

УДК 616.12-003.821-07-08
DOI: 10.56871/MTP.2024.26.38.009

АМИЛОИДОЗ СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© Марат Риатович Гафиатулин¹, Линард Юрьевич Артюх²

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

² Городская Мариинская больница. 191014, г. Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56

Контактная информация: Марат Риатович Гафиатулин — аспирант кафедры морфологии.
E-mail: gafiatulin_2000@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5224-1717> SPIN: 5832-4224

Для цитирования: Гафиатулин М.Р., Артюх Л.Ю. Амилоидоз сердца (обзор литературы). Медицина: теория и практика. 2024;9(4):59–65. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2024.26.38.009>

Поступила: 01.10.2024

Одобрена: 05.11.2024

Принята к печати: 23.12.2024

РЕЗЮМЕ. Амилоидоз представляет собой большую группу заболеваний, характеризующихся накоплением нерастворимых, неправильно свернутых белков в тканях, которые могут откладываться системно или в отдельных органах. Сердечно-сосудистые проявления при легкоцепочечном амилоидозе (ЛА) почти в 90% случаев приводят к повреждению сердца и, как следствие, сердечной недостаточности. Внесердечными проявлениями легкоцепочечного амилоидоза обычно являются нефротический синдром, гепато- или спленомегалия, снижение веса и усталость. Не существует специфической лабораторной диагностики, однако высокие уровни натрийуретического пептида В-типа (BNP) и N-концевого proBNP (NT-proBNP) могут указывать на возможность данной патологии и способствовать прогнозированию состояния пациентов с диагностированной ЛА. Эхокардиографическая картина пациентов с сердечным амилоидозом варьирует в зависимости от типа амилоидоза. В данной публикации представлен краткий обзор клинической картины, диагностики и специфического лечения амилоидоза сердца.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: амилоид, амилоидоз, амилоидоз сердца, диагностика, лечение

AMYLOIDOSIS OF THE HEART (LITERATURE REVIEW)

© Marat R. Gafiatulin¹, Linard Yu. Artyukh²

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg 191015 Russian Federation

² City Mariinsky Hospital. 56 Liteyny ave., Saint Petersburg 191014 Russian Federation

Contact information: Marat R. Gafiatulin — Postgraduate Student of the Department of Morphology.
E-mail: gafiatulin_2000@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5224-1717> SPIN: 5832-4224

For citation: Gafiatullin MR, Artyukh LYu. Amyloidosis of the heart (literature review). Medicine: Theory and Practice. 2024;9(4):59–65. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2024.26.38.009>

Received: 01.10.2024

Revised: 05.11.2024

Accepted: 23.12.2024

ABSTRACT. Amyloidosis is a large group of diseases characterized by the accumulation of insoluble, improperly folded proteins in tissues that can be deposited systemically or in individual

organs. Cardiovascular manifestations in light chain amyloidosis (LA) in almost 90% of cases lead to heart damage and, as a result, heart failure. Extra-cardiac manifestations of easily chain amyloidosis are usually nephrotic syndrome, hepatomegaly or splenomegaly, weight loss and fatigue. There is no specific laboratory diagnosis, but high levels of B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP (NT-proBNP) may indicate the possibility of this pathology and help prognosticate the condition of patients diagnosed with LA. The echocardiographic picture of patients with cardiac amyloidosis varies depending on the type of amyloidosis. This publication provides a brief overview of the clinical picture, diagnosis and specific treatment of cardiac amyloidosis.

KEYWORDS: amyloid, amyloidosis, amyloidosis of the heart, diagnosis, treatment

ВВЕДЕНИЕ

Амилоидоз представляет собой большую группу заболеваний, характеризующихся накоплением нерастворимых, неправильно свернутых белков в тканях, которые могут откладываться системно или в отдельных органах. Наиболее часто поражаются периферические нервы, печень и желудочно-кишечный тракт,

но причиной смерти обычно является дисфункция сердца или почек. Наиболее распространенными типами системной формы являются легочечечный амилоидоз (ЛА), при котором происходит накопление легкой цепи иммуноглобулина, и транстиретиновый амилоидоз (ТА), вызываемый отложением неправильно свернутого транстиретина, который транспортирует тироксин и ретинол [17, 22, 24].

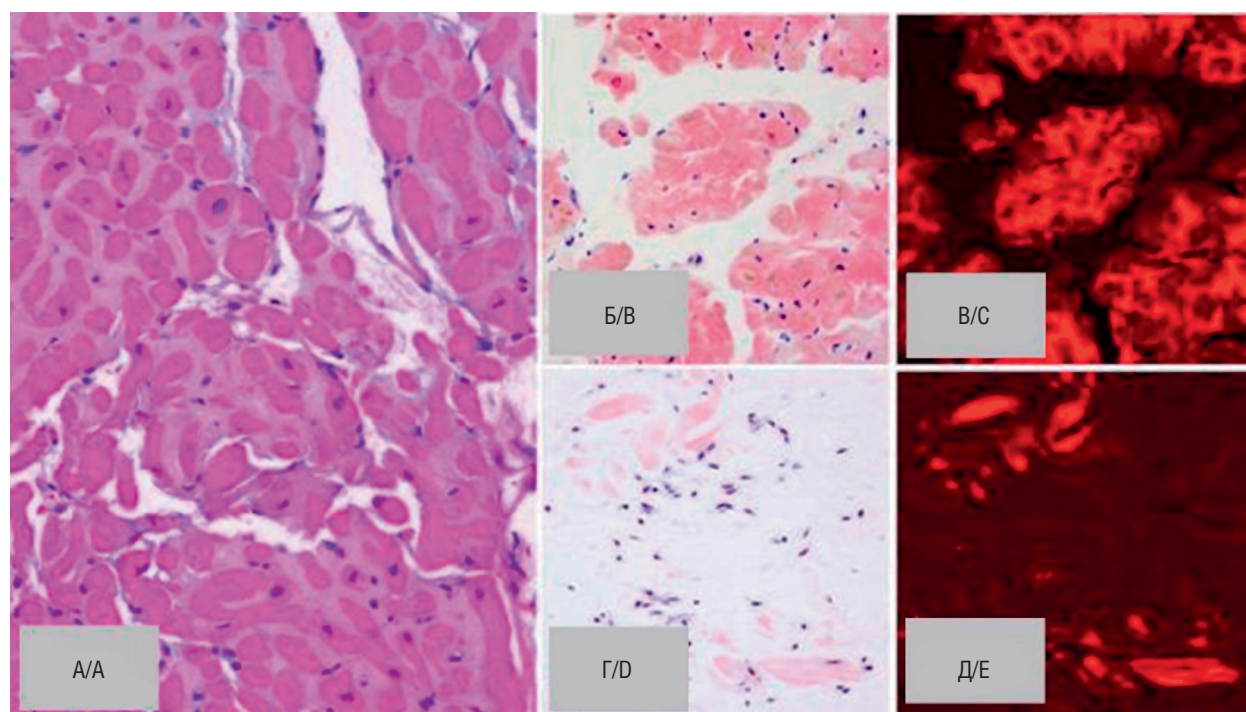


Рис. 1. Амилоидоз сердца (А, В). Амилоид выглядит как стекловидный эозинофильный материал, окружающий волокна миокарда (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$) (А). Амилоид приобретает лососево-розовый цвет при окрашивании красным цветом Конго ($\times 200$), который становится значительно ярче при иммунофлуоресцентном исследовании Texas red ($\times 200$) (Б, В). Небольшое количество амилоида, незаметное при обычном срезе ткани, проявляется здесь в виде небольших лососеворозовых узелков, которые становятся легко различимыми при иммунофлуоресцентном исследовании Texas red ($\times 200$) (Г, Д). Даже это небольшое количество амилоида пригодно для масс-спектрометрического анализа; в этом случае он показывает транстиретиновый тип амилоида [3].

Fig. 1. Cardiac amyloidosis (A, B). Amyloid appearing as a glassy eosinophilic material surrounding myocardial fibers (coloration hematoxylin and eosin, $\times 200$) (A). Amyloid displaying a salmon-pink color under Congo red stain ($\times 200$), which is strongly enhanced under Texas red immunofluorescent examination ($\times 200$) (B, C). A small amount of amyloid not apparent in routine tissue section appearing here as small salmon-pink nodules, which are strongly enhanced under Texas red immunofluorescent examination ($\times 200$) (D, E). Even this small amount of amyloid is suitable for mass spectrometric analysis; in this case it shows transthyretin type of amyloid [3].

Амилоидоз сердца (АС) — это заболевание миокарда с инфильтрацией амилоида по всему сердцу (рис. 1), что приводит к утолщению стенок всех желудочков с их концентрическим ремоделированием и уменьшением сердечного выброса. Внутримиекардиальные сосуды часто инфильтрируются амилоидом, вызывая снижение перфузии миокарда. В проводящей системе также происходит нарушение, приводящее к предсердным и желудочковым аритмиям [10].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Сердечно-сосудистые проявления при ЛА почти в 90% случаев приводят к повреждению сердца и, как следствие, сердечной недостаточности. Помимо ранее упомянутых патологий имеют место и нарушения ритма из-за отложения амилоида в структурах проводящей системы, приводящие к фиброзу синоатриального или атриовентрикулярного узла [12, 23].

При ТА поражения сердца встречаются реже и могут быть переменными в зависимости от генетической мутации. Так, при поражении гена, отвечающего за транстиретин, чаще возникают патологии в проводящей системе, требующие установки кардиостимулятора. Альтернативный вариант является прогностически неблагоприятным в связи с частым развитием последнего функционального класса по Нью-Йоркской классификации [17].

Внесердечными проявлениями легкоцепочечного амилоидоза обычно являются нефротический синдром, гепато- или спленомегалия, снижение веса и усталость. Инфильтрация мягких тканей и мелких сосудов может проявляться макроглоссией, дистрофией ногтей и увеличением поднижнечелюстной железы. Поражение периферической нервной системы часто отражается в виде синдрома запястного канала и сенсорной невропатии. Симптомы вегетативной невропатии клинически имеют вид ортостатической гипотензии, эректильной дисфункции, нарушения работы кишечника [8, 12, 22].

При транстиретиновом типе единственным внесердечным проявлением будет невропатия Хаттра, типичной картиной которой является восходящая симметричная сенсорная аксональная полиневропатия. Главное отличие от предыдущего варианта амилоидоза — отсутствие макроглоссии и вегетативных нарушений, особенно в желудочно-кишечном тракте. Иногда пациенты имеют офтальмологические симптомы, возникающие из-за

отложения амилоида в стекловидном теле [9, 11, 19].

ДИАГНОСТИКА

Специфической лабораторной диагностики не существует, однако уровень натрийуретического пептида В-типа (BNP) и N-концевого proBNP (NT-proBNP), которые повышаются при сердечной недостаточности и значительно увеличиваются при амилоидозе, могут служить «красным флагом», как и другой маркер гибели кардиомиоцитов — Т-тропонин [9]. Электрокардиография не является специфическим методом верификации АС и значительно уступает иным неинвазивным способам [25]. Эхокардиографическая картина пациентов с сердечным амилоидозом варьирует в зависимости от типа амилоидоза. Так, например, ЛА проявляется умеренным утолщением волокон желудочков и выраженной диастолической дисфункцией левого желудочка (рис. 2) [18]. При ТА происходит значительное утолщение стенок и предсердно-желудочковых клапанов, а также отмечается более яркая картина гемодинамических нарушений [1, 13]. МР-диагностика является одним из ключевых методов не только в постановке диагноза, но и оценке эффективности лечения. Важным отличием двух ранее упомянутых видов амилоидоза является тип гипертрофии левого желудочка. При легкоцепочечном варианте на снимке можно увидеть концентрический вариант утолщения камер, тогда как транстиретиновый способствует асимметричному утолщению волокон [21].

Наиболее современным неинвазивным способом диагностики является сцинтиграфия. По некоторым данным чувствительность этого метода достигает более 90%, а само исследование имеет значительное преимущество из-за своей способности обнаруживать фибриллы с транстиретином в сердце еще до начала гипертрофии и изменений, которые видны на электрокардиограмме (ЭКГ) или эхокардиограмме (ЭхоКГ) [6, 15]. «Золотым стандартом» остается биопсия, материалом для которой могут послужить не только сердечная ткань, но и красный костный мозг или жировая ткань брюшной полости, однако последние имеют высокую достоверность лишь при ЛА [19].

ЛЕЧЕНИЕ

При ЛА целью лечения становится подавление пролиферации клона плазматических клеток

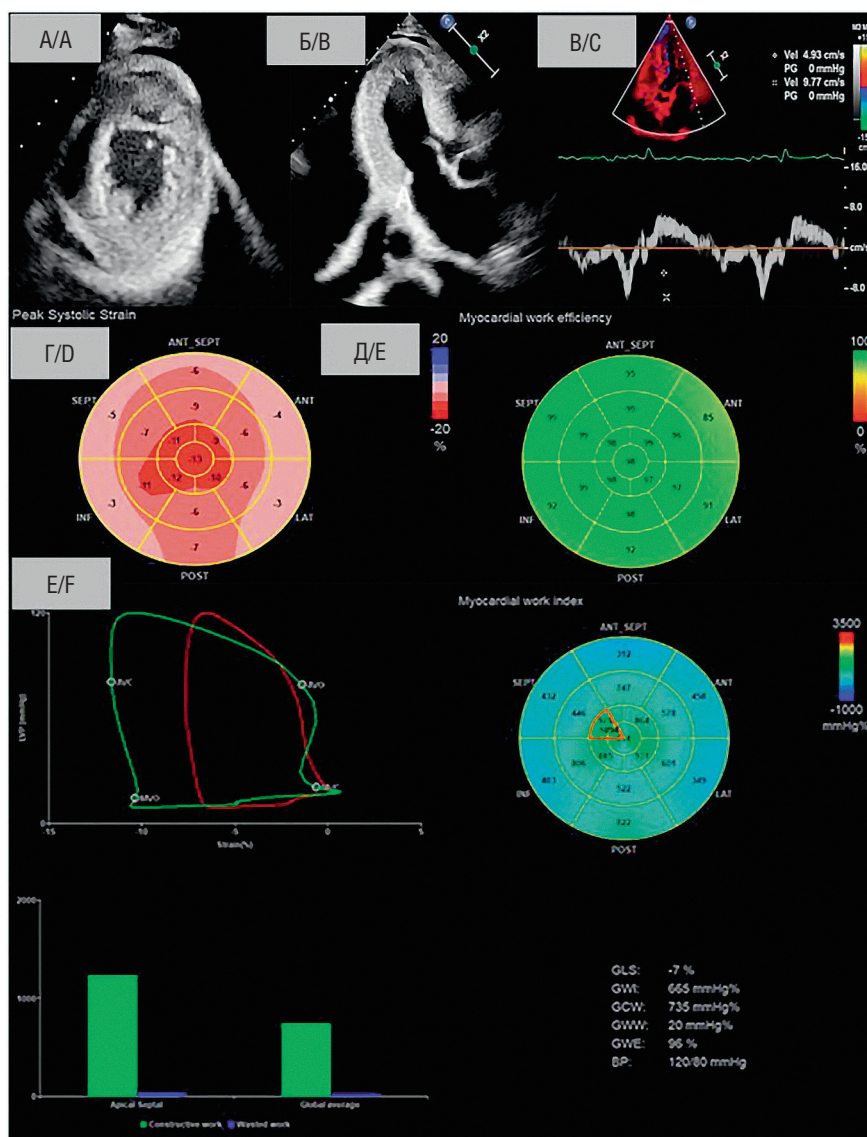


Рис. 2. Эхокардиограмма: А — гипертрофия желудочков; Б — гипертрофия и «зернистость» стенки межжелудочковой перегородки левого желудочка; В — патология митрального клапана; Г — продольная деформация сегмента левого желудочка; Д, Е — состояние миокарда левого желудочка при перегрузке [18]

Fig. 2. Echocardiogram: A — the ventricular hypertrophy; B — hypertrophy and “granular” of the left ventricle interventricular septal wall; C — decreased mitral annular motion; D — the left ventricle segmental longitudinal strain; E, F — the condition of the myocardium of the left ventricle during overload [18]

и полная его элиминация для уменьшения продукции легких цепей иммуноглобулинов, удаление отложений амилоида и снижение образования амилоидных фибрилл. В связи с быстрым прогрессированием заболевания важное значение имеет применение быстродействующих схем лечения на основе бортезомиба, являющегося ингибитором протеасом. По мере достижения ремиссии у некоторых больных применяют высокодозную химиотерапию с поддержкой аутологичными стволовыми клетками, эффект при этом достигается более чем у

половины больных. Пациентам с явной клинической картиной СА, например, ортостатической гипотензией, диареей, желудочно-кишечными кровотечениями в анамнезе, а также лицам старше 70 лет с амилоидным поражением двух и более систем организма высокодозная химиотерапия не рекомендуется. При развитии тяжелой сердечной недостаточности последних функциональных классов возможна трансплантация сердца, которая за период с 2008 по 2020 годы, по данным литературы, стала значительно эффективнее [2, 4, 16, 26].

Одним из направлений лечения ТА является стабилизация тетрамеров транстиретина. В этом случае применяется Тафамидис, одобренный FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов). Другой механизм включает в себя предотвращение образования амилоидных фибрилл, для чего используют Дифлюзинал [5, 20]. Иной мишенью у таких пациентов является поврежденный ген, при подавлении которого происходит снижение выработки транстиретина печенью. Препаратом выбора в таком случае является Патисиран, также одобренный FDA и представляющий собой малую двуцепочечную РНК. Важно отметить, что помимо основного предполагаемого эффекта имеются улучшения, связанные с полинейропатией и нарушениями ритма [14]. В отличие от ЛА при этом варианте амилоидоза на последних стадиях необходима не только пересадка сердца, но и печени [7].

Лечение сердечной недостаточности при СА отличается от стандартных методов. Например, блокаторы ангиотензина-II или ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента могут применяться исключительно в низких дозах из-за вероятного возникновения гипотензивного эффекта в силу уже имеющегося влияния на вегетативные волокна амилоидных отложений. Блокаторы кальциевых каналов также не являются препаратами выбора в силу их чрезмерного связывания с амилоидными фибриллами, которое может привести к гипотензии или обмороку [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Амилоидоз представляет собой сложную группу заболеваний, вызванных накоплением неправильно свернутых белков в различных органах и системах. Наиболее серьезные последствия наблюдаются при амилоидозе сердца, который приводит к утолщению миокарда, нарушению проводимости и сердечной недостаточности. Высокая степень вариативности клинических проявлений и сложность диагностики требуют комплексного подхода к лечению. Важно учитывать, что разные типы амилоидоза, такие как легочечечный и транстиретиновый, требуют различных терапевтических стратегий. Современные методы диагностики, включая скintiграфию и МРТ, играют ключевую роль в раннем выявлении заболевания и оценке эффективности лечения. В условиях прогрессирующего характера за-

болеваний индивидуализированный подход к каждому пациенту становится основополагающим для достижения положительной динамики и улучшения качества жизни. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для уточнения механизмов патогенеза и развития новых терапевтических методов, направленных на лечение амилоидоза и его осложнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахунова С.Ю., Барсуковская Т.А., Рафиков А.Ю., Сайфуллина Г.Б. Роль эхокардиографии в диагностике амилоидоза сердца. ПМ. 2018;1.
2. Мрыхин Н., Лысенко Л., Чеботарева Н., Рамеев В., Андросова Т., Рошупкина С., Гитель Е., Когарко И., Марьяна С. Частота выявления и варианты моноклональной гаммапатии у больных многопрофильного терапевтического стационара. Врач. 2019;30(2):54–59. DOI: 10.29296/25877305-2019-02-11.
3. Adroge H.E. Amyloidosis of the Heart and Kidney. Methodist Deakey Cardiovasc J. 2022;18(4):27–33. DOI: 10.14797/mdcvj.1150.
4. Alsomali D. et al. Treatment of amyloid light chain cardiac amyloidosis: systematic review and future directions. Clin Adv Hematol Oncol. 2022;20(10):609–618.

5. Berk J.L. et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(24):2658–2667.
6. Castano A. et al. Multicenter study of planar technetium 99m pyrophosphate cardiac imaging: predicting survival for patients with ATTR cardiac amyloidosis. *JAMA cardiology*. 2016;1(8):880–889.
7. de Carvalho, Filipe Penna, Fernanda Erthal, and Cleo F. Azevedo. The role of cardiac MR imaging in the assessment of patients with cardiac amyloidosis. *Magnetic Resonance Imaging Clinics*. 2019;27(3):453–463.
8. Dubrey S.W., Hawkins P.N., Falk R.H. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart*. 2011;97(1):75–84.
9. Falk R.H., Alexander K.M., Liao R., Dorbala Sp. AL (light-chain) cardiac amyloidosis: a review of diagnosis and therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(12):1323–41. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.06.053.
10. Falk R.H. Diagnosis and management of the cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2005;112(13):2047–2060.
11. Gertz Morie et al. Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC family practice*. 2020;2:11–12.
12. Hassan Walid et al. Amyloid heart disease: new frontiers and insights in pathophysiology, diagnosis, and management. *Texas Heart Institute Journal*. 2005;32(2):178.
13. Kristen Arnt V. Amyloid cardiomyopathy. *Herz*. 2020;45(3):267–271.
14. Kristen Arnt V. et al. Patisiran, an RNAi therapeutic for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Neurodegenerative disease management*. 2019;9(1):5–23.
15. Kittleson Michelle M. et al. Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(1):e7–e22.
16. Kraus M.J. et al. Outcomes in patients with cardiac amyloidosis undergoing heart transplantation: the eurotransplant experience. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2023;42(6):778–785. DOI: 10.1016/j.healun.2023.01.001.
17. Lachmann H.J., Hawkins P.N. Systemic amyloidosis. *Current opinion in pharmacology*. 2006;6(2):214–220.
18. Liang S., Liu Z., Li Q., He W., Huang H. Advance of echocardiography in cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev*. 2023;28(6):1345–1356. DOI: 10.1007/s10741-023-10332-3.
19. Maurer M.S. et al. Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2019;12(9):e006075.
20. Maurer M.S. et al. Design and rationale of the phase 3 ATTR-ACT clinical trial (Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial). *Circulation: Heart Failure*. 2017;10(6):e003815.
21. Martinez-Naharro A. et al. Magnetic resonance in transthyretin cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(4):466–477. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.05.053.
22. Martinez-Naharro A., Philip N. Hawkins, and Mariana Fontana. Cardiac amyloidosis. *Clinical Medicine*. 2018;18(Suppl 2):30.
23. Maleszewski J.J. Cardiac amyloidosis: pathology, nomenclature, and typing. *Cardiovascular pathology*. 2015;24(6):343–350.
24. Merlini G., Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(6):583–596.
25. Ng Perryn Lin Fei et al. Utility and pitfalls of the electrocardiogram in the evaluation of cardiac amyloidosis. *Annals of noninvasive electrocardiology: the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology*. 2022;27(4):e12967. DOI: 10.1111/anec.12967.
26. Sancharawala V. et al. A phase 1/2 study of the oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed or refractory AL amyloidosis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2017;130(5):597–605.
27. Yamamoto H., Tomoki Y. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC heart failure*. 2019;6(6):1128–1139.

REFERENCES

1. Akhnova S.Yu., Barsukovskaya T.A., Rafikov A.Yu., Saifullina G.B. The Role of Echocardiography in the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *PM*. 2018;1. (In Russian).
2. Mrykhyn N., Lysenko L., Chebotareva N., Rameev V., Androsova T., Roschupkina S., Giteli E., Kogarko I., Mar'yina S. Frequency of detection and variants of monoclonal gammopathy in patients of a multidisciplinary therapeutic hospital. *Vrach*. 2019;30(2):54–59. DOI: 10.29296/25877305-2019-02-11. (In Russian).
3. Adroge H.E. Amyloidosis of the Heart and Kidney. *Methodist Deakey Cardiovasc J*. 2022;18(4):27–33. DOI: 10.14797/mdcvj.1150.
4. Alsomali D. et al. Treatment of amyloid light chain cardiac amyloidosis: systematic review and future directions. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2022;20(10):609–618.
5. Berk J.L. et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(24):2658–2667.
6. Castano A. et al. Multicenter study of planar technetium 99m pyrophosphate cardiac imaging: predicting survival for patients with ATTR cardiac amyloidosis. *JAMA cardiology*. 2016;1(8):880–889.
7. de Carvalho, Filipe Penna, Fernanda Erthal, and Cleo F. Azevedo. The role of cardiac MR imaging in the assessment of patients with cardiac amyloidosis. *Magnetic Resonance Imaging Clinics*. 2019;27(3):453–463.
8. Dubrey S.W., Hawkins P.N., Falk R.H. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart*. 2011;97(1):75–84.

9. Falk R.H., Alexander K.M., Liao R., Dorbala Sp. AL (light-chain) cardiac amyloidosis: a review of diagnosis and therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(12):1323–41. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.06.053.
10. Falk R.H. Diagnosis and management of the cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2005;112(13):2047–2060.
11. Gertz Morie et al. Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC family practice.* 2020;2:11–12.
12. Hassan Walid et al. Amyloid heart disease: new frontiers and insights in pathophysiology, diagnosis, and management. *Texas Heart Institute Journal.* 2005;32(2):178.
13. Kristen Arnt V. Amyloid cardiomyopathy. *Herz.* 2020;45(3):267–271.
14. Kristen Arnt V. et al. Patisiran, an RNAi therapeutic for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Neurodegenerative disease management.* 2019;9(1):5–23.
15. Kittleson Michelle M. et al. Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;142(1):e7–e22.
16. Kraus M.J. et al. Outcomes in patients with cardiac amyloidosis undergoing heart transplantation: the eurotransplant experience. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation.* 2023;42(6):778–785. DOI: 10.1016/j.healun.2023.01.001.
17. Lachmann H.J., Hawkins P.N. Systemic amyloidosis. *Current opinion in pharmacology.* 2006;6(2):214–220.
18. Liang S., Liu Z., Li Q., He W., Huang H. Advance of echocardiography in cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev.* 2023;28(6):1345–1356. DOI: 10.1007/s10741-023-10332-3.
19. Maurer M.S. et al. Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *Circ Heart Fail.* 2019;12(9):e006075.
20. Maurer M.S. et al. Design and rationale of the phase 3 ATTR-ACT clinical trial (Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial). *Circulation: Heart Failure.* 2017;10(6):e003815.
21. Martinez-Naharro A. et al. Magnetic resonance in transthyretin cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(4):466–477. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.05.053.
22. Martinez-Naharro A., Philip N. Hawkins, and Mariana Fontana. Cardiac amyloidosis. *Clinical Medicine.* 2018;18(Suppl 2):30.
23. Maleszewski J.J. Cardiac amyloidosis: pathology, nomenclature, and typing. *Cardiovascular pathology.* 2015; 24(6):343–350.
24. Merlini G., Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *New England Journal of Medicine.* 2003;349(6):583–596.
25. Ng Perryn Lin Fei et al. Utility and pitfalls of the electrocardiogram in the evaluation of cardiac amyloidosis. *Annals of noninvasive electrocardiology: the official journal of the International Society for Holter and Non-invasive Electrocardiology.* 2022;27(4):e12967. DOI: 10.1111/anec.12967.
26. Santhorawala V. et al. A phase 1/2 study of the oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed or refractory AL amyloidosis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2017;130(5):597–605.
27. Yamamoto H., Tomoki Y. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC heart failure.* 2019;6(6):1128–1139.