# Hjärtamyloidos – förbättrad diagnostik och nya behandlingsmöjligheter

Tom Pettersson

Inlagring av amyloid i hjärtmuskeln orsakar en restriktiv kardiomyopati som yttrar sig i hjärtsvikt, ledningsstörningar och arytmier. De huvudsakliga hjärtamyloidoserna är AL-amyloidos, där amyloidproteinet utgörs av immunglobulinernas lätta kappa- eller lambdakedja, och ATTR-amyloidos, där amyloidproteinet antingen är muterat (ATTRv-amyloidos) eller normalt transtyretin (ATTR-vildtyp, ATTRwt). Hjärtamyloidos har länge betraktats som en sällsynt sjukdom som har dålig prognos och där egentliga behandlingsmöjligheter saknas. I synnerhet ATTRwt-amyloidos i hjärtat har varit kraftigt underdiagnostiserad. Tack vare ökad användning av ekokardiografi misstänkts hjärtamyloidos numera ofta redan i ett tidigt skede av sjukdomen. Med magnetkameraundersökning och skintigrafi med teknetiummärkt pyrofosfat av hjärtat kan man med stor sannolikhet skilja AL-amyloidos och ATTR-amyloidos från varandra.

Under de senaste åren har ansenliga framsteg gjorts i behandlingen av hjärtamyloidos. Vid AL-amyloidos används, beroende på patientens riskprofil, antingen kombinationsbehandling med cytostatika eller intensiv cytostatikabehandling följd av stamcellstransplantation. Numera ingår i kombinationsbehandlingen ofta också den monoklonala antikroppen daratumumab. Vid ATTR-amyloidos har stabilisering av transtyretinmolekylen med läkemedlet tafamidis gett lovande resultat. Hämning av transtyretinproduktionen med patirisan, en liten ribonukleinsyra, eller inotersen, en antisensoligonukleotid, representerar den senaste utvecklingen av läkemedel uttryckligen avsedda för ATTR-amyloidos. I alla sammanhang är optimal läkemedelsbehandling av hjärtsymtomen av största vikt för att den kausala behandlingen ska vara framgångsrik.

Amyloidoserna är en grupp proteininlagringssjukdomar, där specifika prekursorproteiner eller fragment av dem veckas patologiskt och i stället för en normal fysiologisk struktur antar en mera lineär så kallad betastruktur. De felveckade proteinerna aggregerar till oligomerer, som bildar svårlösliga fibriller som ansamlas extracellulärt i vävnaderna med organdysfunktion som följd (1). Infiltration av amyloid i hjärtat orsakar restriktiv kardiomyopati, som yttrar sig i hjärtsvikt, ledningsstörningar och arytmier (2–7).

**SKRIBENTEN**

**Tom Pettersson**
Med.o.kir.dr, professor h.c.
Specialist i inre medicin och reumatologi
Huvudredaktör för Finska Läkaresällskapets Handlingar

Man känner till närmare 40 proteiner som kan aggregera till amyloid och orsaka antingen systemisk eller lokaliserad amyloidos hos människan (8). Av dessa så kallade prekursorproteiner står två, immunglobulinernas lätta kappa- eller lambda-kedja (AL-amyloidos) och transtyretin (ATTR-amyloidos), för de allra flesta fallen av hjärtamyloidos (2–4). Av ATTR-amyloidos finns två typer, ärftlig ATTR-amyloidos (ATTR-variant, ATTRv) och förvärvad ATTR-amyloidos (ATTR-vildtyp, ATTRwt) (2–4). Hjärtamyloidos kan också påträffas vid ärftlig gelsolinamyloidos (AGel-amyloidos), som hör till det så kallade finländska sjukdomsarvet, och vid några andra ovanliga ärftliga former av amyloidos (9). Vid en av de vanligaste formerna av systemisk amyloidos, reaktiv AA-amyloidos, där prekursorproteinet är akutfasreaktanten serum amyloid A, ses endast sällan kliniskt manifest hjärtamyloidos.

Hjärtamyloidos har ansetts vara en sällsynt sjukdom där prognosen är dålig och egentliga

behandlingsmöjligheter saknas. Detta har sannolikt bidragit till att tillståndet länge har underdiagnostiserats. Numera kan man med modern bilddiagnostik i många fall komma sjukdomen på spåren redan i ett relativt tidigt skede. Tack vare tidig diagnos och nya behandlingsmöjligheter för både AL- och ATTR-amyloidos har prognosen för en stor del av patienterna kunnat förbättras i betydande mån.

## Epidemiologi

De systemiska amyloidoserna är relativt ovanliga sjukdomar. Den årliga incidensen för AL-amyloidos varierar mellan 8 och 41 per 1 miljon invånare och prevalensen mellan 10 och 14 per 1 miljon personår (10). Sjukdomen förekommer både i isolerad form och tillsammans med andra plasmacellssjukdomar, oftast multipelt myelom, men också tillsammans med Waldenströms makroglobulinemi, lymfom och kronisk lymfatisk leukemi. AL-amyloidos påträffas huvudsakligen hos personer över 40 år och är två gånger vanligare hos män än hos kvinnor. Av alla patienter med AL-amyloidos har 50–75 procent amyloidinlagringar i hjärtat, och hjärtamyloidos är den vanligaste dödsorsaken vid AL-amyloidos (2–4).

Om förekomsten av ATTR-amyloidos finns inga exakta uppgifter. ATTRv-amyloidos förekommer i hela världen men i synnerhet i Sverige, Portugal och Japan. I Sverige är den känd under namnet Skelleftesjukan (11). I transtyretingenen har man identifierat fler än 100 olika punktmutationer. Av dem är V30M, där metionin har ersatt valin i position 30 i transtyretinmolekylen, den vanligaste och också den som orsakar Skelleftesjukan. ATTRv-amyloidos bryter i allmänhet ut efter 20-årsåldern. Skelleftesjukan ger oftast symtom först i medelåldern även om sjukdomen kan debutera tidigare. ATTRv-amyloidos nedärvs autosomalt dominant med ofullständig penetrans. Av bärarna av V30M-mutationen insjuknar endast 5–10 procent. I Finland har ATTRv-amyloidos diagnostiserats endast hos ett fåtal personer.

ATTRwt-amyloidos är inte ovanlig hos äldre personer, och ses oftare hos män än hos kvinnor. En förhållandevis hög prevalens har rapporterats vid hjärtsvikt med bevarad ejektionsfraktion, vid aortaklaffsstenos (12) och som obduktionsfynd hos personer över 85 år (13). Tillståndet är sannolikt kraftigt underdiagnostiserat.

Hos patienter med AGel-amyloidos är hjärtmanifestationer ovanliga, men i synnerhet hos äldre patienter har man påträffat ledningsstörningar och en del av dem har krävt pacemakerbehandling (9).

## Klinisk bild

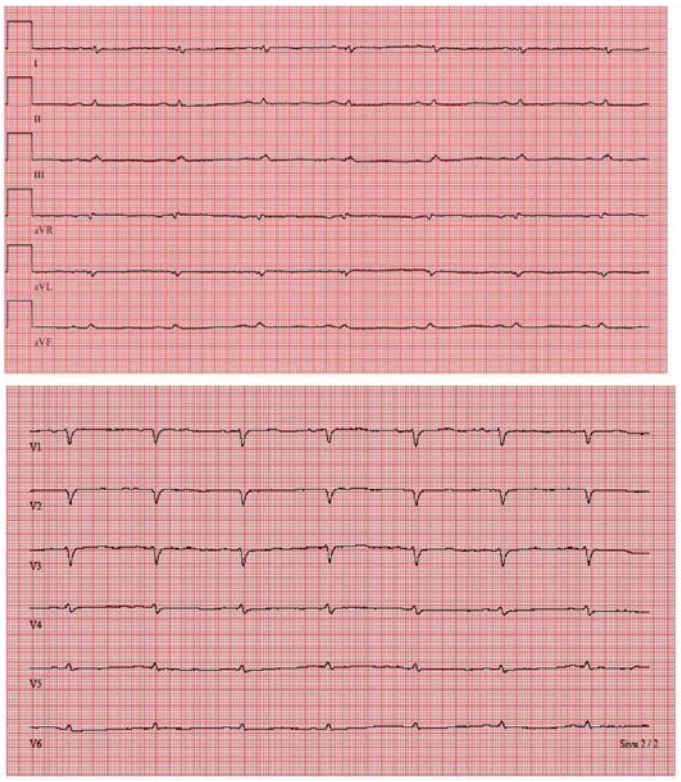
Symtomen vid hjärtamyloidos kommer ofta smygande över flera år, men snabbare vid AL-amyloidos än vid ATTR-amyloidos. Den typiska manifestationen är hjärtsvikt med bevarad ejektionsfraktion (2–4). Ansträngningsdyspné, trötthet, svaghet och en klinisk bild som vid högerkammarsvikt med underbensödem, förstorad lever, ascites och utspända halsvener är typiska debutsymtom. Det första symtomet kan också vara förmaksflimmer, skänkelblock eller atrioventrikulärt block. Ortostatisk hypotension är vanlig. Risken för intrakardiell trombbildning är förhöjd.

Både AL- och ATTR-amyloidos kan ge upphov till en mångfald av extrakardiella symtom. Vanliga manifestationer av AL-amyloidos är proteinuri, njursvikt, makroglossi, periorbital purpura, lever- och mjältförstoring, karpaltunnelsyndrom samt perifer och autonom neuropati (1). Vid ATTRv-amyloidos varierar de extrakardiella symtomen beroende på typen av mutation. De vanligaste manifestationerna är en symmetrisk, axonal, perifer sensorisk-motorisk neuropati, autonom neuropati, karpaltunnelsyndrom, glaskroppsgrumlingar och gastrointestinala symtom i form av omväxlande obstipation och diarré samt ofrivillig avmagring (1). Vanliga fynd vid ATTRwt-amyloidos är karpaltunnelsyndrom, spinalstenos och senruptur, vilka ofta föregår hjärtsymtomen med flera år (1).

Symtombilden vid AGel-amyloidos domineras av symtom från ögon, hud och nervsystem. Klassiska manifestationer är dystrofi av kornea och kranial neuropati (9,11).

## Patofysiologi

Hjärtamyloidos uppkommer när felveckade specifika prekursorproteiner bildar oligomerer och inlagras som fibriller extracellulärt i myokardiet (2–4). Amyloidogena kappa- och lambdakedjor produceras av monoklonala B-celler eller plasmaceller och kedjornas amyloidogenicitet beror på deras specifika aminosyrasekvens. Den cellklon som producerar de amyloidogena kappa- eller lambdakedjorna är ofta relativt liten. Transtyretin, ett transportprotein som huvudsakligen produceras




**Figur 1.** Typiskt EKG-fynd vid AL-amyloidos: låga amplituder och i avledningarna V1-V3 pseudoinfarktmönster i form av QS-komplex.

i levern, förekommer normalt i plasma som en homotetramer, där fyra identiska transtyretinmolekyler är bundna till varandra. Vid ATTRv-amyloidos orsakar aminosyrasubstitutioner i transtyretin konformationsförändringar och instabilitet i transtyretinmolekylen. Svagare interaktioner mellan subenheter i den tetrameriska strukturen orsakar splittring av tetrameren till dimerer och monomerer, som efter formförändringar bildar amyloidfibriller. Eftersom också icke-muterat transtyretin kan ge upphov till amyloidos, är inte mutation i transtyretingenen ett villkor för bildning av amyloidfibriller.

Inlagring av amyloid i hjärtmuskeln leder till biventrikulär väggförtjockning och styvhet, vilket är kännetecknande för restriktiv kardiomyopati (2–4). Infiltration av amyloid i förmaken bidrar sannolikt till den frekventa förekomsten av förmaksflimmer. Förmaksinfiltrationen kan också leda till elektromekanisk dissociation, vilket ökar risken för trombbildning i förmaken och tromboembolier också vid sinusrytm. Vid AL-amyloidos kan inlagring av amyloid i och kring de större eller mindre kranskärlens väggar vara en orsak till angina pectoris eller till och med hjärtinfarkt.

Vid AL-amyloidos kan hjärtsymtomen förutom av extracellulär interstitiell amyloidinfiltration också orsakas av direkta toxiska effekter av lätta kedjor. Amyloidogena fria lätta kedjor har rapporterats kunna ge upphov till lysosomal dysfunktion, vilket leder till produktion av reaktiva syreradikaler och slutligen celldöd. Lättkedjetoxicitet kan också orsaka blodkärlsförändringar, som yttrar sig i mikrovaskulär dysfunktion (2–4).

## Diagnostik

Den kliniska bilden vid hjärtamyloidos är ospecifik och sjukdomen är därför svårdiagnostiserad. Inte sällan ställs diagnosen i ett alltför sent skede. Tack vare utvecklingen av bilddiagnostiken, och speciellt den ökade användningen av ekokardiografi, har situationen förbättrats och numera väcks misstanken ofta redan i ett så tidigt skede att sjukdomen fortfarande är behandlingsbar.

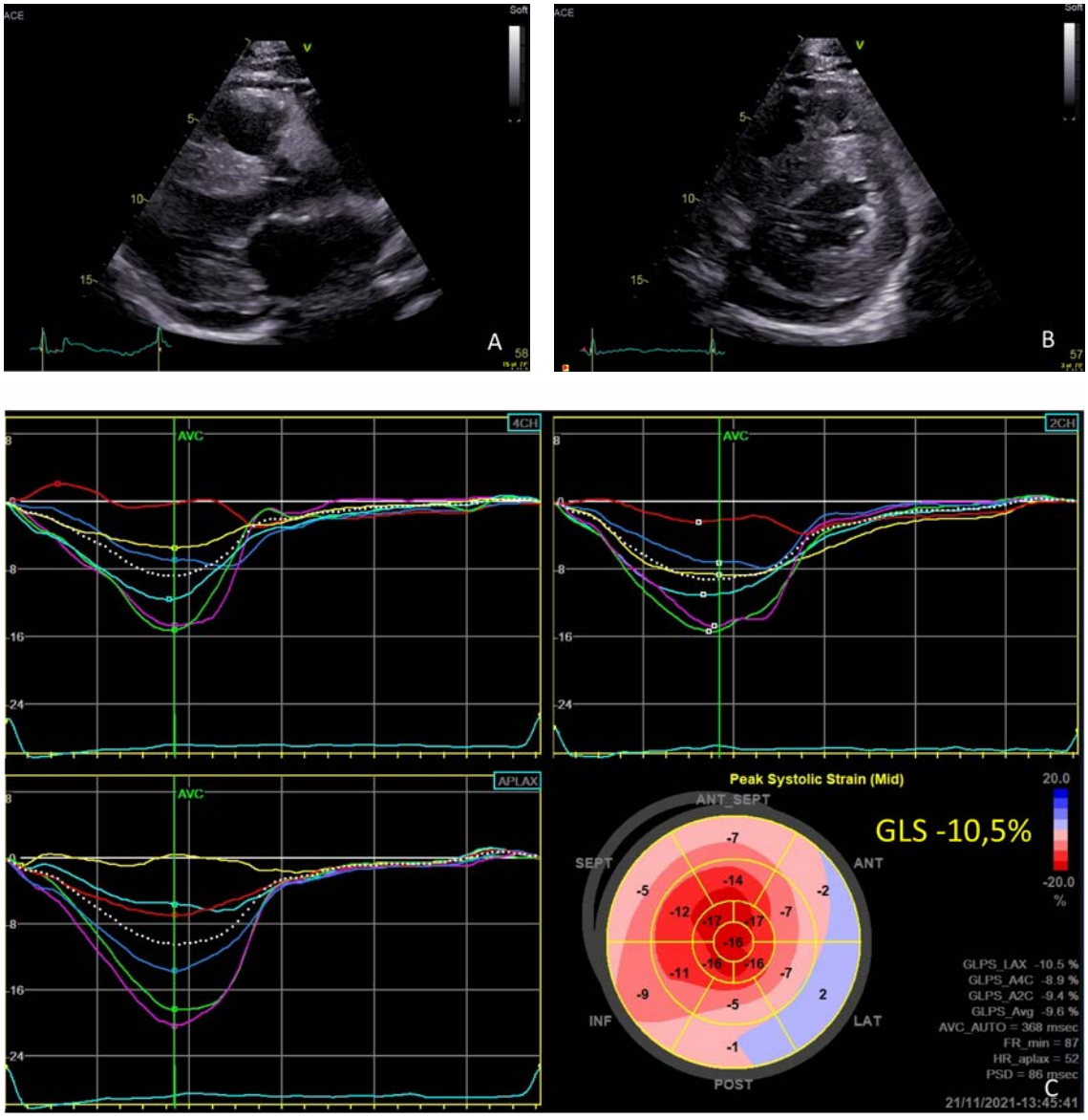
### *EKG*

Vid hjärtamyloidos kan ett flertal karakteristiska EKG-förändringar ses. Bland de mest typiska märks små QRS-amplituder (low

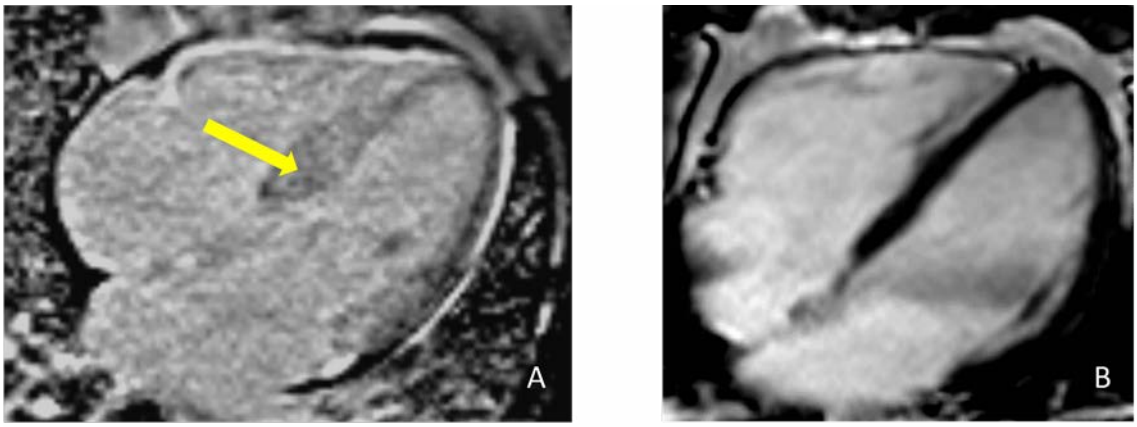
voltage-EKG) och patologiska Q-vågor i synnerhet anteroseptalt (pseudoinfarktmönster) (figur 1). Atrioventrikulärt block, skänkelblock och andra intraventrikulära ledningsstörningar är också vanliga. Low voltage är vanligare vid AL-amyloidos, där det ses hos 50 procent av patienterna, än vid ATTR-amyloidos, där det ses hos 30 procent (2).

*Ekokardiografi*

Det typiska fyndet vid ekokardiografi är en förtjockning av såväl vänster som höger kammarvägg och kammarseptum. Vänstra kammaren är inte förstorad utan vanligen mindre än normalt. Förmaken framträder ofta vidgade (figur 2). Ejektionsfraktionen är i allmänhet väl bevarad men på grund av den




**Figur 2.** 67-årig man med ATTRwt-amyloidos i hjärtat. Parasternal ekokardiografi (längdsnitt **(A)** och tvärsnitt **(B)**) visar patologisk vänsterkammarhypertrofi med avvikande granulär ekostruktur. Runt hjärtat ses perikardiumvätska (svart). I bild **(C)** ses en speckle tracking strain-bild av vänster kammare, där kammarens basala segment visualiseras ytterst och de apikala segmenten I mitten. Hjärtsegmentens strain-värden är färgkodade så att den rödaste färgen betyder god kontraktion och ljusare färger nedsatt kontraktion. GLS (global longitudinell strain), som är ett mått på hela vänstra kammarens kontraktion i längdriktning, är kraftigt nedsatt (referensvärde > 16 %). Ejektionsfraktionen var 47 %, d.v.s. endast lindrigt nedsatt. Bild: Minna Kylmälä.




**Figur 3.** 67-årig man med ATTRwt-amyloidos i hjärtat. Magnetkameraundersökning med kontrastmedel visar onormalt ljusa kammarväggar **(A)** jämfört med frisk hjärtmuskel **(B)**. Den förtjockade septum är utmärkt med en gul pil. Bild: Valtteri Uusitalo

lilla vänstra kammaren är hjärtats minutvolym reducerad. Systolisk dysfunktion är ett tecken på långt framskriden sjukdom (2–4).

Det är i synnerhet diskrepansen mellan låga QRS-amplituder på EKG och förtjockade kammarväggar vid ekokardiografi som ska väcka misstanke om hjärtamyloidos. Också vid fynd av förtjockade kammarväggar utan föregående hypertension kan möjligheten av bland annat hjärtamyloidos vara värd att beakta.

### *Magnetkameraundersökning*

Magnetkameraundersökning av hjärtat visar i allt väsentligt samma förändringar som ekokardiografi men ger en noggrannare bild av hjärtmuskelns struktur. Den extracellulära volymen är karakteristiskt ökad. Differentialdiagnostiskt har man nytta av skillnader i hur kontrastmedlet gadolinium uppladdas. Ett typiskt fynd vid AL-amyloidos är generell subendokardiell gadoliniumförstärkning medan ATTR-amyloidos oftare ger upphov till gadoliniumförstärkning transmuralt (14) (figur 3).

### *Skintigrafi*

Vid diagnostisering av hjärtamyloidos kan man ha användning av gammaskintigrafi med teknetium-99m-märkt bisfosfonat, en metod som används för avbildning av skelettet. Även om mekanismen är oklar, är ett kraftigare upptag av teknetium-99m i hjärtat än i skelettet ett fynd som med hög sensitivitet och specificitet talar för ATTR-amyloidos (15) (figur 4). Enligt rådande konsensus kan man med ett sådant skintigrafifynd i kombination med negativa test för monoklonalt protein ställa diagnosen ATTR-amyloidos noninvasivt, utan att bekräfta amyloidinlagringarna histologiskt (16).

### *Laboratorieundersökningar*

Vid misstanke om hjärtamyloidos finns det alltid skäl att sätta igång undersökningar med tanke på en eventuellt underliggande B-cells- eller plasmacellssjukdom. Eftersom M-komponenten ofta är liten behövs känsliga proteinkemiska undersökningar. Immunfixation av serum och urin är standardundersökningar för att påvisa en M-komponent. De kombineras med bestämning av fria lätta kedjor i serum. Ett avvikande litet eller stort kappa/lambda-förhållande talar för AL-amyloidos eller någon annan plasmacellssjukdom. Bestämning av lätta kedjor i serum kan också användas för bedömning av prognosen vid AL-amyloidos.

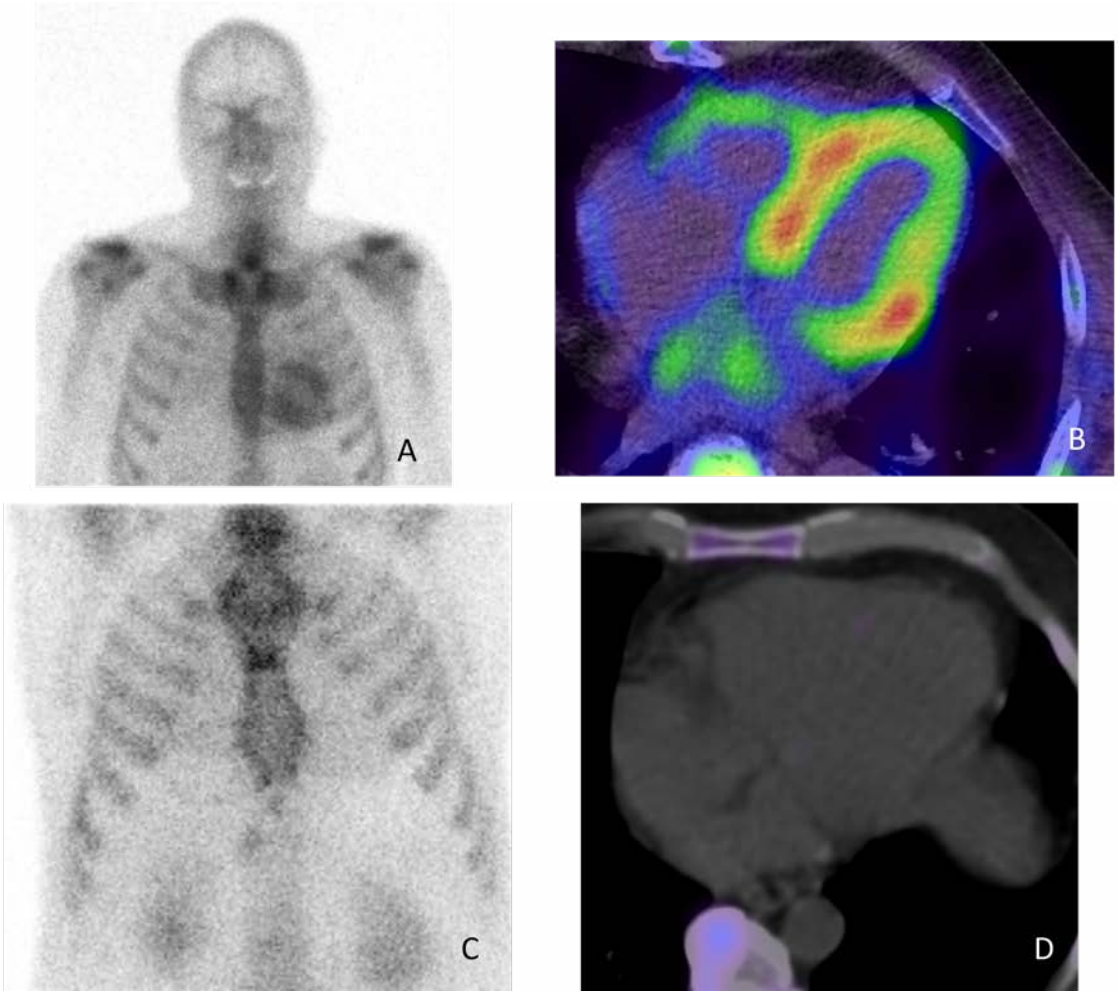
Om resultaten tyder på AL-amyloidos utförs benmärgsbiopsi för närmare utredning av den underliggande plasmacellsjukdomen.

För ATTR- och AGel-amyloidos finns inget enkelt serumtest. Vid behov kan de specifika mutationer som orsakar ATTTv-amyloidos och AGel-amyloidos utredas med gentest.

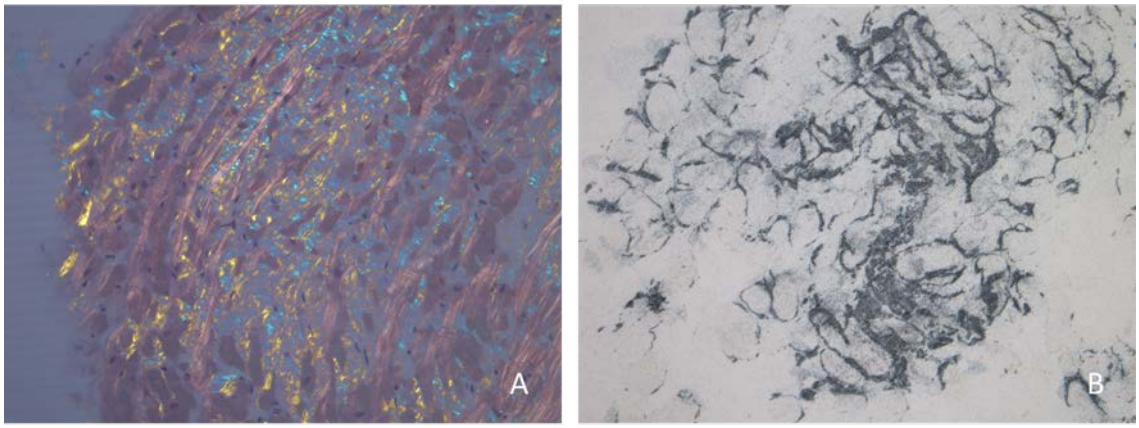
Hos patienter med hjärtamyloidos kan man ofta påvisa höga koncentrationer av natriuretiska peptider (proBNP, BNP) och troponiner. Dessa har negativ prognostisk betydelse vid både AL- och ATTR-amyloidos (17).

### *Biopsi*

Även om många bilddiagnostiska undersökningar och blodprov kan bidra väsentligt till diagnostisering av amyloidos, kräver en säker diagnos fortfarande mikroskopisk un-




**Figur 4.** 67-årig man med ATTRwt-amyloidos i hjärtat. Skintigrafi **(A)** och SPECT/datortomografi **(B)** visar klart mer upptag av isotop i hjärtmuskeln än I skelettet. Som jämförelse ses negativa skintigrafi- **(C)** och SPECT-datortomografifynd **(D)** hos en patient där ATTR-amyloidos hade uteslutits. Markör: $^{99m}$Tc-HDMP. Bilder: Valtteri Uusitalo. SPECT=single-photon emission computed tomography




**Figur 5.** Hjärtbiopsi av 67-årig man med ATTRwt-amyloidos. **A)** visar färgning med kongorött, som bekräftar amyloidfibriller, vilka i polariserat ljus uppvisar dubbelbrytning, som varierar från gulgrönt till blågrönt. **B)** visar typning av amyloid med immunguldmetoden. Positivitet för transtyretinantikroppar visualiseras med silverprecipitat, som framträder svarta. Typning med antikroppar mot immunglobulinernas kappa- och lambdakedjor samt mot amyloid A utföll negativt. I subkutisaspirat påträffades ingen amyloid. Bilder: Anne Räisänen-Sokolowski.

dersökning av vävnadsprov som har färgats med kongorött. Amyloidfibrillerna uppvisar en typisk ”äppelgrön” dubbelbrytning under polarisationsmikroskop. Efter att amyloidosdiagnosen har bekräftats ska amyloiden typas med immunhistokemiska metoder. Om det fortfarande råder oklarhet om typen av amyloid, rekommenderas masspektrometrisk undersökning för bestämning av prekursorproteinet. Typning av amyloidproteinet är av central betydelse för handläggning av patienten och ska sålunda alltid utföras (figur 5).

Den diagnostiska sensitiviteten av hjärtmuskelbiopsi för diagnostisering av hjärtamyloidos är så gott som hundraprocentig. Även om hjärtmuskelbiopsi är guldstandard för diagnostisering av hjärtamyloidos är det möjligt att komma fram till diagnos, om amyloidos har kunnat påvisas i något annat organ och den kliniska bilden talar för hjärtamyloidos. Aspirationsbiopsi av underhudsfett har en sensitivitet på 70 procent för AL-amyloidos, 40–70 procent för ATTRv-amyloidos och knappt 20 procent för ATTRwt-amyloidos (18). Ett negativt aspirationsbiopsitest utesluter alltså inte amyloidos.

## Behandling

Hörnstenarna i handläggningen av hjärtamyloidos är optimal behandling av både hjärtsymtomen och den underliggande orsaken. För att adekvat behandling av den underliggande sjukdomen ska kunna sättas igång och ha effekt är optimal kontroll av hjärtsymtom och eventuella symtom i andra organsystem, såsom njurar och nervsystem, av största betydelse.

### *Behandling av hjärtsymtomen*

Eftersom inga randomiserade studier har utförts baserar sig rekommendationerna för behandling av hjärtsvikt vid hjärtamyloidos framför allt på erfarenhet (2–4). Diuretika är grundpelaren i behandlingen, i synnerhet loopdiuretika, som kan användas i kombination med en mineralkortikoidreceptorantagonist, såsom spironolakton. Användningen av diuretika begränsas emellertid ofta av ortostatisk hypotension till följd av autonom neuropati. Standardbehandling av hjärtsvikt med angiotensinkonvertasihämmare och betablockerare leder ofta till hypotension och trötthet och tolereras därför illa av patienter med hjärtamyloidos. Små doser betablockerare kan tolereras av en del patienter men ska också de användas med försiktighet. Digitalisglykosider och kalciumkanalblockerare anses relativt sett kontraindicerade.

Förmaksarytmier är vanliga vid hjärtamyloidos, men kan vara svåra att behandla eftersom patienterna tolererar varken betablockerare eller kalciumkanalblockerare väl. Amiodaron kan ha effekt och tolereras ofta också relativt väl. Kateterablation kan komma i fråga speciellt vid förmaksfladder, men vid förmaksflimmer är recidivrisken stor. Implanterbar defibrillator kan övervägas som sekundärprevention vid ventrikulära arytmier, men har inte visat sig påverka de höga mortalitetssiffrorna. Atrioventrikulära block och andra långsamma arytmier behandlas med pacemaker.

Hjärttransplantation kan övervägas för de patienter där amyloidos inte har orsakat andra svåra organmanifestationer och vars plasmacellsklon svarar på kemoterapi (19). I Finland har hjärttransplantation utförts på några patienter och resultaten har varit goda.

### *Behandling av den underliggande orsaken*

Vid AL-amyloidos riktas behandlingen mot den underliggande plasmacellssjukdomen och valet av behandling bestäms av patientens riskprofil (20). Hos patienter med låg risk har man länge använt intensiv cytostatikabehandling i form av melfalan i hög dos följd av autolog stamcellstransplantation. Numera kombineras behandlingen med proteasomhämmaren bortezomib i utvalda fall (20). Hos patienter med intermediär eller hög risk ges kombinationsbehandling med cytostatika i kombination, som i allmänhet tolereras bättre än melfalan i hög dos. Vanligen används bortezomib och dexametason samt ofta också cyklofosfamid. Hos högriskpatienter inleds behandlingen ofta med låg dos eller ges läkemedlen inledningsvis sekventiellt. Den monoklonala CD38-antikroppen daratumumab, som används vid multipelt myelom, har i kombination med bortezomib, dexametason och cyklofosfamid visat sig ha god effekt också vid AL-amyloidos och har fått ökad användning hos patienter med intermediär eller hög risk (20).

Behandlingen av ATTR-amyloidos syftar till att minska produktionen av transtyretin i levern eller att öka transtyretinets stabilitet för att minska dess amyloidogenicitet. Vid ATTRv-amyloidos kan levertransplantation i ett tidigt skede av sjukdomen hindra uppkomsten av perifer neuropati och bromsa organdepositionen av amyloid. I utvalda fall av ATTRv-amyloidos i hjärtat kan kombinerad hjärt- och levertransplantation komma i fråga.

Under de senaste åren har två transtyretinstabiliserande läkemedel, diflunisal och tafamidis, rapporterats ha gynnsam effekt vid ATTRv-amyloidos. Difunisal har visats minska progressionen av polyneuropati (21). Också patienter med ATTR-amyloidos i hjärtat förefaller att tolerera diflunisal väl även om läkemedlet är förknippat med en risk för njursvikt och vätskeretention. Tafamidis hade i en större placebokontrollerad studie gynnsam effekt vid lindrig polyneuropati och minskade mortaliteten och behovet av sjukhusvård samt bromsade delvis upp försämringen av patienternas fysiska kondition och livskvalitet (22). Tafamidis stabiliserar både transtyretin av vildtyp och muterat transtyretin och har visat sig minska mortaliteten och antalet hjärtrelaterade sjukhusvistelser för patienter med båda formerna av ATTR-amyloidos i hjärtat (23).

De senaste årens molekylärgenetiska framsteg inom läkemedelsutvecklingen har resulterat i två alldeles nya preparat, som har godkänts för behandling av ärftlig ATTR-amyloidos med lindrig eller medelsvår polyneuropati. Inotersen, en antisenseoligonukleotid, och patirisan, en dubbelsträngad liten interfererande ribonukleinsyra, har båda en hämmande effekt på produktionen av transtyretin (24,25). Inledande studier av inotersen och patirisan har visat att båda dessa nya läkemedel har en bromsande effekt också på progressionen av ATTR-amyloidos i hjärtat (26, 27). En internationell expertpanel har nyligen dragit upp noggranna riktlinjer för hur patienter med ATTR-amyloidos i hjärtat ska följas upp efter diagnos och under behandling (28).

## Avslutning

På allmänläkarens mottagning är hjärtamyloidos en ovanlig orsak till hjärtsvikt och det är inte förvånande att sjukdomen fortfarande sällan misstänks och därför upptäcks relativt sent. Endast hos en av tusen patienter med hjärtsvikt är nämligen orsaken amyloidos. Vid anamnesupptagning av en patient med karpaltunnelsyndrom kan det vara motiverat att fråga om eventuella hjärtsymtom, såsom andnöd vid ansträngning, och vara vaksam i fråga om extrakardiella manifestationer av amyloidos. Vid fynd av låga QRS-amplituder på EKG bör alltid möjligheten av hjärtamyloidos beaktas och ekokardiografi utföras. Om en patient med hjärtsvikt inte tål betablockerare kan orsaken vara hjärtamyloidos.

Vid misstanke om hjärtamyloidos rekommenderas utredningen ske på kardiologisk eller internmedicinsk poliklinik och vid särskild misstanke om AL-amyloidos kommer brådskande remiss till hematolog i fråga. För kardiologen gäller det framför allt att hålla möjligheten av hjärtamyloidos i minnet vid nyupptäckt diastolisk hjärtsvikt, i synnerhet om förtjockade kammarväggar och andra typiska amyloidosfynd kan påträffas. Vid säkerställd diagnos ska behandlingen av hjärtsvikt optimeras samt rytmrubbningar övervakas och behandlas. Den kardiologiska responsen på behandlingen ska följas upp och hjärttransplantation övervägas i utvalda fall.

*Tack till Minna Kylmälä för värdefulla synpunkter på manuskriptet och bidrag till bildmaterialet, till Valtteri Uusitalo för magnetkamera- och skintigrafibilderna och till Anne Räisänen-Sokolowski för de histologiska bilderna.*

**Tom Pettersson**
**tom.pettersson@helsinki.fi**

*Inga bindningar*

## Referenser

1. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. Lancet 2016;387:2641–54.
2. Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. Cleveland Clin J Med 2017;84 (Suppl. 1):12–26.
3. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis and treatment. Trends Cardiovasc Treat 2017
4. Dahm CN, Comell RF, Lenihan DJ. Advances in treatment of cardiac amyloid. Curr Treat Options Cardio Med 2018;20:37.
5. Holkeri A, Pettersson T, Mustonen T, Holmström M, Atula S, Lehtonen J. Sydänamyloidoosi. Duodecim 2019;135:2291–9.
6. Pettersson T, Lehtonen J. Sydänamyloidoosi. Sydänääni 2019;30:155–60.
7. Linnér E, Pilebro B, Eldhagen P et al. Hjärtamyloidos – nya möjligheter vid sjukdom med dålig prognos. Läkartidningen 2021;118:20138.
8. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS et al. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. Amyloid 2020;27:217–222.
9. Kiuru-Enari S, Haltia M. Perinnöllinen gelsoliiniamyloidoosi – 40 vuotta Meretojan tautia. Duodecim 2010;126:1162–71.
10. Quock TP, Yan T, Chang E et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real world study using US claims data. Blood Adv 2018;2:1046–53.
11. Maury P. Finländsk och svensk amyloidos. Fin Läkaresällsk Handl 2008;168:52–6.
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;38:2897–87.
13. 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;40:232–9.
14. Patel AR, Kramer CM. Role of cardiac magnetic resonance in the diagnosis and prognosis of nonischemic cardiomyopathy. JACC Cardiovasc Imaging 2017;10:1180–93.
15. Gillmore JD, Damy T, Fontana M et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. Eur Heart J 2018;39:2799–806.
16. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J 2021;42:1554–68.

17. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. J Clin Oncol 2004;22:3751–7.
18. Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. Eur Heart J 2017;38:1905–8.
19. Sousa M, Monohan G, Rajagalopan N, Grigorian A. Heart transplantation in cardiac amyloidosis. Heart Fil Rev 2017;22:317–27.
20. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. Blood 2020;136:2620–7.
21. Castano A, Hemke S, Alvarez J et al. Diflunisal for ATTR cardiac amyloidosis. Congest Heart Fail 2012;18:315–9.
22. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med 2018;379:1007–16.
23. Lamb YN. Tafamidis: a review in transthyretin amyloid cardiomyopathy. Am J Cardiovasc Drugs 2021;21:113.21
24. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. N Engl J Med 2018;379:22–31.
25. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD et al. Patisiran, an RNAi therapeutic for hereditary transthyretin amyloidosis. N Engl J Med 2018;379:11–21.
26. Solomon SD, Adams D, Kristen A et al. Effect of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. Circulation 2019;139:431–43.
27. Dasgupta NR, Rissing SM, Smith J, Jung J, Benson MD. Inotersen therapy of transthyretin amyloid cardiomyopathy. Amyloid 2020;27:52–8.
28. Garcia-Pavia P, Bengel F, Brito D et al. Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy. Eur J Heart Fail 2021;doi:10.1002/ejhf.2198.

## *Summary*

### *Cardiac amyloidosis – improved diagnostics and new treatment possibilities*

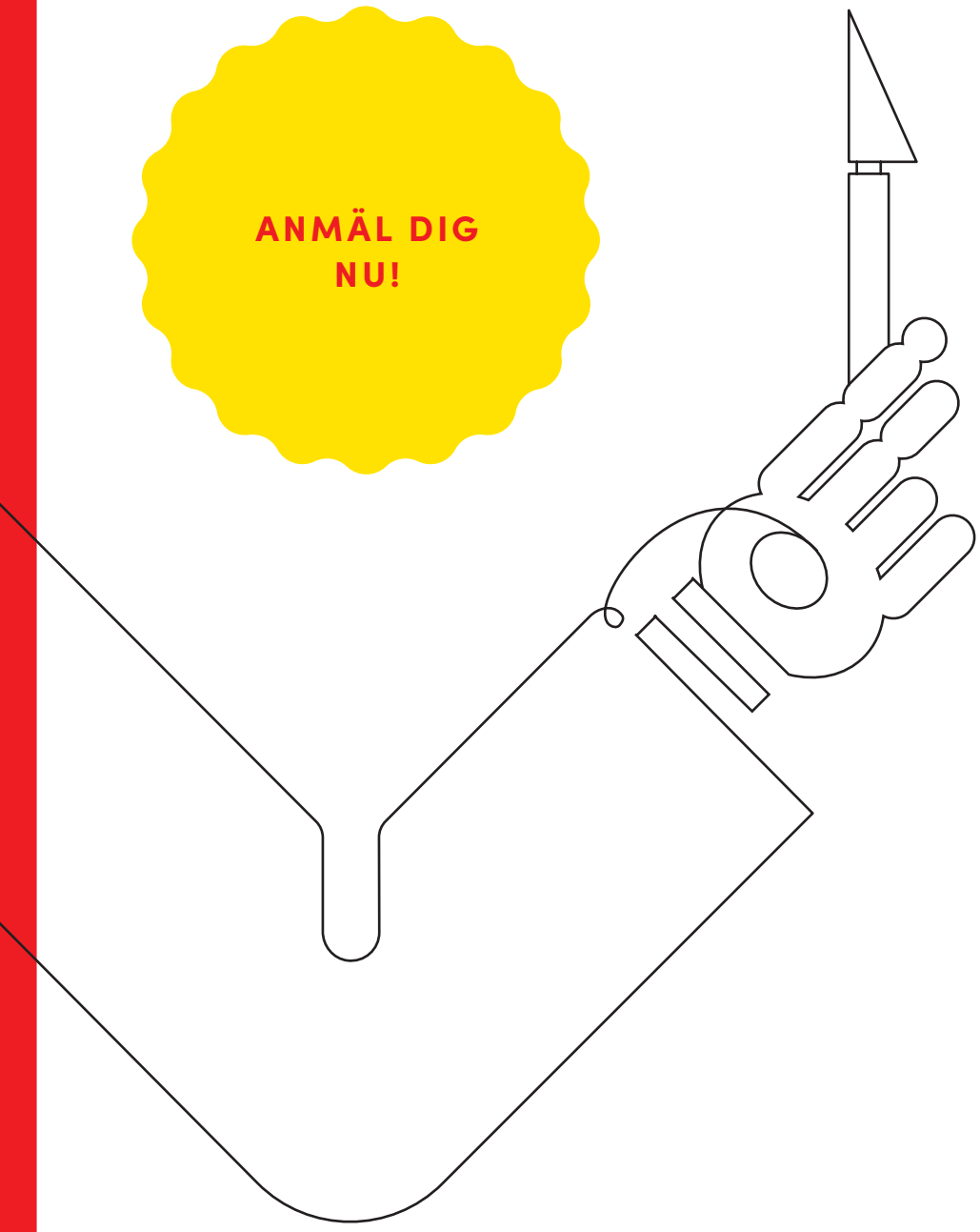
*Cardiac amyloidosis, usually caused by immunoglobulin light chains (AL-amyloidosis) or either variant or wild-type transthyretin (ATTR-amyloidosis), is being increasingly recognized due to enhanced clinical awareness and developments in diagnostic imaging. Infiltration of amyloid in the cardiac muscle causes a restrictive cardiomyopathy. Low voltages on electrocardiography in the setting of increased left ventricular wall thickness is a classic feature. Magnetic resonance tomography and scintigraphy have much improved the diagnosis of cardiac amyloidosis and enable differentiation of ATTR amyloidosis from AL amyloidosis. The last years have seen significant advances in the treatment of both AL and ATTR amyloidosis.*

VÄLKOMMEN

PÅ NÄTET
26 – 28.1.2022

INSPELNINGAR FRAM TILL
13.2.2022

ANMÄL DIG NU!



TEMAT DIGITALISERINGEN – DRAR LÄKARE OCH PATIENT NYTTA AV DEN?

3 DAGAR OCH 30 KURSER PÅ PLATS ELLER INSPELADE.

ÖPPNING OCH SMÅGRUPPSKURSER ANSIKTE MOT ANSIKTE.

UPPDATERA DINA KUNSKAPER MED NÅGRA FÅ KLICK!

läkardagarna

LÄÄKÄRIPÄIVÄT.FI