



# Pendekatan Klinis Pasien *Transthyretin Cardiac Amyloidosis* (ATTR-CA)

Nur Adiba Purba

Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh, Indonesia

## ABSTRAK

*Transthyretin Cardiac Amyloidosis* (ATTR-CA) adalah penumpukan fragmen protein *transthyretin* di jaringan interstitial miokardium akibat salah lipat protein, menyebabkan kardiomiopati restriktif dan infiltratif karena penebalan dan kekakuan dinding jantung. *Transthyretin* sebagian besar diproduksi di hati, berbentuk tetramer dan berfungsi sebagai protein pembawa tiroksin (T4) serta *holoretinol binding protein* (HRP). Saat ini, pemeriksaan diagnostik metode non-invasif telah dikembangkan meskipun biopsi endomiokardium masih menjadi *gold standard* diagnosis. Diagnosis akurat sedini mungkin sangat berpengaruh terhadap keberhasilan serta penurunan angka morbiditas dan mortalitas.

**Kata kunci:** Amiloidosis jantung, deposisi amiloid, kardiomiopati infiltratif, mutasi *transthyretin*

## ABSTRACT

Transthyretin Cardiac Amyloidosis (ATTR-CA) is the accumulation of transthyretin protein fragment in myocardium interstitial tissue induced by misfolded protein, lead to thickening and stiffness cardiac muscles, causing restrictive and infiltrative cardiomyopathy. Transthyretin is produced mainly in the liver as tetramer and bonded both with thyroxine (T4) and holoretinol binding protein (HRP) as carrier protein. Diagnostic test with non-invasive methods have been developed recently although endomyocardial biopsy is still the gold standard. Early targeted diagnosis has huge impact for therapy management and decreasing patient's morbidity and mortality. Nur Adiba Purba. Clinical Approach to Transthyretin Cardiac Amyloidosis (ATTR-CA)

**Keywords:** Amyloid depotition, cardiac amyloid, infiltrative cardiomyopathy, transthyretin mutation

## Latar Belakang

*Transthyretin* (TTR) atau yang sebelumnya diberi nama pre-albumin adalah protein berbentuk tetramer stabil, terdiri dari empat sub-unit lembar beta yang identik; setiap lembaran mengandung 127 asam amino yang berfungsi sebagai transporter tiroksin (T4) dan *holoretinol binding protein* (HRP) yang sebagian besar diproduksi di hati (>95%), *plexus choroid*, dan epitel pigmen retina (<5%). TTR dikode oleh gen TTR yang terletak di kromosom ke-18.<sup>1,2</sup> *Transthyretin Cardiac Amyloidosis* (ATTR-CA) sendiri adalah kondisi kardiomiopati infiltratif dan restriktif dengan penebalan dan kekakuan dinding jantung akibat penumpukan fragmen protein TTR. Penumpukan tersebut disebabkan oleh *misfolding* atau salah lipat protein di jaringan interstitial miokardium.<sup>3</sup> ATTR-CA terdiri dari dua sub-tipe, yaitu herediter atau *mutated* ATTR (ATTR-m) dan *wild type* ATTR (ATTR-wt) atau bisa disebut *senile systemic amyloidosis*, *age-related amyloidosis*, dan *senile cardiac*

*amyloidosis*. ATTR-CA merupakan penyakit progresif yang mengancam jiwa serta menjadi salah satu penyebab terjadinya gagal jantung.<sup>4</sup>

## Epidemiologi

ATTR-CA diperkirakan menjadi 15% penyebab gagal jantung pada pria lanjut usia. Prevalensi ATTR-wt masih belum diketahui pasti, rata-rata umur pengidap ATTR-wt di atas usia 75 tahun.<sup>5</sup> Rasio ATTR-wt berdasarkan jenis kelamin menunjukkan angka kejadian pada laki-laki lebih dominan dibandingkan perempuan dengan perbandingan 50:1.<sup>6</sup> Pasien HFpEF 10-25% di antaranya disebabkan oleh ATTR-wt.<sup>7</sup> Prevalensi ATTR-m bergantung pada distribusi geografis mutasi TTR. Saat ini ada lebih dari 80 jenis mutasi gen TTR. Substitusi valin 122 isoleusin (Val122Ile) merupakan mutasi TTR paling banyak yang terjadi pada ras Afrika dan memiliki prevalensi alel 3-4% pada populasi Afrika-Amerika.<sup>8</sup> Sedangkan menurut *Transthyretin Amyloid Outcomes Survey* (THAOS), Val30Met adalah mutasi yang

paling banyak menyebabkan kardiomiopati di seluruh dunia.<sup>4</sup> Pada studi retrospektif *cross-sectional* oleh Zen, dkk. pada 284 pasien ATTR dan non-ATTR, mutasi yang paling banyak terjadi adalah Thr60Ala (24%), Val30Met (15%), Val122Ile (10%), dan Ser77Tyr (5%).<sup>9</sup>

## Patofisiologi

Prinsip utama patofisiologi amiloidosis adalah penumpukan protein TTR yang tidak larut dan salah lipat akibat mutasi genetik atau penumpukan berlebihan di jaringan interstitial yang menyebabkan disfungsi multi organ, salah satunya jantung. Patofisiologi ATTR-CA bergantung pada sub-tipe. Secara garis besar, disfungsi jantung menyebabkan kardiomiopati restriktif ataupun infiltratif. Fibril amiloid yang menginfiltrasi miokardium meningkatkan ketebalan dinding ventrikel, mengganggu kecepatan relaksasi miokard, dan meningkatkan tekanan pengisian ventrikel, sehingga memperburuk fungsi diastolik jantung. Keadaan tersebut

**Alamat Korespondensi** email: nuradibapurba3@gmail.com



## TINJAUAN PUSTAKA



menyebabkan gagal jantung dengan *preserved ejection fraction* (HFpEF). Infiltrasi fibril amiloid juga bermanifestasi ke gangguan konduksi seperti blok atrioventrikular (*AV block*), fibrilasi atrium, ataupun *atrial flutter*. Disfungsi sistolik biasanya akan ditemui jika gangguan sudah lama terjadi.<sup>3</sup> Deposisi Fibril TTR ekstraseluler juga dapat memicu respons *unfolded-protein intraseluler*, melibatkan *endoplasmic reticular stress pathways* dan beban berlebih pada  $Ca^{2+}$  matriks sitoplasma, yang lebih lanjut dapat membahayakan perlindungan sel terhadap stres oksidatif.<sup>8</sup>

### 1. Tipe ATTR-wt

Patofisiologi tipe ini masih kurang dipahami karena protein TTR yang secara genetik normal dapat menyebabkan deposisi amiloid.<sup>3</sup> Menurut Frederick dan Berk, seiring berjalannya usia terjadi modifikasi pasca-translasi akibat produksi faktor pendamping protein TTR yang tidak tepat di hati, menjadikan bentuk TTR tidak stabil dan cenderung terpisah menjadi monomer yang akhirnya menyebabkan akumulasi dan agregasi fibril berlebihan.<sup>10</sup> Teori lain juga mengatakan faktor penuaan juga mengganggu kemampuan sel untuk membersihkan proteasome protein yang tidak terlipat.<sup>11</sup> Perubahan lingkungan baik secara termodinamik maupun kinetik juga ikut andil dalam perubahan struktur TTR.<sup>8</sup>

### 2. Tipe ATTR-m

Pada ATTR-m, deposisi amiloid terjadi akibat mutasi titik tunggal gen TTR pada kromosom ke-18 yang menyebabkan ketidakstabilan struktur bagian ketiga dan keempat TTR di lembaran utama beta. Akhirnya protein menjadi tidak aktif dan tidak larut. Selanjutnya, terjadi disosiasi bentuk tetramer menjadi salah lipat dan menginisiasi agregasi protein yang akhirnya terdeposisi sebagai fibril amiloid.<sup>1,12</sup> Penyebaran ATTR-m bervariasi dan organ yang terlibat bergantung pada jenis mutasinya. Tidak seperti ATTR-wt yang sebagian besar gejalanya berhubungan dengan jantung, amiloidosis ATTR-m juga ditandai dengan kombinasi polineuropati sensorik dan motorik. Mutasi dapat menyebabkan *Familial Amyloid Polyneuropathy* (FAP) atau *Familial Amyloid Cardiomyopathy* (FAC) atau keduanya. FAC adalah kondisi jika organ jantung terlibat, namun tidak dengan sistem persarafan.<sup>9</sup> Jika mutasi TTR lain cenderung menyebabkan FAP, Val122Ile merupakan fenotip utama yang menyebabkan gejala pada jantung. Pada

Val122Ile, terjadi mutasi pada kodon 122 yang menyebabkan perubahan asam amino valin menjadi isoleusin.<sup>8</sup> (Gambar 1)

Beberapa mutasi seperti Leu55pro memperlihatkan *onset* amiloidosis lebih awal, lebih merusak, dan meluas. Mutasi jenis lain menunjukkan perkembangan gejala lebih lambat, diduga akibat defisiensi sekresi protein di hati. Terlepas dari ketidakstabilan bentuk TTR, TTRm dapat disekresikan dengan efisiensi yang sama seperti *wild type* apabila memiliki profil termodinamik dan kinetik yang cukup untuk melewati jalur pengontrolan protein terlipat seperti jalur *endoplasmic reticulum (ER)-associated degradation (ERAD)*. Tetramer mutan dapat distabilkan oleh molekul kecil pendamping seperti tiroksin, sehingga tetramer tersebut dapat secara efisien disekresikan. Apabila mutasi menyebabkan TTR menjadi sangat tidak stabil, tetapi dapat disekresi normal maka manifestasi penyakit cenderung lebih parah dan luas.<sup>8</sup>

### Manifestasi Klinis

Gejala klinis awal penderita ATTR-CA dapat berupa gagal jantung dengan *preserved systolic function* (HFpEF) dengan/tanpa gejala aritmia. ATTR-CA dapat dipertimbangkan pada pasien dengan penurunan titrasi terapi anti-hipertensi ataupun pasien intoleran terhadap *ACE-inhibitor*, ARB, atau *beta blocker*.<sup>5</sup> Mayoritas pasien ATTRwt-CA memiliki gejala khas berupa gagal jantung diastol atau HFpEF, dengan dispnea saat aktivitas (86%), edema perifer (64%), dan atrial fibrilasi (67%).<sup>13</sup> Satu dari empat pasien dengan ATTR-wt memperlihatkan presentasi klinis *Carpal Tunnel Syndrome* (CTS) akibat deposisi amiloid TTR di jaringan carpal tenosinovial.<sup>2</sup> Presentasi klinis penderita ATTRm-CA bervariasi tergantung dari jenis mutasi (*predominant neuropathic phenotype* atau *predominant cardiac phenotype*), baik dari gejala *cardiac* maupun *non-cardiac*. Gejala neuropati khas yaitu simetris, dimulai dari anggota gerak bawah yang berkembang menuju anggota gerak atas.<sup>3</sup> Diare, konstipasi, mual, dan muntah adalah gejala gastrointestinal yang sering. Gejala pada mata dapat berupa konjungtivitis, mata merah, nyeri, kering, hingga penurunan visus. Pada beberapa ATTRm-CA, nefropati juga ditemukan. Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan kakeksia, edema perifer, hepatomegali, hipotensi ortostatik, ataupun postural, purpura, dan CTS. Refleks tendon

dalam, nistagmus, dan gejala piramidal juga dapat ditemukan.<sup>6,9</sup>

### Diagnosis

Diagnosis ATTR-CA harus sedini mungkin karena deposisi fibril amiloid berkepanjangan dan disfungsi organ yang luas akan memperburuk prognosis. *Onset* ATTRwt-CA umumnya >60 tahun, sedangkan ATTRm-CA tergantung jenis mutasi, biasanya antara umur 30-80 tahun.<sup>1</sup> Pasien laki-laki usia > 65 tahun atau wanita usia >70 tahun dengan gejala gagal jantung/*red flag* dan penebalan dinding jantung  $\geq 14$  mm harus dicurigai sebagai ATTR-CM. Pasien yang memenuhi kriteria tersebut harus melakukan serangkaian pemeriksaan diagnostik baik secara invasif maupun non-invasif. Tanda-tanda *red flag* yaitu: semua manifestasi klinis ada; gambaran EKG berupa fibrilasi/*flutter atrium*, blok atrioventrikular, dan *low voltage* QRS; ketidaksesuaian antara penebalan ventrikel kiri dan *voltage* QRS; reduksi *strain* longitudinal dengan *apical sparing*; penebalan septum atrial; dan peningkatan ringan kadar troponin serial.<sup>14,15</sup>

### 1. Elektrokardiografi (Gambar 2)

Abnormalitas pada EKG berupa pseudoinfark dinding anterior (gelombang R hilang di *lead* V1-V3), aritmia atrium (fibrilasi/*flutter*), blok berkas cabang, blok atrioventrikular, atau *low voltage* QRS yang berlawanan dengan kondisi LVF pada ekokardiografi.<sup>16</sup>

### 2. Ekokardiografi (Gambar 3)

Paling sering dijumpai penebalan septum dan ventrikel kiri.<sup>2</sup> Disfungsi diastol dengan *preserved ejection fraction* merupakan ciri khas pada ekokardiografi. Ekokardiografi dapat memperlihatkan reduksi *strain* longitudinal dengan relatif *sparing apical* yang biasa disebut '*cherry on top*' pada pemetaan *bull's eye*.<sup>3</sup>

### 3. MRI Jantung (Gambar 4)

MRI jantung dengan *late gadolinium enhancement* (LGE) akan menunjukkan pola khas pada pasien amiloidosis jantung. Gadolinium adalah bahan kontras yang umum digunakan pada MRI. Ketidakmampuan gadolinium untuk keluar dari miokardium, penyebaran sub-endokardial atau pola peningkatan transmural merupakan tanda khas yang hanya terlihat pada amiloidosis. Deposisi amiloid meningkatkan volume



## TINJAUAN PUSTAKA

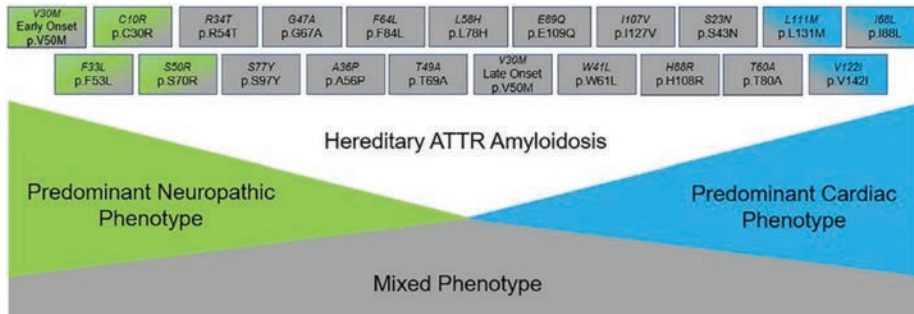


ekstraseluler yang akan mengakumulasi kontras gadolinium, sehingga membentuk pola menyebar dan memperlambat peningkatan gadolinium di ruang subendokardial.<sup>1,3</sup>

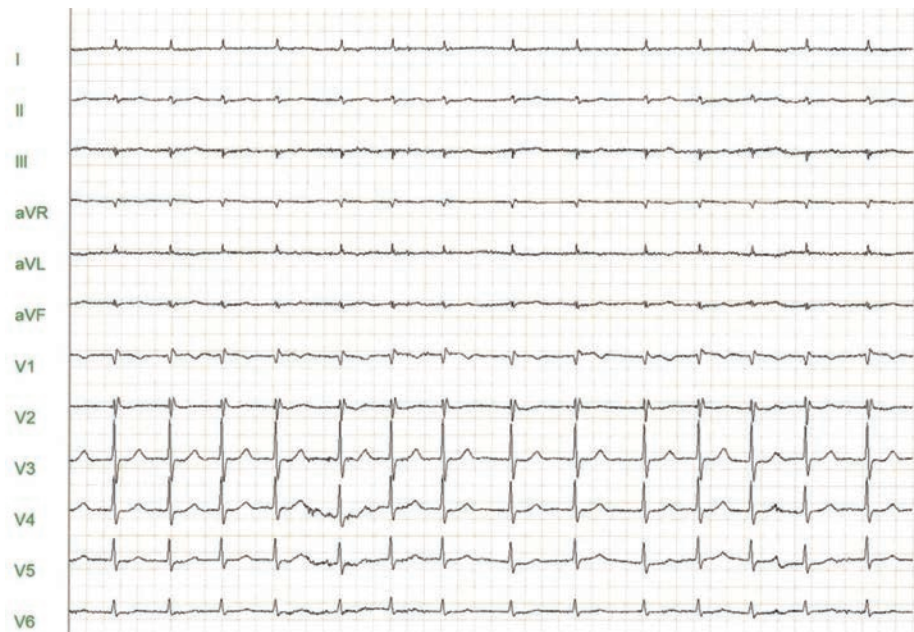
#### 4. Biomarker Jantung

BNP, NT-proBNP, dan troponin jantung adalah *marker* jantung yang paling sering digunakan untuk penegakan diagnosis, pengawasan terapi, dan evaluasi prognosis pasien HFpEF. Peningkatan NT-proBNP >82 pg/mL

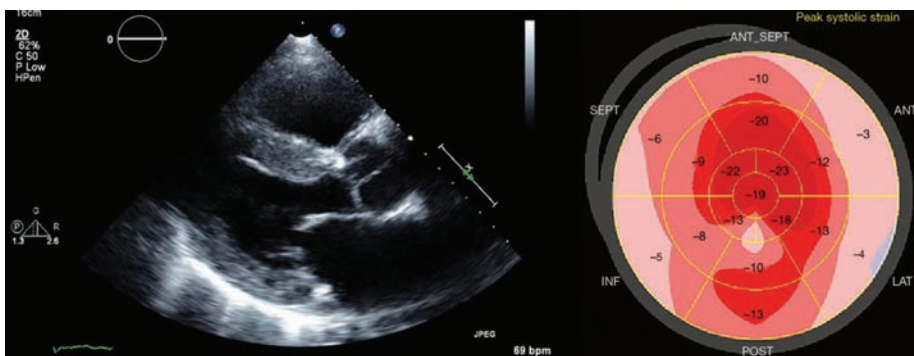
menunjukkan sensitivitas 92% dan spesifisitas 90% pada pasien ATTRm dengan abnormalitas ventrikel kiri.<sup>7</sup> Peningkatan kadar serum BNP, NT-proBNP, dan troponin menunjukkan derajat dan prognosis buruk pasien ATTRwt-CA. UK National Cardiac Amyloidosis Centre menerapkan stadium ATTR dengan nilai *cut off* NT-proBNP  $\leq 3000$  ng/L dan eGFR  $>45$  mL/s. Stadium 1 apabila kedua parameter normal, stadium 2 jika salah satu parameter abnormal, dan stadium 3 jika kedua parameter tidak normal.<sup>17</sup>



Gambar 1. Jenis-jenis fenotip pada amiloidosis ATTR-m



Gambar 2. EKG 12 sadapan pada pasien ATTR-CA memperlihatkan atrial fibrilasi dan *low voltage* QRS terutama di sadapan bipolar, *Incomplete* RBBB serta perubahan STT non-spesifik



Gambar 3. Ekokardiografi pada pasien dengan ATTR-CA. Gambar kiri menampilkan sumbu panjang parasternal yang menunjukkan hipertrofi ventrikel kiri dan pembesaran atrium kiri. Gambar kanan memperlihatkan tanda "cherry on the top" pada ekokardiografi longitudinal di *bull's eye map*

#### 5. Nuclear Bone Scan (Gambar 5)

Pencitraan radionuklir menjadi pemeriksaan penunjang yang sedang berkembang untuk menegakkan diagnosis tanpa biopsi. Tiga *radiotracer* yang umum digunakan adalah <sup>99m</sup>Tc-DPD, <sup>99m</sup>Tc-PYP, dan <sup>99m</sup>Tc-HMDP.<sup>3</sup> Penilaian dengan skoring Perugini, yaitu *grade 0* = tidak ada *uptake* jantung; *grade 1* = penyerapan lebih ringan dibandingkan tulang; *grade 2* = penyerapan setara dengan tulang; *grade 3* = penyerapan lebih besar dibandingkan tulang.<sup>5</sup>

#### 6. Tes Urin dan Serum

Kombinasi imunofiksasi serum dan urin beserta kuantifikasi *serum free light chain* memiliki sensitivitas sebesar 99% untuk identifikasi amiloidosis AL.<sup>17</sup>

#### 7. Biopsi (Gambar 6)

Biopsi jaringan endomiokardial dengan pewarnaan *red congo* dan *immunohistochemistry* telah menjadi *gold standard* diagnosis amiloidosis jantung. Biopsi jaringan di luar jantung, seperti jaringan lemak di abdomen, ketepatan diagnostiknya sangat rendah pada ATTR amiloidosis karena nilai *false-negative* yang tinggi dan sensitivitasnya hanya sebesar 12% untuk mendiagnosis ATTR.<sup>14,18</sup>

#### 8. Pemeriksaan Genetik

Pemeriksaan genetik dilakukan pada semua pasien terkonfirmasi ATTR untuk membedakan antara ATTR-m dan ATTR-wt, tanpa memandang usia pasien. Tes ini juga dilakukan kepada anggota keluarga berisiko "carrier".<sup>1,14</sup>

#### Tatalaksana

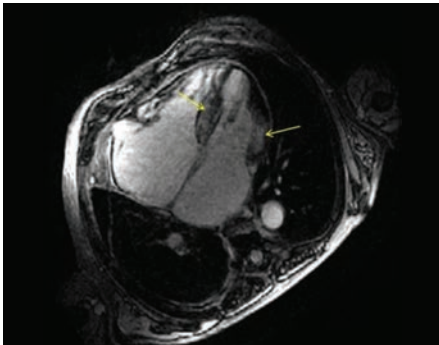
Saat ini manajemen terapi ATTR-CA tidak hanya terbatas menangani komplikasi kardiovaskular seperti gagal jantung dan



## TINJAUAN PUSTAKA



aritmia saja, tetapi juga mengobati proses penyakit yang mendasari.



**Gambar 4.** Anak panah kuning menunjukkan gambaran LGE di dinding atrium septum dan lateral pada MRI jantung

### 1. Pengobatan Gagal Jantung

Manajemen utama ATTR-CA adalah mempertahankan euvolemia dengan membatasi natrium dan menggunakan obat diuretik.<sup>12</sup> Diuretik adalah pengobatan

anti-hipertensi utama pada penderita ATTR-CA. *Loop diuretic* sering dikombinasikan dengan *mineralcorticoid receptor antagonist* seperti spironolakton. Pengobatan standar kardiomiopati seperti *beta blocker*, ACE-I, dan ARB sering menyebabkan hipotensi dan kelelahan pasien amiloidosis jantung. *Beta blocker* dan CCB tidak dapat ditoleransi dengan baik karena pasien ATTR-CA sangat bergantung pada denyut dan kontraktilitas jantung untuk mempertahankan curah jantung.<sup>19</sup>

### 2. Pengobatan Aritmia

Kardiomiopati amiloid dikaitkan dengan disfungsi atrium serta aritmia di atrium dan ventrikel. Antikoagulan diindikasikan pada pasien ATTR-CA dengan atrial fibrilasi/*flutter* tanpa memperhatikan skor CHA2 DS2 -VASc.<sup>15</sup> Amiodaron merupakan agen antiaritmia pilihan pertama yang aman untuk mengontrol ritme dan denyut jantung karena memiliki blokade lebih sedikit dibandingkan

antiaritmia lain.<sup>5</sup>

### 3. Implantasi Pacu Jantung

Abnormalitas sistem konduksi sangat umum terjadi pada pasien ATTR-CA, sehingga sebagian besar membutuhkan alat pacu jantung. Indikasi pemasangan alat pacu jantung tetap mengikuti pedoman standar.<sup>20</sup>

### 4. Implantasi *Cardioverter-Defibrillator* (ICD)

Serangan jantung merupakan masalah utama pada kardiomiopati dan menjadi penyebab kematian satu dari empat penderita. *European Society of Cardiology Guidelines* (2015) mengatakan ICD dapat dipertimbangkan pada pasien ATTR-CA dengan riwayat ventrikular aritmia berkepanjangan dengan perkiraan angka harapan hidup di atas satu tahun (kelas IIa dan level C).<sup>20</sup>

### 5. Transplantasi Organ

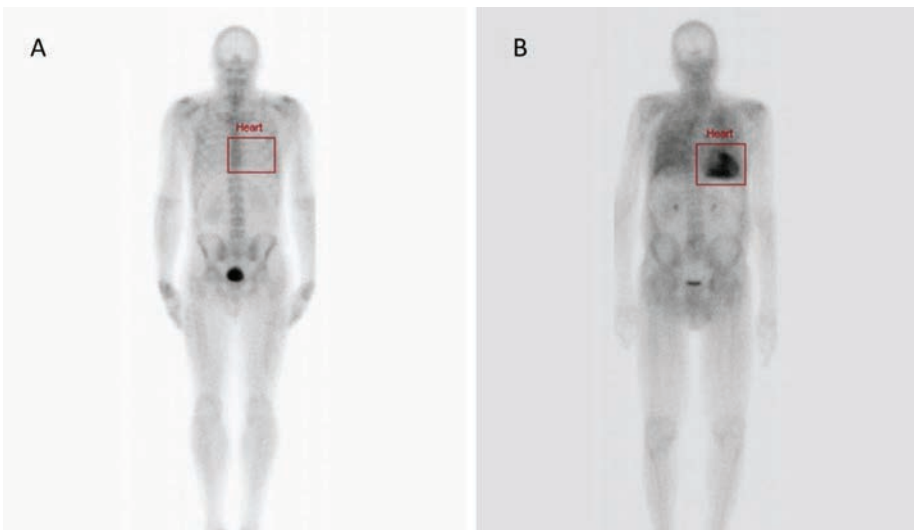
Tranplantasi hati dipertimbangkan sebagai terapi ATTRm-CA. Menurut *International Society for Heart and Lung Transplantation Guideline*, pasien usia tua dengan komplikasi kardiovaskular dominan (*wild type* atau varian Val122Ile) dipertimbangkan untuk tranplantasi jantung. Sedangkan transplantasi hati dan jantung dapat dipertimbangkan pada pasien usia muda untuk mencegah perkembangan sistemik.<sup>20</sup> Tranplantasi jantung pada pasien yang berusia >70 tahun tidak direkomendasikan.<sup>5</sup>

### 6. Inhibisi Sintesis mRNA *Transtyretin*

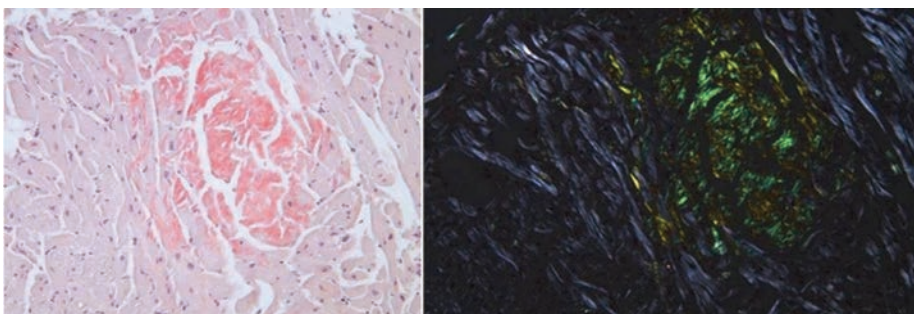
Patisiran merupakan agen sinRNA yang mengurangi pembentukan TTR dan deposit serum TTR di jaringan. Sedangkan inoterson merupakan oligonukleotida rantai tunggal yang mencegah degradasi mRNA pada TTR-wt dan TTR-m dengan cara berikatan dengan TTR mRNA.<sup>5</sup> Kedua obat tersebut telah disetujui FDA untuk pengobatan amiloidosis ATTR-m dengan neuropati.<sup>12</sup> Percobaan obat ini untuk pengobatan jantung sedang dilakukan.<sup>5</sup>

### 7. Stabilisasi Tetramer TTR

Tafamid adalah derivat *benzoxazol* yang secara kuat berikatan dengan *thyroxine binding sites* pada tetramer TTR. Hal tersebut mencegah disosiasi tetramer TTR ke bentuk monomer dan menghambat agregasi fibril amiloid.<sup>5</sup> Diflunisal, salah satu agen NSAID, secara *in vitro* memiliki cara kerja mirip tafamid.<sup>21</sup> Diflunisal dikontraindikasikan pada pasien gagal ginjal dan trombositopenia.<sup>5</sup>



**Gambar 5.** Tampilan *bone scan* yang khas pada pasien dengan amiloidosis jantung. (A) Pasien ATTR-CA dengan *grade 0* perugini, (B) Pasien ATTR-CA dengan *grade 3* perugini



**Gambar 6.** Hasil biopsi pada pasien ATTR-CA dengan pewarnaan *red congo*. **Gambar kiri** menunjukkan hasil biopsi di bawah mikroskop cahaya dan **gambar kanan** pada mikroskop cahaya terpolarisasi. Deposit TTR amiloid berikatan dengan pewarna *red congo* dan menghasilkan tampilan *apple-green*.



## TINJAUAN PUSTAKA



8. Peningkatan *Clearance* Fibril Amiloid Polifenol utama pada teh hijau, *Epigallocatechin-gallate*, dan kombinasi terapi doksisislin dengan ursodiol dinilai efektif menurunkan agregasi fibril amiloid. Dua studi observasional yang dilakukan oleh Fabian dan Kristen mengungkapkan bahwa pasien ATTRwt-CA yang mengonsumsi teh hijau selama 12 bulan secara signifikan mengalami penurunan massa ventrikel kiri antara 6-13% yang dievaluasi melalui MRI jantung.<sup>21</sup> Namun, saat ini percobaan klinik untuk kedua obat tersebut masih terbatas.

### Prognosis

Prognosis sangat dipengaruhi stadium penyakit.<sup>1</sup> Mayo dan *UK National Staging System* adalah salah satu sistem stratifikasi prognosis yang dipakai saat ini baik pada ATTR-wt maupun ATTR-m.<sup>17</sup> Menurut data *UK National Cardiac Amyloidosis Centre staging system for ATTR*, median *survival rate* untuk derajat satu adalah 69,2%, derajat dua 46,7% dan derajat tiga 24,1%. Diagnosis sedini mungkin tidak hanya berpengaruh terhadap hasil terapi yang maksimal tetapi juga prognosis.<sup>5</sup>

### Ringkasan

ATTR-CA merupakan salah satu penyebab kardiomiopati pada pasien HFpEF, umumnya pada laki-laki usia >65 tahun. Kondisi tersebut dapat disebabkan oleh deposisi amiloid fibril akibat mutasi genetik di protein TTR (ATTR-m) atau proses penuaan (ATTR-wt). Pengobatan ATTR-CA saat ini tidak hanya terbatas pada komplikasi kardiovaskular tetapi juga meliputi pengobatan penyakit yang mendasari. Hal tersebut diharapkan dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Hafeez AS, Bavry AA. Diagnosis of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Cardiol Ther* [Internet]. 2020/04/07. 2020 Jun;9(1):85–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32266575>
2. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(21):2451–66.
3. Cowgill JA, Wight JN. ATTR Cardiac Amyloidosis: Classification, Diagnosis, and Management. In: *Encyclopedia of Cardiovascular Research and Medicine* [Internet]. Elsevier Inc.; 2018. p. 242–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-809657-4.10983-4>
4. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, Dispenzieri A, Witteles R, Drachman B, et al. Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(2):161–72.
5. Bart NK, Thomas L, Korczyk D, Atherton JJ, Stewart GJ, Fatkin D. Amyloid Cardiomyopathy. *Hear Lung Circ* [Internet]. 2020;29(4):575–83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.11.019>
6. Martinez-Naharro A, Hawkins PN, Fontana M. Cardiac Amyloidosis. *Clin Med (Northfield Il)* [Internet]. 2018 Apr 1;18(2):30–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29700090>
7. Halatchev IG, Zheng J, Ou J. Wild-type Transthyretin Cardiac Amyloidosis (ATTRwt-CA), Previously Known as Senile Cardiac Amyloidosis: Clinical Presentation, Diagnosis, Management and Emerging Therapies. *J Thorac Dis* [Internet]. 2018 Mar;10(3):2034–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29707360>
8. Ton V-K, Mukherjee M, Judge DP. Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Pathogenesis, Treatments, and Emerging Role in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Clin Med Insights Cardiol* [Internet]. 2015 Jan 5;8(Suppl 1):39–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25628512>
9. Roberts JR, Lan ML, Mank VMF. Transthyretin-Related Amyloidosis [Internet]. *MedScape*. 2020 [cited 2020 Dec 12]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/335301-overview>
10. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) Cardiac Amyloidosis. *Natl Institutes Heal* [Internet]. 2013;126(10):1286–1300. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
11. Buxbaum JN, Tagoe C, Gallo G, Walker JR, Kurian S, Salomon DR. Why are Some Amyloidoses Systemic? Does Hepatic “Chaperoning at a Distance” Prevent Cardiac Deposition in a Transgenic Model of Human Senile Systemic (Transthyretin) Amyloidosis? *FASEB J* [Internet]. 2012/02/23. 2012 Jun;26(6):2283–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22362898>
12. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2019 Jun 11;73(22):2872–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31171094>
13. P LP, David S. Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Circulation* [Internet]. 2016 Jan 19;133(3):245–7. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020351>
14. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM, et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. *JACC Hear Fail*. 2019;7(8):709–16.
15. Griffin JM, Maurer MS. Transthyretin Cardiac Amyloidosis: A Treatable Form of Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *Trends Cardiovasc Med* [Internet]. 2019;17(36):1050–738. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.12.003>
16. Sher T, Gertz MA. Amyloid Cardiomyopathy. In: Vasan RS, Sawyer DBB-E of CR and M, editors. *Encyclopedia of Cardiovascular Research and Medicine* [Internet]. Oxford: Elsevier; 2018. p. 66–79. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128096574110518>
17. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar A V, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Jul;142(1):7–22.
18. Strouse C, Briasoulis A, Fonseca R, Jethava Y. Approach to A Patient with Cardiac Amyloidosis. *J Geriatr Cardiol* [Internet]. 2019 Jul;16(7):567–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31447895>
19. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac Amyloidosis: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Trends Cardiovasc Med* [Internet]. 2017/07/13. 2018 Jan;28(1):10–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28739313>
20. Macedo AVS, Schwartzmann PV, de Gusmão BM, Melo MDT de, Coelho-Filho OR. Advances in the Treatment of Cardiac Amyloidosis. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 2020 Apr 23;21(5):36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32328845>
21. Yamamoto H, Yokochi T. Transthyretin Cardiac Amyloidosis: An Update on Diagnosis and Treatment. *ESC Hear Fail* [Internet]. 2019/09/25. 2019 Dec;6(6):1128–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31553132>