

Е.В. Резник\*<sup>1,2,3,4</sup>, Т.Л. Нгуен<sup>1</sup>, С.В. Борисовская<sup>1,2</sup>,  
Л.В. Брылев<sup>2</sup>, А.В. Желнин<sup>5</sup>, Н.Е. Сексяев<sup>6</sup>

<sup>1</sup> — ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup> — ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ, Москва, Россия

<sup>3</sup> — ГБУЗ ГКБ им. В.П. Демикова ДЗМ, Москва, Россия

<sup>4</sup> — ГБУЗ ГКБ № 31 ДЗМ, Москва, Россия

<sup>5</sup> — ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет  
имени ак. Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия

<sup>6</sup> — ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почёта» Пермская краевая клиническая больница, Пермь, Россия

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НАСЛЕДСТВЕННОГО ТРАНСТИРЕТИНОВОГО АМИЛОИДОЗА

E.V. Reznik\*<sup>1,2,3,4</sup>, T.L. Nguyen<sup>1</sup>, S.V. Borisovskaya<sup>1,2</sup>,  
L.V. Brylev<sup>2</sup>, A.V. Zhelnin<sup>5</sup>, N.E. Seksyayev<sup>6</sup>

<sup>1</sup> — Russian National Research Medical University (RNRMU) n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

<sup>2</sup> — City Clinical Hospital n.a. V.M. Buyanov of Healthcare Department of Moscow, Moscow, Russia

<sup>3</sup> — City Clinical Hospital n.a. V.P. Demikhov of Healthcare Department of Moscow, Moscow, Russia

<sup>4</sup> — City Clinical Hospital № 31 of Healthcare Department of Moscow, Moscow, Russia

<sup>5</sup> — Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner Ministry of Health of Russia, Perm, Russia

<sup>6</sup> — Perm Regional Clinical Hospital, Perm, Russia

## A Clinical Case of the Hereditary Transthyretin Amyloidosis

### Резюме

Введение: транстиретиновый (ATTR) амилоидоз является тяжелым редким заболеванием с широким спектром неспецифических проявлений, в т.ч. поражением периферической нервной системы и сердца. Клинический случай: пациентку 60 лет в течение 2 лет беспокоили парестезии и слабость в дистальных отделах нижних конечностей, затрудняющая ходьбу. Первоначально симптомы рассматривались как проявление дегенеративного стеноза поясничного отдела позвоночника, выполнена декомпрессионная ламинэктомия, несмотря на которую симптоматика сохранялась. На основании данных клинического и электронейромиографического обследований, диагностирована аксональная сенсорная полинейропатия. При генетическом тестировании 4 членов семьи (пациентки, ее старшей сестры с сыном и дочерью) выявлен вариант нуклеотидной последовательности в четвертом экзоне гена транстиретина (*Chr18: 29178562, rs148538950, NM\_000371.3:c. G368A:p. Arg123His*) в гетерозиготном состоянии. При исследовании нативных препаратов жировой клетчатки живота при окраске Конго красным и исследовании в поляризованном свете в единичных полях зрения выявлены микродепозиты амилоида, grade CR 1+ (минимальные отложения). При эхокардиографии выявлено утолщение стенок левого желудочка с нормальными конечнодиастолическим размером и объемом и сохраненной фракцией выброса, дилатацией левого предсердия, умеренной легочной гипертензией и диастолической дисфункцией типа 1. Пациентке рекомендовано начать специфическую антиамилоидную терапию — тафамидис. Заключение. У больных с поражением периферической нервной системы и утолщением стенок левого желудочка неясной этиологии необходимо комплексное обследование для своевременной диагностики и адекватной терапии амилоидной полинейропатии и кардиомиопатии.

**Ключевые слова:** амилоидная кардиомиопатия, амилоидоз сердца, транстиретин, транстиретиновая семейная амилоидная полинейропатия, TTR-FAP, ATTR амилоидоз, АТТР-амилоидоз

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

### Благодарности

Авторы выражают благодарность врачу-патологоанатому Степановой Е.А. за проведение гистологической верификации диагноза и врачу-терапевту Лазареву В.А. за помощь при подготовке статьи

### Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

\*Контакты: Елена Владимировна Резник, e-mail: elenaresnik@gmail.com

\*Contacts: Elena V. Reznik, e-mail: elenaresnik@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>

Статья получена 08.01.2021 г.

Принята к публикации 20.03.2021 г.

**Для цитирования:** Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Борисовская С.В. и др. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НАСЛЕДСТВЕННОГО ТРАНСТИРЕТИНОВОГО АМИЛОИДОЗА. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(3): 229-240. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-229-240

## Abstract

**Introduction:** Transthyretin (ATTR) amyloidosis is a severe rare disease with wide range of characters without specific symptoms including the damage to the peripheral nervous system and cardiac involvement. **Case report:** A 60-year-old female patient represented with weakness and paresthesia in the distal parts of the lower limbs, impeding walking for 2 years. Initially, symptoms were considered as a manifestation of degenerative stenosis of the lumbar spine, decompressive laminectomy was performed but the symptoms after surgical treatment persisted. Based on data from clinical and electroneuromyographic examinations, axonal sensorimotor polyneuropathy was diagnosed. Genetic testing of the patient, her elder sister, son and daughter using the Sanger sequencing method detected a variant of the nucleotide sequence in the fourth exon of the transthyretin gene (*Chr18: 29178562, rs148538950, NM\_000371.3: c.G368A: p. Arg123His*) in the heterozygous state. A subcutaneous fatty tissue biopsy of abdominal wall with a Congo red stain and polarized light examination revealed amyloid microdeposits, grade CR 1+ (minimal deposits), confirmed the diagnosis of familial ATTR-amyloidosis. Echocardiography revealed concentric left ventricular wall thickening with normal end diastolic size and volume, preserved ejection fraction, left atrial enlargement, pulmonary hypertension and type 1 diastolic dysfunction. Specific anti-amyloid therapy — tafamidis was prescribed. **Conclusion:** In patients with peripheral polyneuropathy and left ventricular hypertrophy of unknown etiology, a complex examination is necessary for the timely detection and treatment of amyloid polyneuropathy and cardiomyopathy.

**Key words:** asymptomatic cardiomyopathy, cardiac amyloidosis, transthyretin, transthyretin familial amyloid polyneuropathy, TTR-FAP, ATTR amyloidosis

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

## Acknowledgments

The authors are grateful to the pathologist E.A. Stepanova for the histological verification of the diagnosis and the therapist V.A. Lazarev for help in preparing the article

## Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 08.01.2021

Accepted for publication on 20.03.2021

**For citation:** Reznik E.V., Nguyen T.L., Borisovskaya S.V. et al. A Clinical Case of the Hereditary Transthyretin Amyloidosis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(3): 229-240. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-229-240

ATTR — транстиретиновый тип амилоидоза, АД — артериальное давление, ЛЖ — левый желудочек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, TAVI — транскатетерная замена аортального клапана, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография

## Введение

Амилоидозы представляют собой группу заболеваний, отличительным признаком которых является внеклеточное отложение в тканях и органах специфического гликопротеида (амилоида) [1]. Амилоидная инфильтрация тканей и органов может приводить к увеличению их размеров, повреждению/гибели клеток и нарушению их функционирования [2].

С клинических позиций выделяют локальные и системные (генерализованные) формы амилоидоза. Локальные формы амилоидоза характеризуются вовлечением одного органа. Для системных форм характерно вовлечение многих органов и систем организма [3].

В основу современной классификации амилоидоза положен принцип специфичности основного фибриллярного белка амилоида (в настоящее время существуют 36 различных типов амилоидоза). В названии типа амилоида первой буквой является прописная буква А, означающая слово «амилоид», за ней следует обозначение конкретного фибриллярного белка амилоида — А (амилоидный А протеин), L (легкие цепи иммуноглобулинов), TTR (транстиретин) и др. [2, 4].

Транстиретин — это белок-переносчик тироксина (Т4) и комплекса ретинолсвязывающий белок/витамин А. Транстиретин — тетрамер, состоящий из четырех одинаковых субъединиц. Около 95% транстиретина вырабатывается в печени. <5% транстиретина синтезируется в сосудистом сплетении головного мозга и пигментном эпителии сетчатки глаз. Менее 1% тироксина в сыворотке переносится белком транстиретином (99% тироксина переносится тироксинсвязывающим глобулином и альбумином). Основная часть циркулирующего транстиретина является несвязанной [5-7].

ATTR-амилоидоз — форма амилоидоза, в основе патогенеза которого лежит дестабилизация (неправильное сворачивание — фолдинг) тетрамера транстиретина, отложение в тканях неправильно свернутых мономеров транстиретина [8]. К ATTR-амилоидозу относят семейный (мутантный, наследственный), который наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью, и системный старческий амилоидоз («дикий», то есть наиболее часто встречающийся в природной популяции фенотип, признаки которого детерминированы «нормальными» (немутантными)

аллелями, называемый «болезнь Альцгеймера в сердце»), при котором нет мутаций в гене транстретина [2].

«Дикий» ATTR-амилоидоз поражает 20-30% лиц старше 80 лет, что указывает на существование возрастных триггеров амилоидоза, часто встречается у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ — ХСНсФВ) и дегенеративным аортальным стенозом [9].

Наследственный ATTR-амилоидоз бывает результатом мутации в гене (расположенном на 18q хромосоме и состоящем из 4 экзонов), кодирующем транстретин, что приводит к замене аминокислот в его молекуле [10]. На сегодняшний день зарегистрировано более 140 различных мутаций в гене транстретина, большинство из мутаций амилоидогенны, лишь около 10 считаются неамилоидогенными [10, 11]. Большинство пациентов являются гетерозиготами, поэтому в организме имеют не только мутантный, а еще нормальный немутантный транстретин. Фенотип ATTR-амилоидоза может быть преимущественно неврологическим, преимущественно кардиологическим или смешанным. Мутация Val30Met является самой частой причиной амилоидной полинейропатии, но при позднем начале может манифестировать кардиомиопатией. Самая частая мутация при ATTR-амилоидозе в мире Val122Ile, при которой преобладает кардиологическая симптоматика, встречается у 3-4% афроамериканцев с разными клиническими проявлениями, у 10% афроамериканцев в возрасте старше 60 лет развивается ХСН. У пациентов с мутацией Thr60Ala имеется смешанный фенотип, она встречается у 1% населения Северо-Запада Ирландии [6, 12-15]. Гудкова А.Я. и соавт. обследовали 257 пациентов с ХСН в Северо-Западном регионе России, где была обнаружена относительно высокая частота мутаций (4,6%) в гене транстретина [10]. При этом только в половине случаев, а именно при ATTR-Val30Met-амилоидозе, имела место типичная клиническая картина [10].

Длительное время наследственный ATTR-амилоидоз рассматривался как эндемичное заболевание (в Португалии, Японии, Швеции, Бразилии) с распространенностью 1/1000 человек. Постепенно сообщения о ATTR-амилоидозе стали поступать из многих стран за пределами эндемичных районов [16]. Количество пациентов в мире в настоящее время около 50 000 человек [17].

Поражение нервной системы при ATTR-амилоидозе представлено симптомами периферической нейропатии и вегетативной дисфункции [3]. Клиническая картина нейропатии обусловлена дегенерацией миелиновой оболочки нервов, а также компрессией нервных стволов отложениями амилоида и ишемией в результате амилоидных депозитов в стенках сосудов. В большинстве случаев возникает симметричная дистальная нейропатия с неуклонным прогрессированием. В дебюте поражения нервной системы наблюдаются, главным образом, сенсорные нарушения, в первую очередь болевой и температурной чувствительности, позже вибрационной и позиционной чувствительности, затем присоединяются двигательные нарушения. Трофические

расстройства проявляются снижением массы тела. Ранними симптомами нейропатии бывают парестезии или мучительные дизестезии (онемения). Нижние конечности вовлекаются в патологический процесс чаще верхних и часто вызывает проблемы с ходьбой [3]. Дисфункции вегетативной нервной системы часто манифестируют ортостатической артериальной гипотензией, иногда с обморочными состояниями, диареей, нарушением функции мочевого пузыря, импотенцией у мужчин [3]. Могут быть также признаки поражения центральной нервной системы: прогрессирующая деменция, головная боль, атаксия, судороги, спастический парез, инсультоподобные эпизоды [17].

Поражение сердца при ATTR-амилоидозе начинается с отложения амилоида в миокарде, непрерывно прогрессирует до развития ХСН, приводит к прогрессирующему снижению ФВ ЛЖ и смерти больного [7, 18]. При амилоидозе сердца могут развиваться различные нарушения ритма и проводимости: фибрилляция предсердий, наджелудочковая тахикардия, синдром преждевременного возбуждения желудочков, блокады сердца и синдром слабости синусового узла [19]. Амилоидные отложения могут возникать на клапанах сердца, приводить к развитию регургитации или стеноза клапанов. Наибольшая распространенность амилоида была обнаружена у пациентов со стенозом аортального клапана (74%), реже амилоид выявляется при митральном стенозе и недостаточности (28,6 и 29,2% соответственно), еще реже — при аортальной регургитации (10,5%) [20].

Поражение почек наблюдают и у больных с наследственным ATTR-амилоидозом [3]. Клинически амилоидная нефропатия манифестирует, как правило, изолированной протеинурией и характеризуется неуклонно прогрессирующим течением с последовательной сменой стадий: протеинурическая, нефротическая, хроническая почечная недостаточность. Нефротический синдром и большие размеры почек сохраняются даже при развитии и прогрессировании почечной недостаточности. При нефротическом синдроме часто наблюдается дефицит антитромбина III с повышением риска тромбозов [3].

Поражение желудочно-кишечного тракта часто наблюдается при амилоидозе, может проявляться тошнотой, рвотой, ранним насыщением, диареей, запорами, чередованием диареи и запоров, непреднамеренной потерей веса в связи с вторичным нарушением всасывания. Возможной причиной диареи при этом служит: 1) инфильтрация кишечной стенки амилоидом, в том числе, ворсин, и 2) дисфункция вегетативных нервных сплетений кишечника [3].

Редким, описанным при ATTR-типах проявлением амилоидоза бывает поражение глаз (помутнение стекловидного тела, приводящие к постепенной потере зрения; непроходимость слезного канала, что может привести к хронической открытоугольной глаукоме, аномалии конъюнктивальных сосудов, аномалии зрачка) [3].

Урогенитальные расстройства редко встречаются, но могут быть при ATTR-амилоидозе и проявляются у мужчин в виде эректильной дисфункции [3].

Поскольку наследственный и «дикий» АТТР-амилоидоз считаются редкими и обычно проявляются гетерогенными симптомами, сходными с симптомами других более распространенных заболеваний, диагностика их затруднена. Основным признаком амилоидоза сердца на электрокардиограмме (ЭКГ) бывает снижение вольтажа зубцов комплекса QRS ( $<0,5$  мВ в отведениях от конечностей и /или  $<1,0$  мВ в прекардиальных отведениях) [21]. Характерным диагностическим признаком считается сочетание низкого вольтажа на ЭКГ и эхокардиографических признаков большой массы миокарда. Предполагается, что существует истинный гипертрофический ответ миокарда на инфильтрацию транстиретином, который не наблюдается при AL-амилоидозе (гипертрофия ЛЖ только из-за отложения амилоида — псевдогипертрофия) [18]. Комплекс QS по крайней мере в двух грудных отведениях грудной клетки без специфических изменений реполяризации («псевдоинфарктный паттерн») можно увидеть у некоторых пациентов [3], инверсия Т или депрессия сегмента ST в боковых грудных отведениях редко, но бывает. Холтеровское мониторирование ЭКГ может выявить эпизоды желудочковой и наджелудочковой аритмии у многих бессимптомных пациентов. Другим признаком является уменьшение или отсутствие вариабельности сердечного ритма, что указывает на автономную нервную дисфункцию [21].

Наиболее адекватным методом выявления признаков амилоидной кардиомиопатии считают эхокардиографию (ЭхоКГ), с помощью которой можно диагностировать симметричное утолщение стенок желудочков ( $>12$  мм) без причин для гипертрофии ЛЖ, особенно утолщение свободной стенки правого желудочка, нормальный размер ЛЖ во время диастолы, увеличение размера во время систолы. При гипертонической болезни толщина стенки ЛЖ  $>15$  мм редко встречается. Поэтому, если у больных выявляются утолщение стенок желудочков без явной причины либо выраженная гипертрофия ЛЖ, даже на фоне артериальной гипертензии, несоответствие между увеличением массы ЛЖ и низким вольтажом QRS на ЭКГ должно усилить подозрение на амилоидоз сердца. При ЭхоКГ также выявляют дилатацию предсердий, утолщение клапанов с регургитацией крови, выпот в полости перикарда, признаки диастолической дисфункции миокарда (наиболее характерен рестриктивный тип нарушения диастолической функции с отношением E/A более 2), диффузный или локальный гипокинез ЛЖ [22]. Зернистость или свечение миокарда встречается довольно часто (26%), но может быть не постоянно у одного и того же больного, ФВ ЛЖ часто нормальная, но в терминальной стадии болезней она может значительно снижаться [3, 22]. Показатели ЭКГ и ЭхоКГ изолированно имеют низкую чувствительность и специфичность, что ставит вопрос о сочетании различных параметров этих методик для диагностики амилоидоза сердца. Caroll J.D. et al. предложили использование показателя отношения суммы вольтажа к площади поперечного сечения сердца как критерия скрининга амилоидной кардиомиопатии,

который с высокой вероятностью позволял диагностировать амилоидную кардиомиопатию. Это отношение также хорошо коррелирует с клиническими симптомами и летальным исходом [23]. Референсные значения этого показателя предстоит определить.

Сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография ( $^{99m}\text{Tc}$  pyrophosphate, 3,3-diphosphono-1,2-propanedicarboxylic acid (DPD) и hydroxymethylene diphosphonate — HMDP) неинвазивно с очень высокой специфичностью ( $>99\%$ ) и достаточной чувствительностью (86%) могут использоваться для диагностики АТТР-амилоидоза, устраняют необходимость эндомиокардиальной биопсии [5, 24, 25].

Генетического тестирования у пациентов с клинической симптоматикой и семейным анамнезом достаточно для постановки диагноза АТТР-амилоидоза. Точная идентификация мутации с помощью генетического тестирования помогает оценить прогноз и эффективность терапии [24, 26]. Для подтверждения диагноза также могут использоваться биопсия с иммуногистохимическим исследованием с антителами к транстиретинолу.

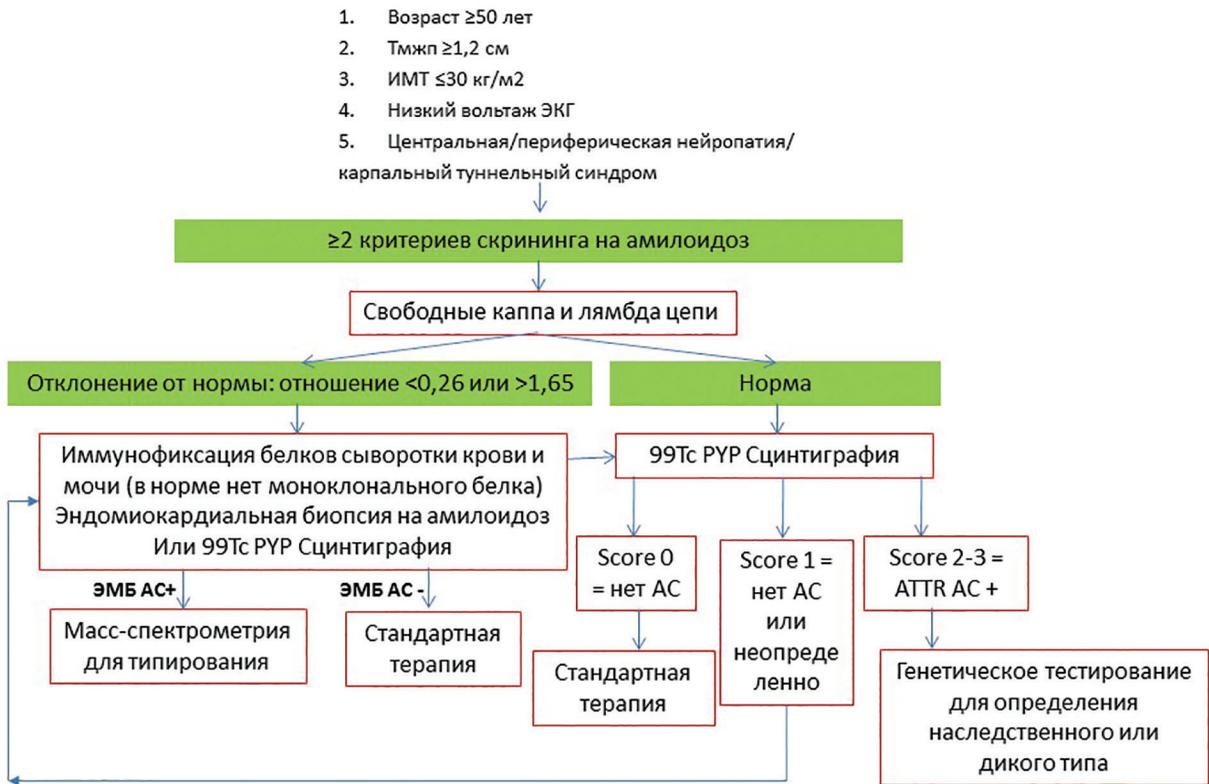
При амилоидозе может быть повышение уровней тропонина T/I и N-концевого предшественника мозгового натрийуретического фактора (NT-proBNP), они не являются специфичными, но степень повышения коррелирует с тяжестью амилоидоза сердца [3].

АТТР-амилоидоз сердца часто не диагностируют или ошибочно принимают за гипертрофическую кардиомиопатию или ХСНсФВ неизвестной этиологии. Истинная распространенность АТТР-амилоидоза сердца неясна и вероятно, выше, чем предполагалось ранее. Некоторые недавние исследования показывают более высокую его распространенность: у 13% пациентов с ХСНсФВ был подтвержден «дикий» тип АТТР-амилоидоза [27], у 5% пациентов с гипертрофической кардиомиопатией — мутантный тип АТТР-амилоидоза [28]. Среди 101 пациента в возрасте  $86\pm 5$  лет (43% мужчины) с тяжелым симптоматическим аортальным стенозом, перенесших транскатетерную замену аортального клапана (TAVI) 13,9% пациентов имели АТТР-амилоидоз [29]. По данным Castano A. et al., 16% пациентов, перенесших TAVI (151 пациент,  $84\pm 6$  лет), имели АТТР-амилоидоз [30]. Этот показатель среди пациентов с аортальным стенозом в возрасте  $>65$  лет, перенесших хирургическую замену аортального клапана составил 6% [31].

Коллеги из Heart Failure Bridge Clinic (клиники имени Дж. Гопкинса) предложили и внедрили критерии скрининга на амилоидоз сердца при ХСНсФВ, и его алгоритм диагностики:

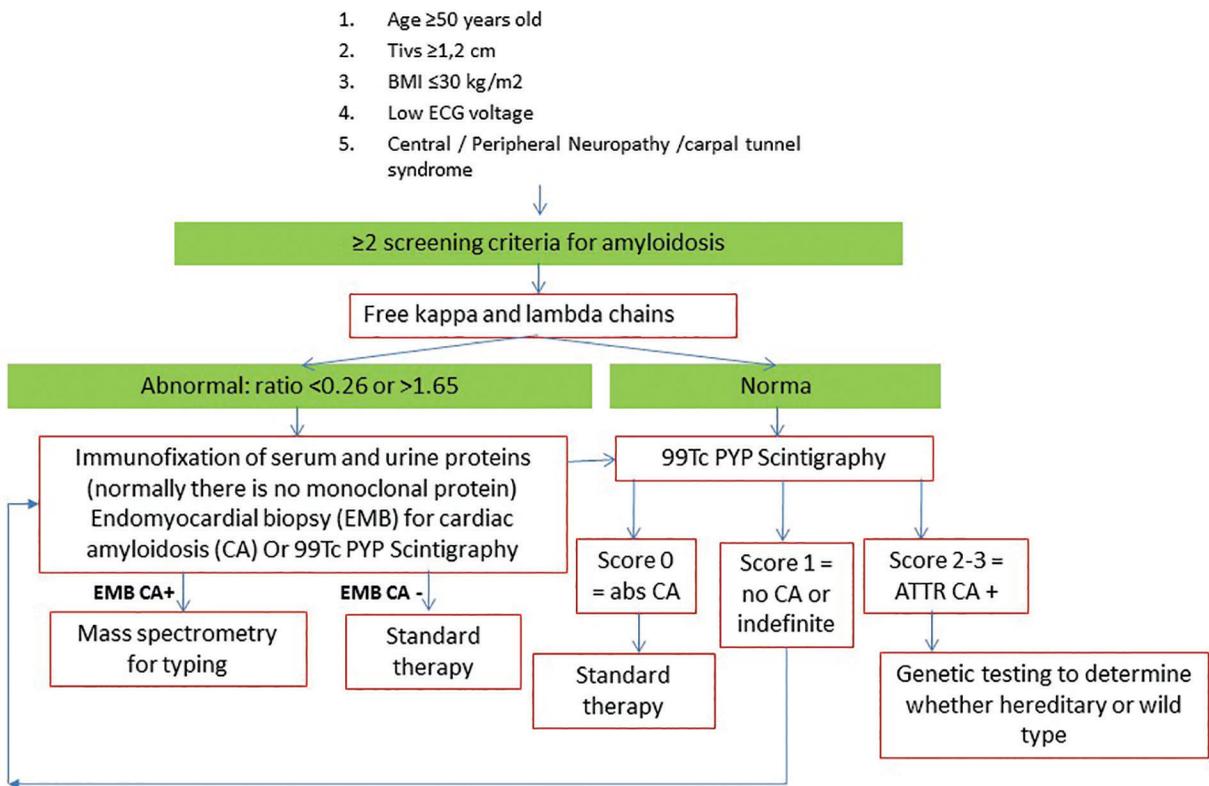
1. Возраст  $\geq 50$  лет
2. Толщина межжелудочковой перегородки (Тмжп)  $\geq 1,2$  см
3. ИМТ  $\leq 30$  кг/м<sup>2</sup>
4. Низкий вольтаж ЭКГ
5. Центральная или периферическая нейропатия, карпальный туннельный синдром

При наличии  $\geq 2$  из этих критериев начинали диагностический поиск для исключения/подтверждения амилоидоза сердца (рис. 1) [32].



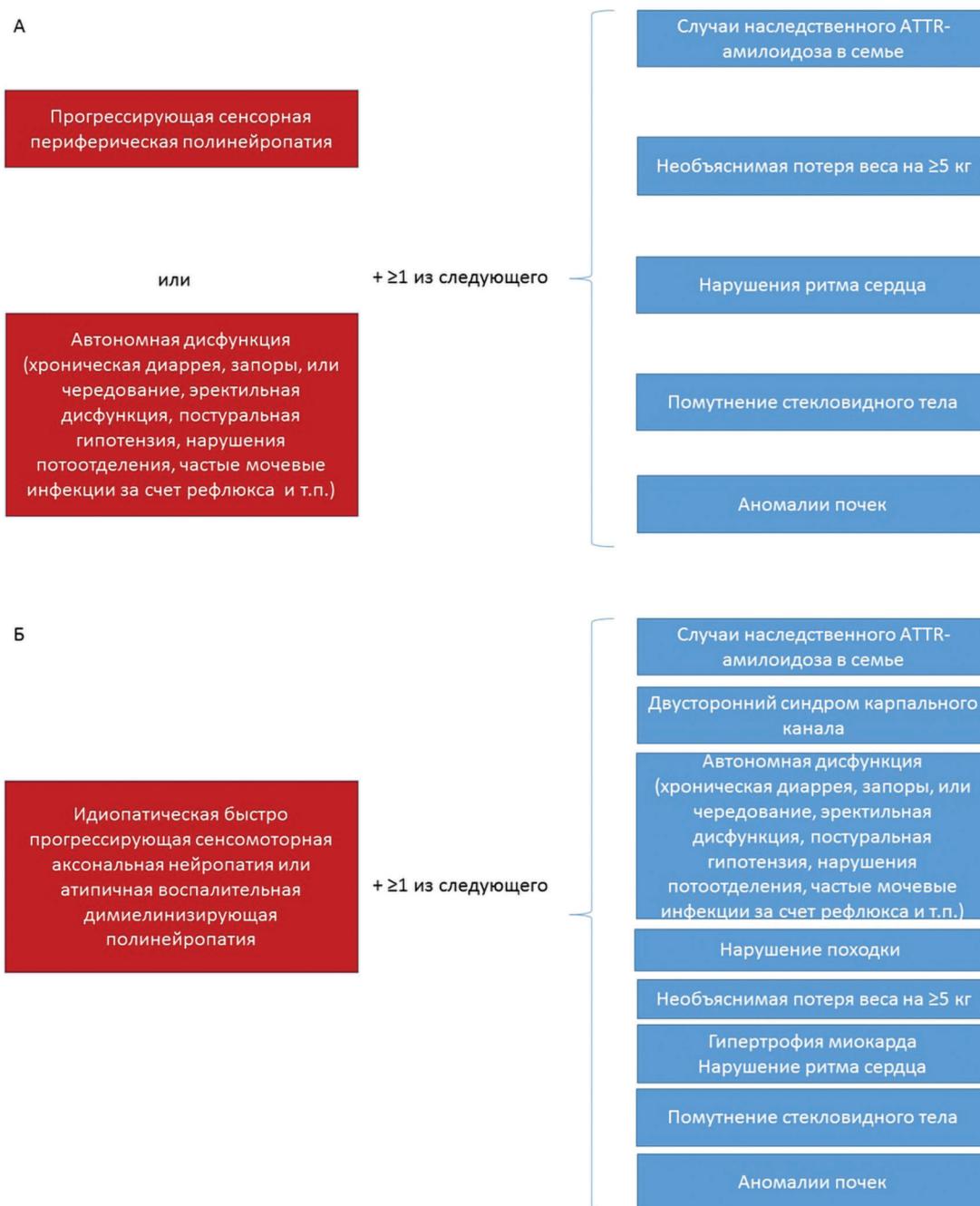
**Рисунок 1. Алгоритм диагностики амилоидоза сердца при ХСНсФВ**

ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; ЭМБ АС: эндомиокардиальная биопсия на амилоидоз сердца; <sup>99m</sup>Tc-PYP- <sup>99m</sup>technetium pyrophosphate [Fajardo J, Cummings A, Brown E, et al. (2019) Clinical pathway to screen for cardiac amyloidosis in heart failure with preserved ejection fraction. Amyloid 26:166–167. doi: 10.1080/13506129.2019.1583178]



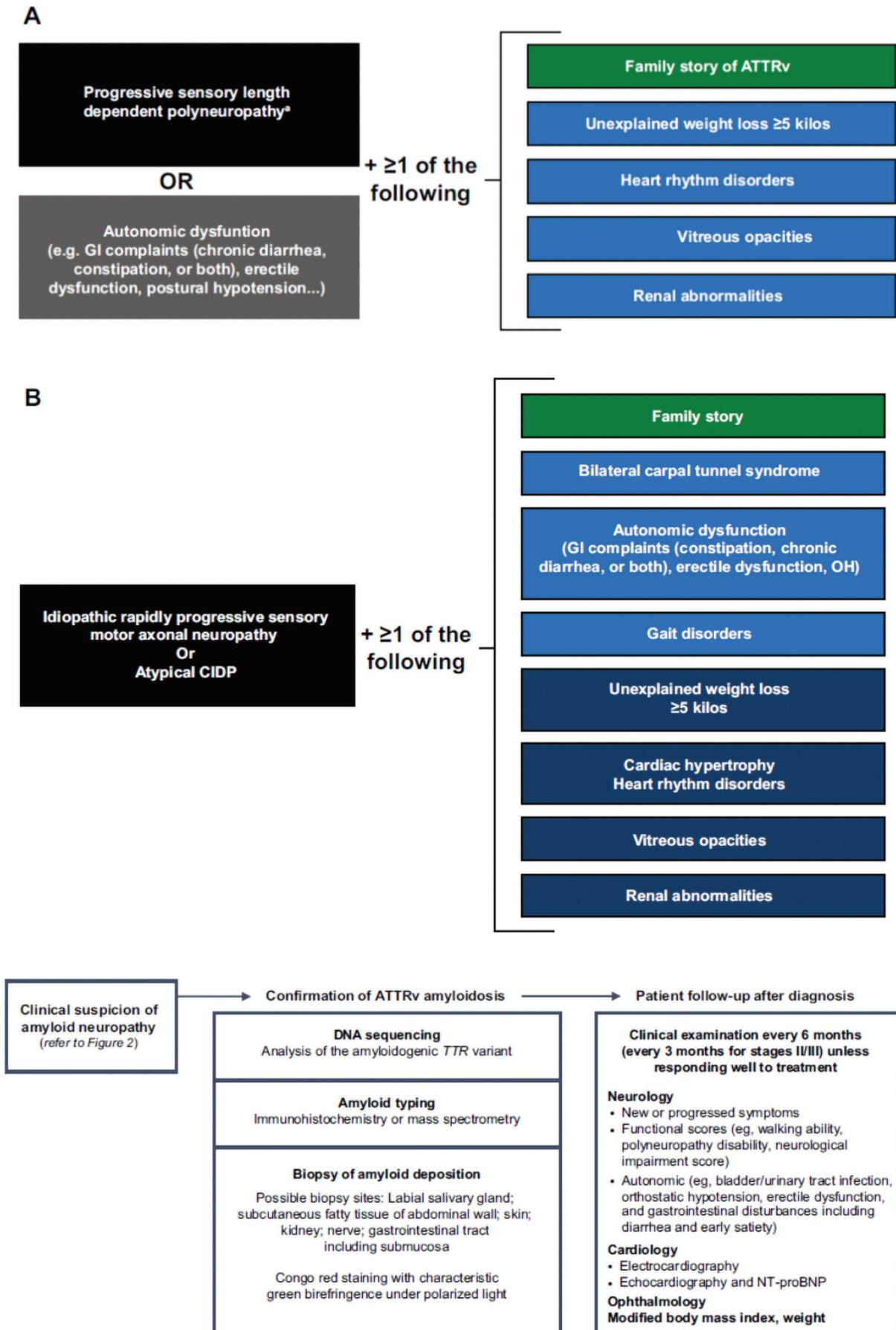
**Figure 1. Algorithm for the diagnosis of heart amyloidosis in CHFSPV**

CHFSPV — chronic heart failure with preserved ejection fraction; CA EMB: endomyocardial biopsy for cardiac amyloidosis; 99mTc-PYP- <sup>99m</sup>technetium pyrophosphate [Fajardo J, Cummings A, Brown E, et al. (2019) Clinical pathway to screen for cardiac amyloidosis in heart failure with preserved ejection fraction. Amyloid 26:166–167. doi: 10.1080/13506129.2019.1583178]



| Клиническое подозрение амилоидной нейропатии | Подтверждение наследственного АТТР-амилоидоза  | Наблюдение после постановки диагноза   |
|--|--|--|
|  | Генетическое тестирование<br>Биопсия с окраской Конго красным и поляризационной микроскопией (слюнные железы, подкожная жировая клетчатка передней брюшной стенки, кожа, почки, нервы, ЖКТ, в т.ч. Подслизистый слой)<br>Типирование амилоида: иммуногистохимия или масс-спектрометрия | Клиническое обследование не реже, чем 1 раз в 6 месяцев:<br>неврологом<br>Кардиологом<br>Офтальмологом<br>Индекс массы тела, вес |

**Рисунок 2.** Клиническое подозрение на наследственный АТТР-амилоидоз с периферической полинейропатией  
 А — в эндемичных районах, Б — в не эндемичных районах. АТТРv — наследственный транстретиновый амилоидоз, СІDP — хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, GI — желудочно-кишечный тракт, ОН — ортостатическая гипотензия. Применимо, если у пациента нет диабета, злоупотребления алкоголем, дефицита витамина В12 [15, 33]



**Figure 2.** Suspicion index for diagnosis of ATTRv amyloidosis with PN

A — in endemic areas, B — in nonendemic areas. ATTRv hereditary transthyretin amyloid amyloidosis, CIDP chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, GI gastrointestinal, OH orthostatic hypotension. aNo diabetes, no alcohol abuse, vitamin B12 deficiency [15, 33]

Для своевременной диагностики АТТР-амилоидоза у больных с периферической полинейропатией целесообразно применение алгоритма, представленного на рисунке 2.

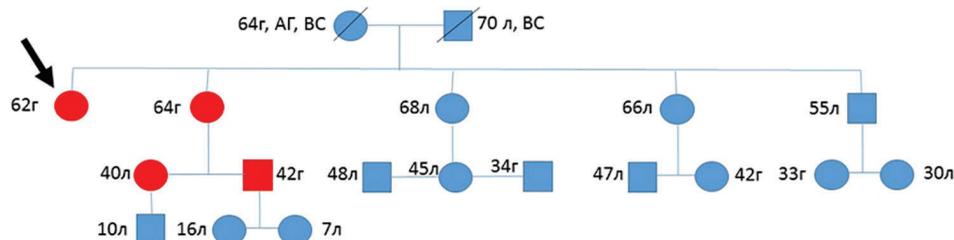
Средняя продолжительность жизни после появления клинической симптоматики при АТТР-амилоидозе составляет 6-12 лет, частой причиной смерти является поражение сердца. Ранее наследственный АТТР-амилоидоз считался неизлечимым заболеванием. В 1990-е годы для лечения АТТР-амилоидоза начала применяться разработана трансплантация печени, позднее в клиническую практику вошли стабилизаторы тетрамеров транстиретина (дифлунизал, тафамидис), недавно стали исследоваться препараты, влияющие на мРНК (патизиран, иносертен). В связи с этим ранняя диагностика и своевременное начало терапии становятся при АТТР-амилоидозе крайне актуальными.

Приводим описание больного с наследственным АТТР-амилоидозом, который дебютировал в виде периферической полинейропатии с развитием последующего бессимптомного поражения сердца.

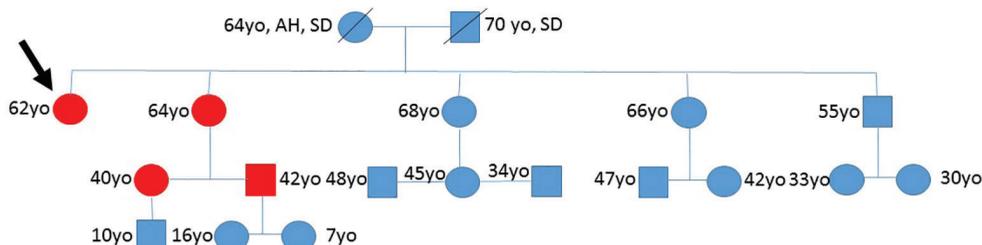
Пациентку Н., жительницу Пермского края, с 58 лет начали беспокоить парестезии и в течение 2 лет нарастала слабость в дистальных отделах нижних конечностей, затрудняющая ходьбу. Из перенесенных заболеваний отмечены только детские инфекции. Артериальную гипертонию, сахарный диабет, острые нарушения мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда в анамнезе, курение, злоупотребление алкоголем, аллергические реакции в анамнезе отрицала. Признаков автономной дисфункции выявлено не было. Рост 168 см,

вес 90 кг, стабильный на протяжении последних 5 лет. Первоначально симптомы рассматривались как проявление дегенеративного стеноза поясничного отдела позвоночника, выполнена декомпрессионная ламинэктомия. В связи с сохранением после оперативного лечения симптоматики, направлена в Краевой неврологический центр. В неврологическом статусе присутствовали признаки нижнего периферического, преимущественно дистального парапареза (нарушение походки по типу «степпаж» — от фр. *steppage* — бег рысью, перонеальная, петушиная походка, атрофические изменения, снижение тонуса и мышечной силы до 4 баллов в проксимальной и до 3 баллов в дистальной мускулатуре нижних конечностей), чувствительные нарушения по полиневральному типу (симметричная поверхностная и глубокая гипестезия в дистальных отделах нижних конечностей, угнетение глубоких рефлексов, выраженный атактический синдром с сенситивным компонентом). На основании клинических данных и результатов электронейромиографического обследования, установлен диагноз аксональной сенсомоторной полиневропатии.

Для исключения амилоидной этиологии полиневропатии было проведено генетическое исследование пациентке, а затем ее родственникам. При генетическом тестировании у пациентки, ее старшей сестры, сына и дочери по методу секвенирования по Сэнгеру в исследуемом образце дезоксирибонуклеиновой кислоты был выявлен вариант нуклеотидной последовательности в четвертом экзоне гена транстиретина (*Chr18: 29178562, rs148538950, NM\_000371.3:c.G368A:p.Arg123His*) в гетерозиготном состоянии (рис. 3).



**Рисунок 3.** Родословная пациентки. Кружком обозначены женщины, квадратом — мужчины. Красным цветом показаны члены семьи с выявленной мутацией, голубым — необследованные (обследование запланировано). Цифрами указан возраст. АГ — артериальная гипертония в анамнезе, ВС — внезапная смерть



**Figure 3.** Pedigree of the patient. Women are indicated by a circle, men by a square. Family members with an identified mutation are shown in red, and unexamined family members are shown in blue (examination is planned). The numbers indicate the age. AH — a history of arterial hypertension, SD — sudden death, yo — years old

**Результаты гистологического исследования:** В биоптатах из разных отделов желудочно-кишечного тракта, при окраске Конго красным и исследовании в поляризованном свете, депозитов амилоида не выявлено. В биоптатах подкожной жировой клетчатки живота при окраске Конго красным и исследовании в поляризованном свете, выявлены микродепозиты амилоида, степень CR 1+.

На ЭКГ (рис. 4) ритм синусовый, частота сердечных сокращений (ЧСС) 68 ударов в мин., нормальное направление электрической оси сердца и нормальный вольтаж комплекса QRS (выше 5 мм в отведениях от конечностей и выше 10 мм в прекардиальных),

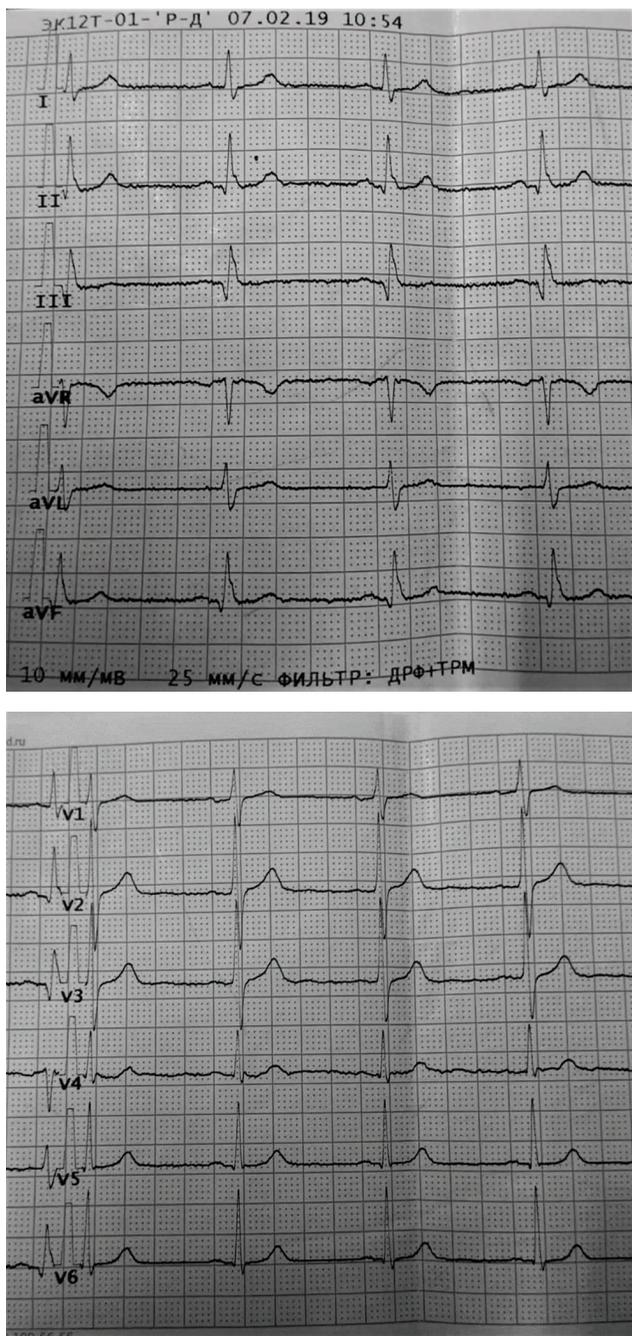


Рисунок 4. Электрокардиограмма пациентки  
Figure 4. Patient's Electrocardiogram

патологический зубец q в III отведении продолжительностью 40 мс, амплитудой 0,3 мВ = ½ R.

При Холтеровском мониторинге ЭКГ регистрировался синусовый ритм с частотой; средняя ЧСС 79 уд/мин в течение дня, 67 уд/мин ночью и 75 уд/мин за весь период регистрации, максимальная ЧСС 145 уд/мин, минимальная 51 уд/мин; 8 желудочковых экстрасистол, 10 наджелудочковых экстрасистол, в том числе 3 по типу бигеминии, 1 парная, 1 пробежка наджелудочковой тахикардии из 3 комплексов. Паузы не зарегистрированы. За время мониторинга зарегистрированы безболевые эпизоды горизонтальной и косонисходящей депрессии сегмента ST до -0,12 мВ продолжительностью 78 сек в дневные часы.

При суточном мониторинге артериального давления (АД) среднее систолическое АД 115 и 112 мм рт.ст., среднее диастолическое АД 75 и 73 мм рт.ст. в дневные и ночные часы соответственно, степень ночного снижения систолического АД — 2%, диастолического АД — 3% (нондиппер).

В общем анализе крови концентрация гемоглобина 127 г/л, количество эритроцитов  $4,45 \times 10^{12}/л$ , тромбоцитов  $303 \times 10^9/л$ , лейкоцитов  $6,7 \times 10^9/л$ , скорость оседания эритроцитов 12 мм/час.

В биохимическом анализе крови аспартатаминотрансфераза — 21 МЕ/л (5~34), аланинаминотрансфераза — 16 МЕ/л (0~32), креатинфосфокиназа общая — 138 МЕ/л (21~215), ее МВ фракция — 14,30 МЕ/л (0,00~25,00), лактатдегидрогеназа общая — 613 МЕ/л (225~450), гаммаглутамилтранспептидаза — 20 МЕ/л (9~39), щелочная фосфатаза — 148 МЕ/л (64~306), альфа-амилаза — 76 МЕ/л (0~220), общий белок — 67 г/л (65~85), альбумин — 42 г/л (35~55), альбумин — 61,34% (54,40~69,66), альфа 1-глобулин — 3,20% (2,63~5,03), альфа 2-глобулин — 6,44% (4,87~10,48), бета 1-глобулин — 7,08% (5,35~9,19), бета 2-глобулин — 6,37% (2,38~7,11), гамма-глобулин — 15,57% (9,69~18,90), мочевая кислота — 332 ммоль/л (184~464), мочевина — 4,80 ммоль/л (2,50~8,33), креатинин — 58 мкмоль/л (53~88), железо — 21,5 мкмоль/л (9,0~30,4), ОЖСС — 51,5 мкмоль/л (44,7~80,6), натрий — 141,0 ммоль/л (130,5~156,6), калий — 4,30 ммоль/л (3,44~5,30), кальций — 2,04 ммоль/л (1,90~2,75), хлориды — 107 ммоль/л (95~110), фосфор — 1,20 ммоль/л (0,78~1,65), билирубин общий — 9,0 мкмоль/л (1,7~20,5), билирубин прямой — 2,00 мкмоль/л (0,86~5,00), с-реактивный белок — 0,9 мг/л (0,1~7,0), д-димер — 152,0 нг/мл (64,0~550,0), фибриноген — 2,26 г/л (1,80~3,50), протромбин по Квику — 103,50% (70,00~130,00), международное нормализованное отношение — 0,980 (0,850~1,150), тромбиновое время-20,8 сек (14,0~21,0), активированное частичное тромбопластиновое время — 31,20 сек (26,00~36,00).

Расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ, СКД-EPI) составила 96,2 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

В общем анализе мочи патологии не выявлено.

При ультразвуковом исследовании брюшной полости и забрюшинного пространства выявлены диффузные изменения увеличенной печени

(краниокаудальный размер левой доли 120 мм, ее толщина — 74 мм, вертикальный косой размер правой доли — 172 мм, ее толщина — 130 мм), поджелудочной железы, конкременты (до 6 мм) желчного пузыря; размеры селезенки не увеличены 96×40 мм; диффузные изменения паренхимы обеих почек, киста почечного синуса левой почки; гипоехогенное (8×5 мм) образование правой нижней паращитовидной железы; диффузные изменения щитовидной железы; увеличенные лимфатические узлы шейные с обеих сторон до 13 мм, пониженной эхогенности, с толщиной коркового слоя 1 мм без признаков гиперваскуляризации при цветовом доплеровском картировании.

Несмотря на то, что у пациента не было в анамнезе артериальной гипертензии, причин для перегрузки камер сердца объемом и/или давлением, при **эхокардиографии** выявлена концентрическая гипертрофия левого желудочка с толщиной межжелудочковой перегородки 13,8 мм, задней стенки 13,8 мм, сохраненной фракцией выброса (55%), дилатацией левого предсердия (35 мл/м<sup>2</sup>), легочной гипертензией (систолическое давление в легочной артерии 38 мм рт. ст.) и диастолической дисфункцией типа 1 (в трансмитральном потоке E/A = 0,76), митральная регургитация II-ой степени, трикуспидальная регургитация II-ой степени, легочная регургитация I-ой степени.

Пациентке назначена специфическая антиамилоидная терапия тафамидисом.

## Обсуждение

В данном клиническом случае заболевание дебютировало с неврологической симптоматики. Диагноз был заподозрен клинически, подтвержден при молекулярно-генетическом анализе гена транстиретины, который выявил мутацию *c.G368A:p. Arg123His* и при исследовании на амилоид биоптатов подкожной жировой клетчатки живота. Аналогичная мутация выявлена у сестры и двух племянников пациентки. Это показывает аутосомно-доминантный тип наследования. Отец и мать пациентки умерли в 70 и 64 года соответственно. В связи с проживанием в сельской местности одного из регионов РФ прижизненного обследования родителей не проводилось, точных данных аутопсии о заболеваниях и причинах смерти нет. Целесообразно проведение обследования еще двух сестер и брата пациентки для своевременной диагностики возможного амилоидоза и начала лечения.

Амилоидоз сердца необходимо диагностировать как при выявлении амилоидной инфильтрации при эндомикардиальной биопсии, так и при утолщении стенки левого желудочка >12 мм в отсутствии артериальной гипертензии или других причин для развития гипертрофии левого желудочка при выявлении амилоида внесердечной локализации [2]. При кардиологическом обследовании у описываемой пациентки выявлено утолщение стенки миокарда ЛЖ, единичные желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы, в том числе по типу бигеминии, парные, пробежка

наджелудочковой тахикардии, безболевыми эпизодами депрессии сегмента ST. К сожалению, магнитно-резонансной томографии сердца и DPD-сцинтиграфия не проводились по техническим причинам. Целесообразно проведение этих процедур в последующем с оценкой динамики показателей на фоне проводимой терапии. Для этого необходимо широкое внедрение данных методов обследования повсеместно на территории Российской Федерации и включение этих методов в программы государственных гарантий для пациентов с амилоидозом. Тем не менее даже имеющихся данных достаточно для диагностики амилоидоза сердца у представленной пациентки.

Наследственный АТТР-амилоидоз — одна из самых серьезных наследственных полинейропатий с началом во взрослом возрасте и прогрессирующим течением. В эндемичных районах диагноз ставится обычно в течение 3-4 лет. У нашей пациентки с момента дебюта клинических проявлений до постановки диагноза прошло около 2 лет.

Выявленная мутация *c.G368A:p. Arg123His* встречается крайне редко. В регистре TNAOS больных с АТТР-амилоидозом пациентов с такой мутацией не было [6, 14, 33]. Данная мутация была выявлена у 1 из 298 пациентов с утолщением миокарда ЛЖ во Франции, однако у него не было доказательств отложения амилоида в биоптатах слюнных желез, нервов и почек и при сцинтиграфии и он отказался от эндомикардиальной биопсии [28]. Это было первым описанием выявленной у описанной нами пациентки мутации (<http://amyloidosismutations.com>). До этого была описана другая амилоидогенная мутация в данном положении транстиретины *c.Arg123Ser* [34].

## Заключение

Представлен случай транстиретиновой семейной амилоидной полинейропатии и амилоидоза сердца, ассоциированного с редкой мутацией *c.G368A:p. Arg123His*. Для своевременной диагностики и адекватной терапии данного заболевания необходима своего рода «амилоидонастороженность» клиницистов. Внедрение современных подходов к диагностике и терапии амилоидоза позволят улучшить качество и увеличить продолжительность жизни пациентов с этой патологией.

### Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией  
**Резник Е.В.** (ORCID <http://orcid.org/0000-0001-7479-418X>): описание клинического случая, обзор литературы, идея, организация работы

**Нгун Т.Л.** (ORCID <http://orcid.org/0000-0002-8856-4542>): подготовка материалов для описание клинического случая, обзор литературы, идея, организация работы

**Борисовская С.В.** (ORCID <https://orcid.org/0000-0007-9365-1472>): ведение больной, предоставление материалов обследований

**Брылев Л.В.** (ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2314-6523>): ведение больной, предоставление материалов обследований, описание неврологического статуса

**Желнин А.В.** (ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1436-6145>): ведение больной, предоставление материалов обследований, описание неврологического статуса

**Сексаяв Н.Е.** (ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5088-2855>): ведение больной, предоставление материалов обследований, описание неврологического статуса

### Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

**Reznik E.V.** (ORCID <http://orcid.org/0000-0001-7479-418X>): case description, literature review, idea, work organization

**Nguyen T.L.** (ORCID <http://orcid.org/0000-0002-8856-4542>): case description, literature review

**Borisovskaya S.V.** (ORCID <https://orcid.org/0000-0007-9365-1472>): patient management, provision of examination materials

**Brilev L.V.** (ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2314-6523>): patient management, provision of examination materials, neurological part of case description

**Zhelnin A.V.** (ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1436-6145>): patient management, provision of examination materials, neurological part of case description

**Seksyayev N.E.** (ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5088-2855>): patient management, provision of examination materials, neurological part of case description

### Список литературы / References:

- Hassan W, Al-Sergani H, Mourad W, Tabbaa R. Amyloid heart disease. *New frontiers and insights in pathophysiology, diagnosis, and management.* *Texas Heart Institute journal.* 2005; 32(2): 178-84. PubMed PMID: 16107109; PubMed Central PMCID: PMC1163465.
- Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Степанова Е.А. и др. Амилоидоз сердца: взгляд терапевта и кардиолога. *Архивъ внутренней медицины.* 2020; 10(6): 430-457. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457>  
Reznik E.V., Nguyen T.L., Stepanova E.A. et al. Cardiac Amyloidosis: Internist and Cardiologist Insight. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2020; 10(6): 430-457. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457> [in Russian].
- Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клин фармакол тер.* 2020; 29(1): 13-24  
Lysenko (Kozlovskaya) L.V., Rameev V.V., Moiseev S.V., et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Therapy* 2020; 29(1): 13-24. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24 [in Russian]
- Benson M.D., Buxbaum J.N., Eisenberg D.S. et al. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis.* 2020; 27(4): 217-22. doi: 10.1080/13506129.2020.1835263. PubMed PMID: 33100054.
- Yamamoto H., Yokochi T. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC heart failure.* 2019; 6(6): 1128-39. doi: 10.1002/ehf2.12518. PubMed PMID: 31553132; PubMed Central PMCID: PMC6989279.
- Sekijima Y., Mundayat R., Ishii T. et al. The current status of the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS) in Japan. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis.* 2019; 26(sup1): 61-2. doi: 10.1080/13506129.2019.1583182. PubMed PMID: 31343365.
- Maurer M.S., Bokhari S., Damy T. et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail.* 2019; 12(9): e006075. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075. PubMed PMID: 31480867; PubMed Central PMCID: PMC6736650.
- Johnson S.M., Connelly S., Fearn C. et al. The transthyretin amyloidoses: from delineating the molecular mechanism of aggregation linked to pathology to a regulatory-agency-approved drug. *Journal of molecular biology.* 2012; 421(2-3): 185-203. doi: 10.1016/j.jmb.2011.12.060. PubMed PMID: 22244854; PubMed Central PMCID: PMC3350832.
- Seferovic P.M., Ponikowski P., Anker S.D. 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. doi: 10.1002/ejhf.1531. PubMed PMID: 31129923.
- Гудкова А.Я., Семернин Е.Н., Полякова А.А. и др. СПЕКТР МУТАЦИЙ В ГЕНЕ ТРАНСТИРЕТИНА В КОГОРТЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. *Трансляционная медицина.* 2016; 3(1): 34-38. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2016-3-1-34-38>  
Gudkova A.Y., Semernin E.N., Polyakova A.A. et al. THE SPECTRUM OF MUTATIONS OF THE TRANSTHYRETIN GENE IN A COHORT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE. *Translational Medicine.* 2016;3(1):34-38. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2016-3-1-34-38> [in Russian]
- Nakase T., Yamashita T., Matsuo Y. et al. Hereditary ATTR Amyloidosis with Cardiomyopathy Caused by the Novel Variant Transthyretin Y114S (p.Y114S). *Internal medicine.* 2019; 58(18): 2695-8. doi: 10.2169/internalmedicine.2456-18. PubMed PMID: 31178489; PubMed Central PMCID: PMC6794161.
- Ando Y., Coelho T., Berk J.L. et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet journal of rare diseases.* 2013; 8: 31. doi: 10.1186/1750-1172-8-31. PubMed PMID: 23425518; PubMed Central PMCID: PMC3584981.
- Rapezzi C., Quarta C.C., Obici L. et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J.* 2013; 34(7): 520-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehs123. PubMed PMID: 22745357.

14. Damy T., Kristen A.V., Suhr O.B. et al. Transthyretin cardiac amyloidosis in continental Western Europe: an insight through the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Eur Heart J*. 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz173. PubMed PMID: 30938420.
15. Coelho T., Maurer M.S., Suhr O.B. THAOS — The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Current medical research and opinion*. 2013; 29(1): 63-76. doi: 10.1185/03007995.2012.754348. PubMed PMID: 23193944.
16. Adams D., Ando Y., Beirao J.M. et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *Journal of neurology*. 2020. doi: 10.1007/s00415-019-09688-0. PubMed PMID: 31907599.
17. Gertz M.A. Hereditary ATTR amyloidosis: burden of illness and diagnostic challenges. *The American journal of managed care*. 2017; 23(7 Suppl): S107-S12. PubMed PMID: 28978215.
18. Fontana M., Banyersad S.M., Treibel T.A. et al. Differential Myocyte Responses in Patients with Cardiac Transthyretin Amyloidosis and Light-Chain Amyloidosis: A Cardiac MR Imaging Study. *Radiology*. 2015; 277(2): 388-97. doi: 10.1148/radiol.2015141744. PubMed PMID: 25997029.
19. Резник Е.В., Степанова Е.А., Нгуен Т. и др. Ретроспективный анализ поражения сердечно-сосудистой системы у больных системным амилоидозом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021; 20(1): 2496. Reznik E.V., Stepanova E.A., Nguyen T. et al. Retrospective analysis of cardiovascular involvement in patients with systemic amyloidosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021; 20(1): 2496. [in Russian].
20. Kristen A.V., Schnabel P.A., Winter B. et al. High prevalence of amyloid in 150 surgically removed heart valves—a comparison of histological and clinical data reveals a correlation to atheroinflammatory conditions. *Cardiovasc Pathol*. 2010; 19(4): 228-35. doi: 10.1016/j.carpath.2009.04.005. PubMed PMID: 19502085.
21. Karafiatova L., Pika T. Amyloid cardiomyopathy. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*. 2017; 161(2): 117-27. doi: 10.5507/bp.2017.001. PubMed PMID: 28145535.
22. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Эхокардиография в практике кардиолога. *Москва: Практика*. 2013; 212 с. Reznik E.V., Gendlin G.E., Storozhakov G.I. (2013) Echocardiography in the practice of a cardiologist. 2013; 212 p. [in Russian].
23. Carroll J.D., Gaasch W.H., McAdam K.P. Amyloid cardiomyopathy: characterization by a distinctive voltage/mass relation. *Am J Cardiol*. 1982; 49(1): 9-13. doi: 10.1016/0002-9149(82)90270-3. PubMed PMID: 6459025.
24. Park G.Y., Jamerlan A., Shim K.H., An S.S. Diagnostic and Treatment Approaches Involving Transthyretin in Amyloidogenic Diseases. *International journal of molecular sciences*. 2019; 20(12). doi: 10.3390/ijms20122982. PubMed PMID: 31216785; PubMed Central PMCID: PMC6628571.
25. Caobelli F., Braun M., Haaf P. et al. Quantitative (99m) Tc-DPD SPECT/CT in patients with suspected ATTR cardiac amyloidosis: Feasibility and correlation with visual scores. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2020; 27(5): 1456-63. doi: 10.1007/s12350-019-01893-8. PubMed PMID: 31538322.
26. Gopal D.M., Ruberg F.L., Siddiqi O.K. Impact of Genetic Testing in Transthyretin (ATTR) Cardiac Amyloidosis. *Curr Heart Fail Rep*. 2019; 16(5): 180-8. doi: 10.1007/s11897-019-00436-z. PubMed PMID: 31520266.
27. Gonzalez-Lopez 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): 2585-94. doi: 10.1093/eurheartj/ehv338. PubMed PMID: 26224076.
28. Damy T., Costes B., Hagege A.A. 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): 1826-34. doi: 10.1093/eurheartj/ehv583. PubMed PMID: 26537620.
29. Scully P.R., Treibel T.A., Fontana M. et al. Prevalence of Cardiac Amyloidosis in Patients Referred for Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(4): 463-4. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.037. PubMed PMID: 29389364; PubMed Central PMCID: PMC5780297.
30. Castano A., Narotsky D.L., 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehx350. PubMed PMID: 29019612; PubMed Central PMCID: PMC5837725.
31. Treibel T.A., Fontana M., Gilbertson J.A. et al. Occult Transthyretin Cardiac Amyloid in Severe Calcific Aortic Stenosis: Prevalence and Prognosis in Patients Undergoing Surgical Aortic Valve Replacement. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2016 Aug; 9(8): e005066. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005066. PubMed PMID: 27511979.
32. Fajardo J., Cummings A., Brown E. et al. Clinical pathway to screen for cardiac amyloidosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*. 2019; 26(sup1): 166-7. doi: 10.1080/13506129.2019.1583178. PubMed PMID: 31343333.
33. Maurer M.S., 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. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.596. PubMed PMID: 27386769; PubMed Central PMCID: PMC4940135.
34. Connors L.H., Lim A., Prokava T. et al. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*. 2003; 10(3): 160-84. doi: 10.3109/13506120308998998. PubMed PMID: 14640030.
35. Conceicao I., Gonzalez-Duarte A., Obici L. et al. "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Journal of the peripheral nervous system : JPNS*. 2016; 21(1): 5-9. doi: 10.1111/jns.12153. PubMed PMID: 26663427; PubMed Central PMCID: PMC4788142.