bidragit till underdiagnostik och dålig prognos [2]. Under senare år har dock betydande framsteg gjorts. Som en konsekvens av nya möjligheter har vi märkt ett ökat intresse och att allt fler remisser anländer till våra hjärtmottagningar, särskilt avseende transtyretylaminamyloidos. Syftet med denna artikel är därför att presentera en uppdaterad bild av kunskapsläget och rekommendationer för utredning, behandling och nivåstrukturer vid hjärtamyloidos.

Patofysiologi

Mekanismer bakom amyloidos sammanfattas i Figur 1. Av de > 30 proteiner som beskrivits som orsaker till hjärtamyloidos dominerar två [3]: lätta immunoglobulinkedjor (AL-amyloidos) och transtyretylamin (ATTR-amyloidos) (Tabell 1) [4].

Etiologin till AL-amyloidos utgörs av klonal plasmacellsdyskrasi vid till exempel monoklonal gammopati av oklar signifikans (MGUS), Waldenströms makroglobulinemi och multipelt myelom.

Hjärtamyloidos av ATTR-typ kan vara ärftlig (ATTRv [ATTR-variant]) eller förvärvad (ATTRwt [ATTR-vildtyp]). Vid båda formerna monomeriserar det tetrameriska plasmaproteinet transtyretylamin (TTR), varefter det felveckas och bildar aggregat (Figur 1) [5, 6]. ATTRv orsakas av mutationer i transtyretingenen och är autosomalt dominant med varierande penetrans [7, 8]. Den vanligaste orsaken till ATTRv-amyloidos i Sverige är Skelleftejukan, som också orsakar polyneuropati (Tabell 1). I avancerade stadier av ATTRv-amyloidos ses oftast både polyneuropati och hjärtamyloidos [5]. Vid ATTRwt föreligger ingen genetisk mutation [9], och symtombilden domineras av hjärtamyloidos [1]. Etiologin till detta tillstånd är fortfarande oklar.

Epidemiologi

Förekomsten av AL- och ATTR-amyloidos sammanfattas i Tabell 1. AL-amyloidos är den vanligast diagnostiserade formen av hjärtamyloidos med en årsincidens på 10 fall per 1 000 000 personår [10], varav ca 70–80 procent utvecklar hjärtamyloidos [11]. ATTR-amyloidos är ovanligt, men ca 400 personer lever med

diagnosen i Sverige. Förekomsten av hjärtamyloidos av ATTRwt-typ i befolkningen är okänd, men flera studier indikerar förhållandevis hög prevalens, bland annat vid hjärtsvikt med bevarad ejektionsfraktion (13 procent) [2], vid aortaklaffstenos (15 procent) [12, 13] och hos obducerade 85-åringar (25 procent) [14], och att tillståndet är underdiagnostiserat. En svensk studie av patienter med betydande vänsterkammartjockning och hjärtsvikt av oklar etiologi påvisade en prevalens av ATTRwt på knappt 20 procent inklusive redan kända patienter med ATTRwt [15]. Över hälften av fallen diagnostiserades i samband med studien.

Medelåldern vid diagnos är 65 år för AL-amyloidos och 77 år för ATTRwt-amyloidos, och vid såväl AL-amyloidos som ATTR-amyloidos är män kraftigt överrepresenterade (67 respektive 71–97 procent) [10, 11, 16–21].

Hjärtamyloidos har beskrivits som en av de kardiomyopatierna som har sämst prognos [22], till stor del på grund av den dåliga prognosen vid hjärtamyloidos av AL-typ. Det är huvudsakligen graden av hjärtpåverkan som är avgörande för prognosen [10]. Nuvarande medianöverlevnad vid hjärtamyloidos är för AL 0,5–5 år beroende på grad av hjärtengagemang [11] och för ATTRwt ca 3,6 år [23]. Medianöverlevnaden utan behandling vid ATTRv är 7–11 år, och pro-

HUVUDBUDSKAP

- Diagnosen hjärtamyloidos bör övervägas vid hjärtsvikt, ofta med bevarad ejektionsfraktion, restriktivitet och biventrikulär hypertrofi.
- Hjärtamyloidos på basen av lätta kedjor (AL) kräver snabb diagnos och handläggning, medan hjärtamyloidos orsakad av transtyretylamin (ATTR) har ett långsammare förlopp.
- Vanliga övriga manifestationer är karpaltunnelsyndrom, spinal stenos och neuropati vid ATTR-amyloidos och försämrad njurfunktion vid AL-amyloidos.
- Utredning innefattar ekokardiografi, skintigrafi, biokemisk analys av lätta kedjor samt ofta bukfetts- eller hjärtmuskelbiopsi.
- Flera hjärtsviktsbehandlingar, såsom betablockad och ACE-hämmare, tolereras dåligt vid hjärtamyloidos.
- Riktad behandling vid ATTR-amyloidos och cytostatika vid AL-amyloidos handläggs i samråd med erfarna centrum.

gnosen försämras kraftigt när symtom på hjärtamyloidosis uppkommer [24].

Klinisk bild

Symtomen vid hjärtamyloidosis är ospecifika och tillkommer progressivt, ofta över flera år. Det biventrikulära engagemanget medför att patienterna sällan utvecklar lungödem eller interstitiellt vätskeutträde i lungorna, utan oftare trötthet, träningsintolerans, muskeltrötthet samt en bild som vid högerkammarsvikt med underbensödem, ascites och leverstas. Vid hjärtamyloidosis av AL-typ ses ett snabbare insjuknande, och ofta engageras flera organsystem, bland annat njurar [11, 25, 26]. Ortostatism förekommer frekvent vid både ATTR och AL [1]. Vanliga fynd vid ATTR är bilateralt karpaltunnelsyndrom, spinal stenosis och senruptur, vilka ofta föregår symptomgivande hjärtsvikt med flera år [27]. Andra tecken som kan inge misstanke om hjärtamyloidosis sammanfattas i Fakta 1.

Diagnostik

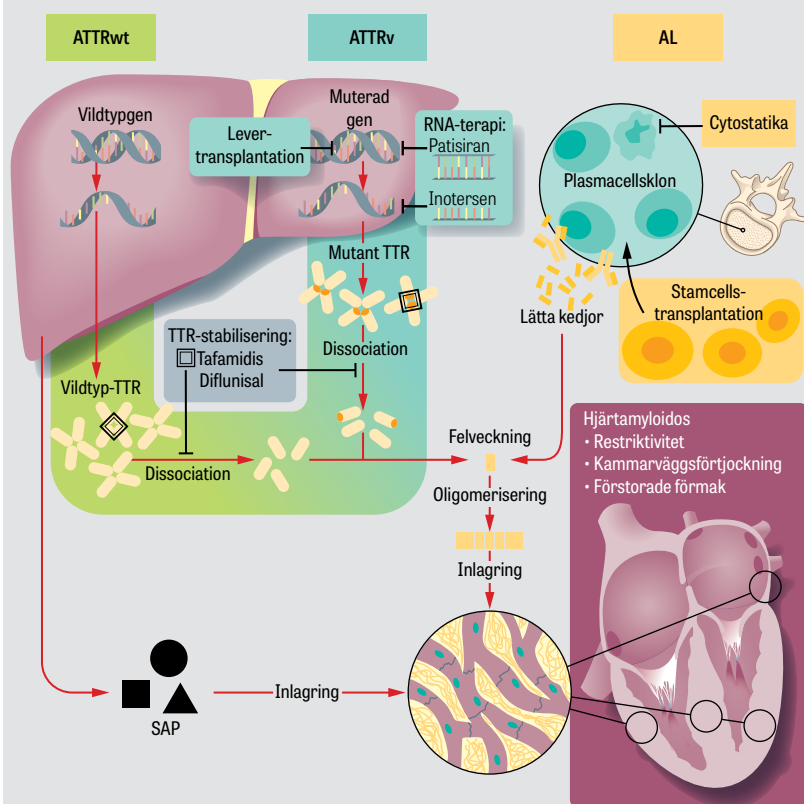
Hjärtamyloidosis är på grund av sin ospecifika kliniska bild svårdiagnostiserad. Misstanke väcks inte sällan vid ekokardiografi (Figur 2). Förslag på utredningsgång presenteras i Figur 3. Initialt bör man på grund av dess aggressiva förlopp utesluta hjärtamyloidosis av AL-typ, vilket görs biokemiskt. MGUS ses hos upp till 5 procent hos äldre [28] och förekommer frekvent som bifynd vid hjärtamyloidosis av ATTR-typ, varför biopsi krävs för att AL-typen ska bekräftas. Om AL utesluts bör skintigrafi göras med teknitium-99m-märkt DPD (butedronsyra) (som även används vid skelettskintigrafi), vilken har hög sensitivitet (> 99 procent) och specificitet (100 procent) för hjärtamyloidosis av ATTR-typ om AL-amyloidosis utesluts [29]. För patienter med tidigt insjuknande i polyneuropati på grund av skelleftesjukan är sensitiviteten emellertid låg även vid samtidiga hjärtbesvär [30]. Vid skintigrafins graderas isotopupptag (0-3) subjektivt [31] (Figur 2). Vid hjärtamyloidosis av AL-typ kan visst kardiellt isotopupptag förekomma [29], varför biokemiskt uteslutande av AL-amyloidosis är viktigt. Accidentellt fynd av misstänkt hjärtamyloidosis vid skelettskintigrafi motiverar remiss till kardiolog. MR-hjärta kan användas som stöd i diagnostiken och har god specificitet (94 procent) men lägre sensitivitet (80 procent) för hjärtamyloidosis [32]. Typiska fynd vid MR och ekokardiografi sammanfattas i Fakta 1. Sekvensering av transtyretingenen är det enda sättet att skilja ATTRv från ATTRwt. Sådan rekommenderas vid insjuknande före 70 års ålder och kan övervägas även vid diagnos senare.

Vid misstanke om hjärtamyloidosis av AL-typ rekommenderas biopsi av buk fett och benmärg, som kombinerat ger en sensitivitet på ca 85 procent [33]. Bukfettbiopsi har en betydligt lägre sensitivitet för påvisande av ATTR-amyloidosis [34, 35]. Hjärtbiopsi görs vid oklarheter i diagnostiken. Infärgning med kongorött ger en patognomon histologisk bild (Figur 4). För identifiering av subtyperna AL och ATTR krävs immunhistokemi eller masspektrometri [1].

Behandling

Behandlingen inriktas mot kausativt protein och symtomlindring. Amyloidinlagring leder till irrever-

FIGUR 1. Patofysiologi och terapeutiska mål vid olika former av hjärtamyloidosis

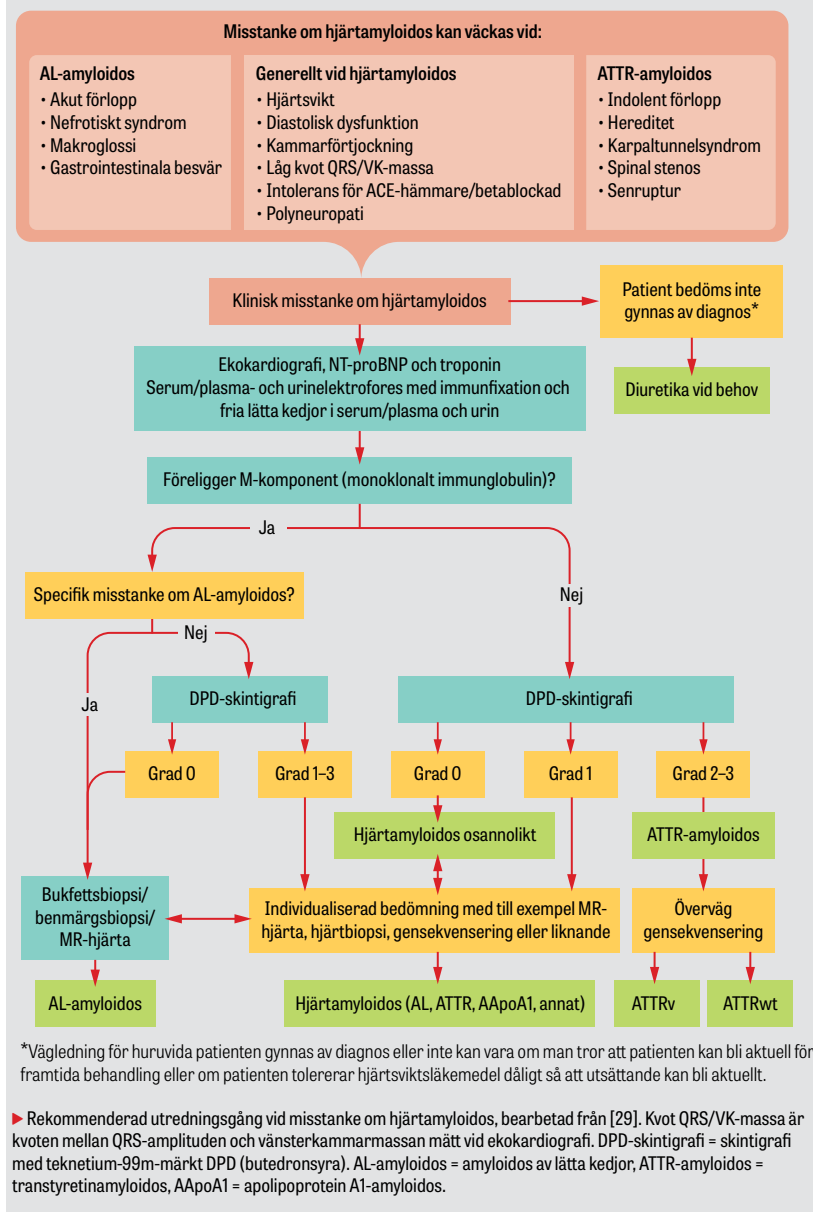
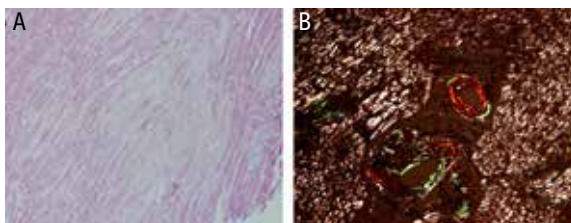


► Vid hjärtamyloidosis felveckas protein, bildar oligomerer och inlagras i myokardiets extracellulära matrix som fibriller. Tre typer ses: amyloidosis på basen av lätta kedjor (AL), mutation i transtyretingenen (ATTRv) och åldersbetingad transtyretingeninlagring (ATTRwt). De ca 8-10 nm tjocka fibrillerna är strukturellt uppbyggda av flak av kausativt protein, men även andra plasmakomponenter, framför allt akutfasproteinet serumamyloid P (SAP) och vissa proteoglykaner [65, 66]. Inlagring gör myokardiet restriktivt och förtjockat, men de cirkulerande komplexen kan också ha cytotoxiska effekter. Kliniskt tillgängliga terapier riktas vid AL mot expanderade plasmacellskloner (cytostatika, eventuellt stamcellstransplantation) och vid ATTR mot transtyretingen (diflunisal, tafamidis) eller translationell hämning med RNA-terapi (inotersen, patisiran).



Figur 2. Bilddiagnostik vid hjärtamyloidosis. Transthorakal ekokardiografi från apikal fyrkamarvy visar symmetrisk förtjockning av myokardium (överst) i såväl vänster som höger kammare och förmaksseptum samt högekogent (»sparkling») myokardium. Nedre bilder är från skintigrafisk undersökning av fyra olika patienter med teknitium-99m-märkt DPD (butedronsyra). Från vänster ses myokardiellt upptag subjektivt graderat enligt [31]: 0 (icke synligt upptag), 1 (mindre upptag än skelett), 2 (upptag som skelett) och 3 (mer upptag än skelett). Bilder från Carl Meurling, Lund, och Björn Pilebro, Umeå.

FIGUR 3. Flödesschema för diagnostik av hjärtamyloidosis



Figur 4. Histopatologisk bild vid hjärtamyloidosis. A visar expansion av den myokardiella extracellulära volymen vid hematoxylin-eosinfärgning av hjärtbiopsiprov hos en patient med AL-amyloidosis. B visar infärgning med kongorött som bekräftar amyloidfibriller, vilka färgas röda och här även ljusgröna vid delvis planpolariserad belysning i polarisationsmikroskop. Det perivaskulära engagemanget är också typiskt för hjärtamyloidosis. Bilder från Maria Lianou, Lund.

sibel skada på hjärtat, och kausativ behandling har bäst effekt om den sätts in tidigt i sjukdomsförloppet. Ingen generellt amyloidlösande behandling finns till-

FAKTA 1. Fynd som inger misstanke om hjärtamyloidosis.

KLINISKA FYND

- Oftast ålder > 65 år, ofta manligt kön
- Hereditet för Skelleflesjukan
- Neuropati
- Karpaltunnelsyndrom, särskilt bilateralt
- Biceps- eller akillessenruptur
- Periorbitala blödningar och makroglossi
- Spinal stenosis
- Förhöjt NT-proBNP och persisterande lågradig förhöjning av troponin utan dynamik
- Intolerans mot betablockad och ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare
- Låga QRS-amplituder på EKG i förhållande till kammarväggstjocklek vid ekokardiografi
- Förmaksflimmer, främre fascikelblock och AV-block

EKOKARDIOGRAFISKA FYND

- Kammarväggstjockning i såväl vänster som höger kammare och förmaksseptum; riktmarke diastolisk septumdiameter > 14 mm.
- Generellt hyperekogent, ibland »sparkling«, myokardium
- Diastolisk dysfunktion
- Förmaksdilatation
- Reducerad slagvolym och global longitudinell deformation (strain) som ofta är relativt bevarad apikalt
- Aortastenosis (låg klaffarea) med liten tryckskillnad över klaffen och liten slagvolym

FYND VID MR-HJÄRTA

- Koncentrisk kammarväggstjockning
- Förmaksdilatation och septumförtjockning
- Förhöjd extracellulärvolym vid T1-mappning
- Generell eller fläckvis gadoliniumförstärkning
- Vid kontrastanalys nedsläcks myokardsignalen före eller samtidigt som blodsignalen nedsläcks

FYND VID SKELETTSKINTIGRAFI

- Ökat kardiellt isotopupptag (teknetium-99m-märkt DPD [butedronsyra], PYP [pyrofosfat], HDMP [hydroxi-metylenldifosfonat])

gänglig även om flera potentiella preparat har prövats [36-40], men fas 2- och 3-studier pågår [38].

För konventionella hjärtsvikt-läkemedel saknas evidens, och betablockerare och ACE-hämmare/angiotensinreceptorblockerare kan ge hypotoni och försämring på grund av fixerade och reducerade slagvolym. Vid behov av frekvensreglering kan försiktig dositering av betablockerare alternativt amiodaron prövas [1]. Kalciumkanalblockerare och digoxin anses relativt kontraindicerade [1, 41]. Diuretika, särskilt loopdiuretika och mineralkortikoidreceptorantagonister, rekommenderas för symtomlindring [1]. Pacemaker ska användas frikostigt på grund av betydande risk för hjärtblockering. ICD (implanterbar defibrillator) kan övervägas som sekundärprevention vid ventrikulära arytmier och förväntad överlevnad > 1 år, särskilt hos patienter med kausativ behandling

TABELL 1. Karakteristika för de huvudsakliga typerna av hjärtamyloidosis i Sverige.

Sjukdom	Kausativt protein	Etiologi	Epidemiologi	Ålder vid symtomdebut	Symtom/klinisk signifikans	Behandling	Medianöverlevnad
● AL-amyloidosis (amyloidosis av lätta kedjor)	Lätta kedjor (ofta lambda)	Plasmacells-dyskrasi	10 fall/1 000 000 personår	60–70 år	Hjärtsvikt, njursvikt, polyneuropati, hepatomegali	Cytostatika, autolog stamcellstransplantation, daratumumab, hjärttransplantation ¹	0,5–5 år beroende på grad av hjärtengagemang
● ATTRwt-amyloidosis (vildtyp-transtyretinamyloidosis)	Transtyretin (TTR) av vildtyp	Okänd	Okänd. Har approximerats till 1:800 bland personer äldre än 70 år. Prevalenser på 13 procent vid hjärtsvikt med bevarad ejektionsfraktion och 16 procent vid uttalad valvulär aortstenos har rapporterats.	75–80 år	Hjärtsvikt, karpaltunnelsyndrom, spinal stenosis	Tafamidis ² , hjärttransplantation ¹	3–3,6 år
● ATTRv-amyloidosis (hereditär transtyretinamyloidosis)	Variant av transtyretin (TTR)	Val30Met-mutation i TTR-genen (Skelleftekjukan)	Endemiskt i norra Sverige (mutationsfrekvens ca 2 procent i Västerbotten) och regionalt i Portugal och Japan. I Sverige låg penetrans.	30–40 år (tidig debut); 50–70 år (sen debut)	Polyneuropati, karpaltunnelsyndrom, hjärtsvikt	Lever-/hjärttransplantation ¹ , tafamidis ² , inotersen ³ , patisiran ³	11–12 år (tidig debut); 7–9 år (sen debut)
		His88Arg-mutation i TTR-genen	Endemiskt i Sverige. Endast ett fåtal fall beskrivna. Oklar penetrans, dock ej komplett.	≥ 50 år	Hjärtsvikt, karpaltunnelsyndrom, polyneuropati?, spinal stenosis?	Lever/hjärttransplantation ¹ , tafamidis ² , inotersen ³ , patisiran ³	Okänd
		Val122Ile-mutation i TTR-genen	Personer av västafrikanskt ursprung (bärrärfrekvens ca 3–4 procent av afroamerikaner). Låg penetrans.	65–75 år	Hjärtsvikt, karpaltunnelsyndrom, polyneuropati	Hjärttransplantation ¹ , tafamidis ²	2–4 år

¹I selekterade fall.²Utreds på Tand- och läkemedelsförmånsverket för indikationen hjärtamyloidosis.³Polyneuropati som indikation vid terapivikt

Referenser: [1, 2, 8, 11, 12, 15, 16, 23, 24, 33, 45, 60–64].

[42]. Vid uttalad aortstenos och hjärtamyloidosis kan perkutant klaffbyte vara av värde [43]. I palliativ fas kan i selekterade fall peritonealdialys användas för ödemkontroll samt kontakt med palliativ enhet vara av stort värde, om inte förr så vid återkommande behov av inläggande vård.

AL-amyloidosis. Vid AL-amyloidosis bör patienten skyndsamt remitteras till hematologisk specialist för behandling riktad mot underliggande plasmacells-dyskrasi. I Sverige rekommenderas, vid låg risk (utan hjärtengagemang), aggressiv cytostatikabehandling (melfalan i hög dos) med efterföljande autolog stamcellstransplantation, eventuellt föregånget av induktionsbehandling. Hos högriskpatienter (NYHA-klass III–IV) och patienter över 65–70 års ålder ges borte-zomib, steroid och eventuellt melfalan. Vid hjärtamyloidosis med intermediär risk (NYHA-klass I–II) rekommenderas induktionsbehandling, för att patienter vid god organrespons ska kunna bli aktuella för högdosbehandling och autolog stamcellstransplantation [44]. I utvalda fall kan hjärttransplantation övervägas, men för flertalet är varken transplantation eller autolog stamcellstransplantation aktuell. Den monoklonala antikroppen daratumumab används i Sverige vid behandling av multipelt myelom och har i småskaliga studier visat god effekt även vid AL-amyloidosis [45].

ATTR-amyloidosis. Vid ATTR-amyloidosis inriktas behandlingen mot transtyretinets produktion och stabilitet. Levertransplantation kan övervägas vid ATTRv-amy-

loidosis [46, 47], och i selekterade fall kan ATTRv med hjärtamyloidosis bli föremål för kombinerad hjärt- och levertransplantation [48, 49]. De senaste åren har två transtyretinstabiliserande läkemedel (diflunisal och tafamidis) och två mRNA-inhiberande läkemedel (patisiran och inotersen) visat gynnsamma effekter vid ATTR-amyloidosis i kliniska studier [50–53].

Både diflunisal och tafamidis har i randomiserade studier visats minska sjukdomsprogress och bevara livskvalitet hos patienter med polyneuropati på grund av ATTRv [50, 51].

Avseende hjärtamyloidosis av ATTR-typ visades tafamidis i ATTR-ACT-studien från 2018 [54] ge 30 procents reduktion av såväl mortalitet som sjukhusinläggningar jämfört med placebo under 2,5 år. Inga särskilda biverkningar rapporterades. Evidensen för diflunisal begränsas till mindre fallserier [55, 56]. Tafamidis är godkänt för behandling av hjärtamyloidosis, men är mycket kostsamt [57] och ännu inte förmånsberättigat. Dispens för behandling med diflunisal beviljas i normalfallet inte eftersom tafamidis är godkänt. Internationella riktlinjer rekommenderar användning av tafamidis vid hjärtamyloidosis av ATTR-typ [58].

De mRNA-inhiberande läkemedlen orsakar nedbrytning av transtyretin-mRNA och båda har visats gynnsamma vid polyneuropati [52, 53]. Kliniska studier vid hjärtamyloidosis pågår.

Nivåstrukturering och uppföljning

Misstanke om hjärtamyloidosis väcks vid symtom och typiska kliniska fynd enligt Fakta 1 och handläggs

enligt Figur 3. Vid misstanke om hjärtamyloidosis av AL-typ ska akut remiss skickas till hematologisk enhet som ansvarar för behandlingen i samråd med kardiolog.

Nya framsteg inom terapi för hjärtamyloidosis av ATTR-typ aktualiserar ett behov av genomtänkt diagnostik eftersom de behandlingar som kan bli godkända har mycket höga beräknade årskostnader (>1 miljon kronor/patient/år), varför det troligen inte kommer att anses hälsoekonomiskt försvarbart att behandla alla patienter. Konventionella hjärtsvikts-terapi och behandling av förmaksflimmer i denna grupp bör hanteras med försiktighet. Vi rekommenderar av dessa skäl att behandling av hjärtamyloidosis sker i samråd med specialiserade enheter, företrädesvis vid universitetssjukhus, vilket är förenligt med att hjärtamyloidosis ingår bland de områden som utreds av Socialstyrelsen för nationell nivåstrukturering [59].

Klinisk uppföljning syftar till optimering av sviktbehandling, eventuell amyloidspecifik behandling samt understödande vård och palliation. För hjärtamyloidosis av AL-typ baseras uppföljningen vid hematologienheter på särskilda organresponskriterier och analys av cirkulerande lätta kedjor [44]. För hjärtamyloidosis av ATTR-typ saknas långtidserfarenhet av nya behandlingar, men regelbunden uppföljning på halvårsbasis avseende NT-proBNP, troponin, njurfunktion och funktionsklass har visats ha prognostiskt värde [17, 23]. Värde av uppföljning med ekokardiografi med longitudinell deformationshastighet (strain rate), skintigrafi, PET och MR är föremål för vetenskaplig utvärdering. Utöver att uppföljningen koncentreras till specialiserade centrum är det angeläget att samla erfarenhet och långtidsuppfölja nya terapier på nationell nivå genom registerföring. Sådana register är under utarbetande.

Konklusion

Vi har beskrivit att hjärtamyloidosis troligen är ett underdiagnostiserat tillstånd som obehandlat har dålig prognos, sammanfattat kunskapsläget och givit re-

kommendationer för diagnostik och behandling. Vi vill särskilt uppmärksamma typiska fynd som inger misstanke om hjärtamyloidosis, moderna diagnostiska modaliteter samt att bruket av nya terapier och råd avseende hantering av konventionell sviktmedicinering bör ske i samråd med specialiserade enheter, företrädesvis universitetssjukhus. Det är vår förhoppning att dessa rekommendationer ska bidra till ökad detektion samt ett förbättrat och mer enhetligt omhändertagande vid hjärtamyloidosis. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Björn Pilebro har deltagit i rådgivande kommittéer och föreläst för Pfizer och Alnylam avseende diagnostik och behandling av hjärtamyloidosis; arvoden har gått till arbetsgivare. Per Eldhagen har deltagit i rådgivande kommitté samt erhållit föreläsningssarvoden för Pfizer och Alnylam avseende diagnostik och behandling av hjärtamyloidosis. Gerhard Wikström har deltagit i rådgivande kommitté för Pfizer, Astra Zeneca, Vifor Pharma samt erhållit föreläsningssarvoden från Orion Pharma och Astra Zeneca. Gustav Smith har deltagit i rådgivande kommitté samt erhållit föreläsningssarvoden för Pfizer avseende diagnostik och behandling av hjärtamyloidosis

Citera som: *Läkartidningen. 2021;118:20138*

SUMMARY

New opportunities for cardiac amyloidosis: recommendations for diagnosis and treatment of a severe and underdiagnosed condition

Cardiac amyloidosis (CA) is an infiltrative cardiomyopathy due to either depositions of light chains (AL-CA) or transthyretin (ATTR-CA). While AL-CA often presents acutely, ATTR-CA may be elusive, typically presenting in elderly men with heart failure, hypertrophy, and preserved ejection fraction. Other manifestations of ATTR amyloidosis may therefore be important to recognize, e.g. carpal tunnel syndrome and spinal stenosis. Bone scintigraphy can accurately diagnose ATTR-CA, in parallel with rapid biochemical rule-out of AL-CA. Prognosis in CA has historically been poor, but recently, transthyretin stabilizers have become available for ATTR-CA as well as new chemotherapeutic agents for AL-CA. Such therapies have the potential to greatly improve prognosis but should be used in consultation with experienced centers.

REFERENSER

1. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(1):10-21.
2. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2585-94.
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(4):215-9.
4. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Nomenclature 2014: amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid*. 2014;21(4):221-4.
5. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2012;126(10):1286-300.
6. Hammarström P, Schneider F, Kelly JW. Trans-suppression of misfolding in an amyloid disease. *Science*. 2001;293(5539):2459-62.
7. Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:31.
8. Parman Y, Adams D, Obici L, et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(Suppl 1):S3-S13.
9. Westermark P, Sletten K, Johansson B, et al. Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(7):2843-5.
10. Quock TP, Yan T, Chang E, et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv*. 2018;2(10):1046-53.
11. Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK, et al. Improved outcomes for newly diagnosed AL amyloidosis between 2000 and 2014: cracking the glass ceiling of early death. *Blood*. 2017;129(15):2111-9.
12. Castano A, Narotsky DL, Hamid N, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 2017;38(38):2879-87.
13. 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):3525-31.
14. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Ann Med*. 2008;40(3):232-9.
15. Lindmark K, Pilebro B, Sundström T, et al. Prevalence of wild type transthyretin cardiac amyloidosis in a heart failure clinic. *ESC Heart Fail*. 2021;8(1):745-9.
16. 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):161-72.
17. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J*. 2018;39(30):2799-806.
18. González-López E, Gagliardi C, Dominguez F, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J*. 2017;38(24):1895-904.
19. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, et al. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2017;135(14):1357-77.
20. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, et al. Screening for transthyretin amyloid cardiomyopathy in everyday practice. *JACC Heart Fail*. 2019;7(8):709-16.
21. Arvidsson S, Pilebro B, Westermark P, et al. Amyloid cardiomyopathy in hereditary transthyretin V30M amyloidosis - impact of sex and amyloid fibril composition. *PLoS One*. 2015;10(11):e0143456.
22. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342(15):1077-84.
23. 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):1014-20.
24. Koike H, Tanaka F, Hashimoto R, et al. Natural history of transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: analysis of late-onset cases from non-endemic areas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(2):152-8.
25. Reixach N, Deechongkit S, Jiang X, et al. Tissue damage in the amyloidosis: transthyretin monomers and nonnative oligomers are the major cytotoxic species in tissue culture. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(9):2817-22.
26. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International symposium on amyloid and amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol*. 2005;79(4):319-28.
27. Aus dem Sien F, Hein S, Prestel S, et al. Carpal tunnel syndrome and spinal canal stenosis: harbingers of transthyretin amyloid cardiomyopathy? *Clin Res Cardiol*. 2019;108(12):1324-30.
28. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet*. 2010;375(9727):1721-8.
29. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404-12.
30. Pilebro B, Suhr OB, Näslund U, et al. (99m)Tc-DPD uptake reflects amyloid fibril composition in hereditary transthyretin amyloidosis. *US J Med Sci*. 2016;121(1):17-24.
31. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3'-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):1076-84.
32. Vogelsberg H, Mahrholdt H, Deluigi CC, et al. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(10):1022-30.
33. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2018 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol*. 2018;93(9):1169-80.
34. Garcia Y, Collins AB, Stone JR. Abdominal fat pad excisional biopsy for the diagnosis and typing of systemic amyloidosis. *Hum Pathol*. 2018;72:71-9.
35. Ikeda S, Sekijima Y, Tojo K, et al. Diagnostic value of abdominal wall fat pad biopsy in senile systemic amyloidosis. *Amyloid*. 2011;18(4):211-5.
36. Richards DB, Cookson LM, Berges AC, et al. Therapeutic clearance of amyloid by antibodies to serum amyloid P component. *N Engl J Med*. 2015;373(12):1106-14.
37. Richards DB, Cookson LM, Barton SV, et al. Repeat doses of antibody to serum amyloid P component clear amyloid deposits in patients with systemic amyloidosis. *Sci Transl Med*. 2018;10(422):eaan3128.
38. Zhang KW, Stockerl-Goldstein E, Lenihan DJ. Emerging therapeutics for the treatment of light chain and transthyretin amyloidosis. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(3):438-48.
39. Cardoso I, Martins D, Ribeiro T, et al. Synergy of combined doxycycline/TUDCA treatment in lowering transthyretin deposition and associated biomarkers: studies in FAP mouse models. *J Transl Med*. 2010;8:74.
40. Karlstedt E, Jimenez-Zepeda V, Howlett JG, et al. Clinical experience with the use of doxycycline and ursodeoxycholic acid for the treatment of transthyretin cardiac amyloidosis. *J Card Fail*. 2019;25(3):147-53.
41. Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. *Circulation*. 1981;63(6):1285-8.
42. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-867.
43. Scully PR, Patel KP, Treibel TA, et al. Prevalence and outcome of dual aortic stenosis and cardiac amyloid pathology in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2020;41(29):2759-67.
44. Svensk förening för hematologi. Systemisk immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis. Riktlinjer fastställda av Diagnosgruppen för plasmacellsjukdomar. 28 apr 2014 [citerat 26 mars 2020]. <http://www.sfhem.se/riktlinjer>
45. Siddiqi MH, Gertz MA. Daratumumab for the treatment of AL amyloidosis. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(2):295-301.
46. Holmgren G, Ericzon BG, Groth CG, et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet*. 1993;341(8853):1113-6.
47. Holmgren G, Steen L, Ekstedt J, et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clin Genet*. 1991;40(3):242-6.
48. Ericzon BG, Wilczek HE, Larsson M, et al. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis: after 20 years still the best therapeutic alternative? *Transplantation*. 2015;99(9):1847-54.
49. Sousa M, Monahan G, Rajagopalan N, et al. Heart transplantation in cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev*. 2017;22(3):317-27.
50. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012;79(8):785-92.
51. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(24):2658-67.
52. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):11-21.
53. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):22-31.
54. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1007-16.
55. Castaño A, Helmke S, Alvarez J, et al. Diflunisal for ATTR cardiac amyloidosis. *Congest Heart Fail*. 2012;18(6):315-9.
56. Ikram A, Donnelly JP, Sperry BW, et al. Diflunisal tolerability in transthyretin cardiac amyloidosis: a single center's experience. *Amyloid*. 2018;25(3):197-202.
57. Gurwitz JH, Maurer MS. Tafamidis - a pricey therapy for a not-so-rare condition. *JAMA Cardiol*. 2020;5(3):247-8.
58. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(10):1169-86.
59. Socialstyrelsen. Nationell högspecialiserad vård. Steg 1: Kartläggning. Nominerade vårdområden från respektive nationell programområde (NPO). Dnr 37412/2019 [citerat 21 maj 2020]. <https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationell-hogspecialiserad-vard/pagaende-arbete/steg-1-kartlaggning/>
60. Jacobson DR, Alexander AA, Tagoe C, et al. The prevalence and distribution of the amyloidogenic transthyretin (TTR) V122I allele in Africa. *Mol Genet Genomic Med*. 2016;4(5):548-56.
61. Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, et al. Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the Transthyretin amyloidosis cardiac study (TRACS). *Am Heart J*. 2012;164(2):222-8.e1.
62. Janusinfo, Region Stockholm/NT-rådets expertgrupp för transthyretinamyloidosis. Tegsedi (inotersen) och Onpatro (patisiran) vid årlig transthyretinamyloidosis (ATTRv-amyloidosis, Skellefteföjukan). NT-rådets yttrande till regionerna 2020-03-20 [citerat 27 mar 2020]. Tegsedi (inotersen) och Onpatro (patisiran)-201130.pdf
63. Hellman U, Lundgren HE, Westermark P, et al. A genealogical and clinical study of the phenotypic variation within the Swedish transthyretin His88Arg (p. His108Arg) amyloidosis family. *Eur J Med Genet*. 2015;58(4):211-5.
64. Coelho T, Inês M, Conceição I, et al. Natural history and survival in stage 1 Val30Met transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*. 2018;91(21):e1999-2009.
65. Sipe JD, Cohen AS. Review: history of the amyloid fibril. *J Struct Biol*. 2000;130(2-3):88-98.
66. Pepys MB, Dyck RF, de Beer FC, et al. Binding of serum amyloid P-component (SAP) by amyloid fibrils. *Clin Exp Immunol*. 1979;38(2):284-93.