

DOI: 10.59715/pntjimp.1.4.5

Tổng quan bệnh tim thoái hóa dạng bột trong thực hành lâm sàng

Nguyễn Minh Qui¹, Phạm Duy Quang², Nguyễn Tuấn Vũ³

¹Khoa Tim Mạch - TTYK Medic

²Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

³Bộ môn Nội tổng quát, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Tóm tắt

Amyloidosis là một bệnh lý ảnh hưởng đến nhiều cơ quan do sự lắng đọng bất thường của các protein trong các mô khác nhau. Biểu hiện lâm sàng phụ thuộc vào thể bệnh và vị trí lắng đọng của các sợi amyloid. Các triệu chứng hầu hết không đặc hiệu, bao gồm mệt mỏi, khó thở, sụt cân, phù ngoại vi, xu hướng dễ chảy máu và các đặc điểm khác như bệnh thần kinh tự chủ hoặc bệnh thần kinh ngoại biên. Biểu hiện tim mạch của amyloidosis cũng rất đa dạng như rối loạn nhịp, hạ huyết áp tư thế và thậm chí là suy tim. Chẩn đoán bệnh cơ tim thoái hóa dạng bột thường khó khăn do biểu hiện lâm sàng không đặc hiệu, diễn tiến bệnh âm thầm kéo dài và tương đối hiếm gặp. Vì vậy bệnh có thể không được chẩn đoán trong nhiều năm dẫn đến gia tăng tỉ lệ tử vong. Đánh giá bệnh cơ tim thoái hóa dạng bột đòi hỏi phải tiếp cận đa mô thức bằng các phương tiện hình ảnh học như siêu âm tim, cộng hưởng từ tim, hình ảnh học hạt nhân và các chỉ dấu sinh học. Tuy nhiên, tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán amyloidosis vẫn là sinh thiết. Cho đến nay các chiến lược chẩn đoán bệnh cơ tim thoái hóa dạng bột vẫn chưa được thống nhất giữa các tổ chức tim mạch lớn trên thế giới.

Từ khóa: Bệnh cơ tim thoái hóa dạng bột, globulin miễn dịch chuỗi nhẹ, Transthyretin, cộng hưởng từ tim.

Abstract

Overview of cardiac amyloidosis in clinical practice

Amyloidosis is a disease that affects many organs due to abnormal protein deposition in various tissues. Clinical manifestations depend on the type of disease and the location of amyloid infiltration. Symptoms are usually nonspecific and include fatigue, dyspnea, weight loss, peripheral edema, bleeding tendency, and other autonomic or peripheral neuropathy features. Also, the cardiovascular manifestations of amyloidosis are highly variable, including cardiac arrhythmias, orthostatic hypotension, and even heart failure. Diagnosis of cardiac amyloidosis can be difficult due to nonspecific presentation, persistent silencing, and relative rarity. Amyloidosis goes undiagnosed for years, increasing mortality. Evaluation of cardiac amyloidosis requires a multimodal approach using echocardiography, cardiac magnetic resonance, nuclear imaging, and many biomarkers. However, biopsy remains the gold standard for diagnosing amyloidosis. To date, the diagnosis of cardiac amyloidosis remains divided among major cardiovascular organizations.

Keywords: Cardiac Amyloidosis, immunoglobulin light chain, Transthyretin, cardiac magnetic resonance.

Ngày nhận bài:

20/8/2022

Ngày phân biện:

20/9/2022

Ngày đăng bài:

20/10/2022

Tác giả liên hệ:

Nguyễn Minh Qui

Email:

VNminhQui@gmail.com

ĐT: 0899320390

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Amyloidosis là bệnh lý ảnh hưởng đến nhiều cơ quan do sự sắp xếp bất thường của các protein dẫn đến sự lắng đọng của chúng trong các mô khác nhau. Hiện nay, amyloidosis được coi là một bệnh “hiếm gặp”, có ít hơn 1/200.000 bệnh nhân (BN) ở Hoa Kỳ và ít hơn 1/2.000 BN ở châu Âu bị ảnh hưởng. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu mới nổi đang cho thấy bệnh tim thoái hóa dạng bột (CA - Cardiac amyloidosis), đặc biệt là CA liên quan đến Transthyretin (ATTR - CA - Transthyretin cardiac amyloidosis) có thể phổ biến hơn so với những đánh giá trước đây. Trong các nghiên cứu khám nghiệm tử thi, tỷ lệ hiện mắc CA là 10 - 25% đã được báo cáo ở người trên 80 tuổi, nhấn mạnh rằng tình trạng này phổ biến hơn so với những gì chúng ta nghĩ [5]. ATTR - CA đã được báo cáo ở 16% BN bị hẹp động mạch chủ do thoái hóa và ở 13 - 17% BN suy tim với phân suất tống máu bảo tồn. Theo Niccolò Maurizi và cộng sự, CA có tỷ lệ hiện mắc 9% ở những BN được chẩn đoán ban đầu là bệnh cơ tim phì đại (HCM - Hypertrophic cardiomyopathy) và tăng theo độ tuổi, từ 1% ở độ tuổi 40 - 49 tuổi lên 26% ở những BN > 80 tuổi [25]. Biểu hiện lâm sàng phụ thuộc vào vị trí lắng đọng của các sợi amyloid. Chẩn đoán CA có thể khó khăn do các biểu hiện không đặc hiệu và bệnh tương đối hiếm gặp trên lâm sàng. Amyloidosis có thể không được chẩn đoán trong nhiều năm, dẫn đến gia tăng tỉ lệ tử vong. Với sự phát triển của các phương tiện hình ảnh học như siêu âm tim, cộng hưởng từ tim (CMR - Cardiac magnetic resonance), xạ hình và các chỉ dấu sinh học, CA có thể được chẩn đoán sớm. Mặc dù vậy vẫn còn đó những điểm chưa thống nhất giữa các tổ chức tim mạch lớn trên thế giới về các chiến lược chẩn đoán CA [32], [33].

2. TỔNG QUAN

2.1. Giới thiệu

Thuật ngữ amyloidosis (từ tiếng Hy Lạp *αμυλον*: amylon, “bột”) đã được biến đến từ thế kỷ 19 bởi Rudolf Virchow, ông là một nhà nghiên cứu bệnh học người Đức [6]. CA thường dùng để mô tả một nhóm bệnh lý di truyền trong gia đình hoặc mắc phải đặc trưng bởi sự lắng đọng ngoại bào của các sợi protein không tan [6], [32].

2.2. Phân Loại

Bệnh amyloidosis globulin miễn dịch chuỗi nhẹ (AL): Đây là dạng amyloidosis thường gặp ở các nước phát triển trong khi amyloid A amyloidosis thường gặp ở các nước đang phát triển [7], [42]. AL là kết quả của tích lũy của các globulin miễn dịch chuỗi nhẹ có thể gặp trong bệnh đa u tủy và các rối loạn tương tự [6], [42].

Amyloidosis liên quan đến sự lắng đọng của Transthyretin (ATTR) có hai dạng: amyloidosis di truyền mang tính gia đình và amyloidosis do tuổi già [6]. ATTR di truyền mang tính gia đình là do đột biến trội tự phát trong gen Transthyretin (ATTRm). Bệnh ATTR do quá trình lão hóa thì tiến triển chậm do sự lắng đọng amyloid có nguồn gốc từ Transthyretin loại “hoang dại” (ATTRwt) [6], [42].

Amyloid A (AA) amyloidosis là kết quả của sự lắng đọng protein AA huyết thanh ở BN rối loạn viêm mạn tính, như viêm khớp dạng thấp hoặc bệnh viêm ruột. Nó chủ yếu ảnh hưởng đến thận và hiếm khi ở tim [6], [42].

Ngoài ra cũng có các dạng CA khác như amyloidosis tâm nhĩ đơn độc và amyloidosis liên quan đến chạy thận nhân tạo (gây ra bởi sự tích tụ β 2-microglobulin trong trường hợp tăng urê huyết mạn tính) [6], [42].

Bảng 2.1. Phân loại bệnh amyloidosis và các cơ quan bị ảnh hưởng. (Nguồn: Wechalekar, A. D và cộng sự (2016). Systemic amyloidosis. The Lancet, 387 (10038), 2641-2654.) [42]

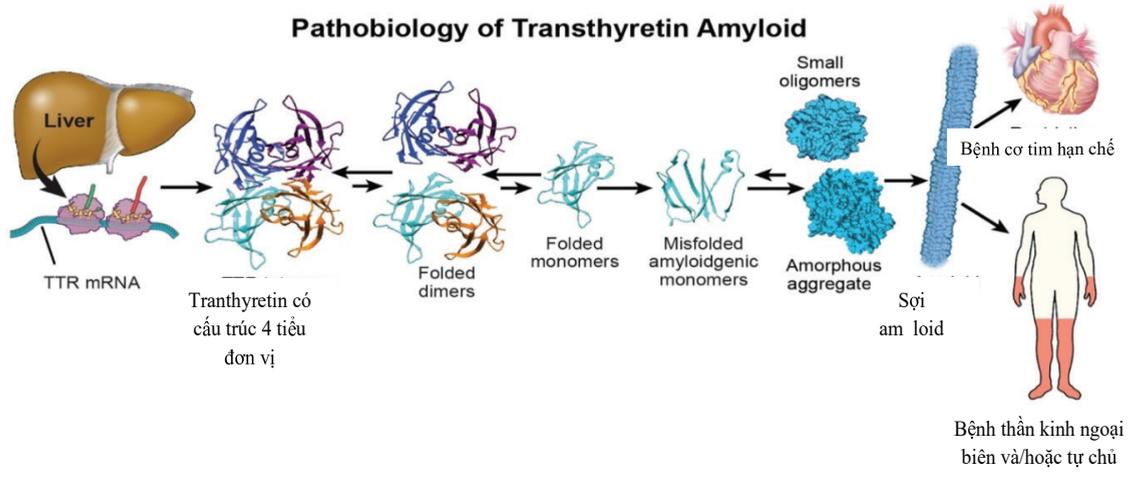
	Tiền chất Protein	Nguyên nhân rối loạn	Các cơ quan liên quan				
			Tim	Thận	Gan	AN/PN*	Khác
AL	Chuỗi nhẹ globulin miễn dịch đơn dòng	Rối loạn chức năng tương bào	+++	+++	++	+(+)	Mô mềm, dạ dày - ruột
ATTRwt	Transthyretin “hoang dại”	Sự lão hóa	+++	+	-	+	Hội chứng ống cổ tay
ATTRm	Transthyretin đột biến	Đột biến gen	++	+	-	+++	Dạ dày ruột, võng mạc
AA	Amyloid A protein	Rối loạn viêm	-/+	+++	+	(+++)	Dạ dày - ruột

*AN/PN: Bệnh thần kinh tự động/bệnh thần kinh ngoại biên

2.3. Cơ chế bệnh sinh

Một số loại protein có thể gây nên bệnh amyloidosis và không phải tất cả đều ảnh hưởng đến tim. Nhóm AL do rối loạn chức năng của tương bào tại tủy xương, trong khi đó nhóm ATTR do sự đột biến của protein Transthyretin, đây là một protein vận chuyển của gan [32]. Transthyretin có cấu trúc gồm 4 tiểu đơn vị do 127 acid amin cấu thành, chức năng vận chuyển hormone tuyến giáp thyroxine và protein gắn retinol. Khi có bất thường của các tiểu đơn vị này sẽ tạo nên các protein tiền sợi hóa. Những protein tiền sợi hóa này có thể hợp lại và tạo nên các sợi amyloid lắng đọng vào các mô, bao gồm

cả mô cơ tim (gây thâm nhiễm cơ thất và thâm nhiễm nội mạc) [2]. ATTR có 2 phụ nhóm chính là ATTR thể đột biến (ATTRm) và ATTR thể “hoang dại” (ATTRwt). ATTRm có hơn 120 loại đột biến, một số loại đột biến đặc trưng gây nên tổn thương cơ tim nhiều hơn. ATTRm thường xảy ra ở tuổi tương đối trẻ và theo quy luật di truyền trội. Ngược lại, ở những BN ATTRwt trình tự gen của Transthyretin lại bình thường. Cho đến nay, người ta vẫn chưa hiểu rõ tại sao những protein trong thể hoang dại lại tổng hợp và trở nên mất ổn định, một số giả thuyết cho rằng có thể do tuổi. Các amyloidosis thứ phát sau bệnh lý viêm mạn tính rất hiếm gặp [32], [36].



Hình 2.1. Sinh bệnh học của bệnh amyloidosis liên quan đến sự bất thường của Transthyretin. (Nguồn: Ruberg FL và cộng sự, JACC. 2019) [36].

2.4. Bệnh tim thoái hóa dạng bột do globulin miễn dịch chuỗi nhẹ

Những tổn thương bệnh học của AL trên tế bào cơ tim hiện diện ở 90% BN, khoảng một nửa số BN này sẽ biểu hiện suy tim tâm trương tại thời điểm chẩn đoán [9]. Tổn thương cơ tim là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong, dẫn đến 75% BN tử vong do suy tim hay những rối loạn nhịp nguy hiểm [39], [16]. Những tiền chất của AL có thể là globulin miễn dịch Lambda hoặc Kappa tự do trong huyết tương. Biểu hiện lâm sàng đa dạng như bệnh cơ tim, bệnh lý thận và gan to. Có hai quá trình chính chịu trách nhiệm cho rối loạn tim mạch ở những BNAL-CA là do (1) lắng đọng những globulin miễn dịch chuỗi nhẹ ở khoang ngoại bào và (2) độc tính trực tiếp đối với tim [32]. Các globulin miễn dịch chuỗi nhẹ ảnh hưởng

sự co bóp của cơ tim và tác động trực tiếp lên tế bào cơ tim, thúc đẩy hiện tượng chết tự nhiên, rối loạn chức năng tế bào và gây các stress oxy hóa [32].

2.5. Bệnh tim thoái hóa dạng bột liên quan đến Transthyretin

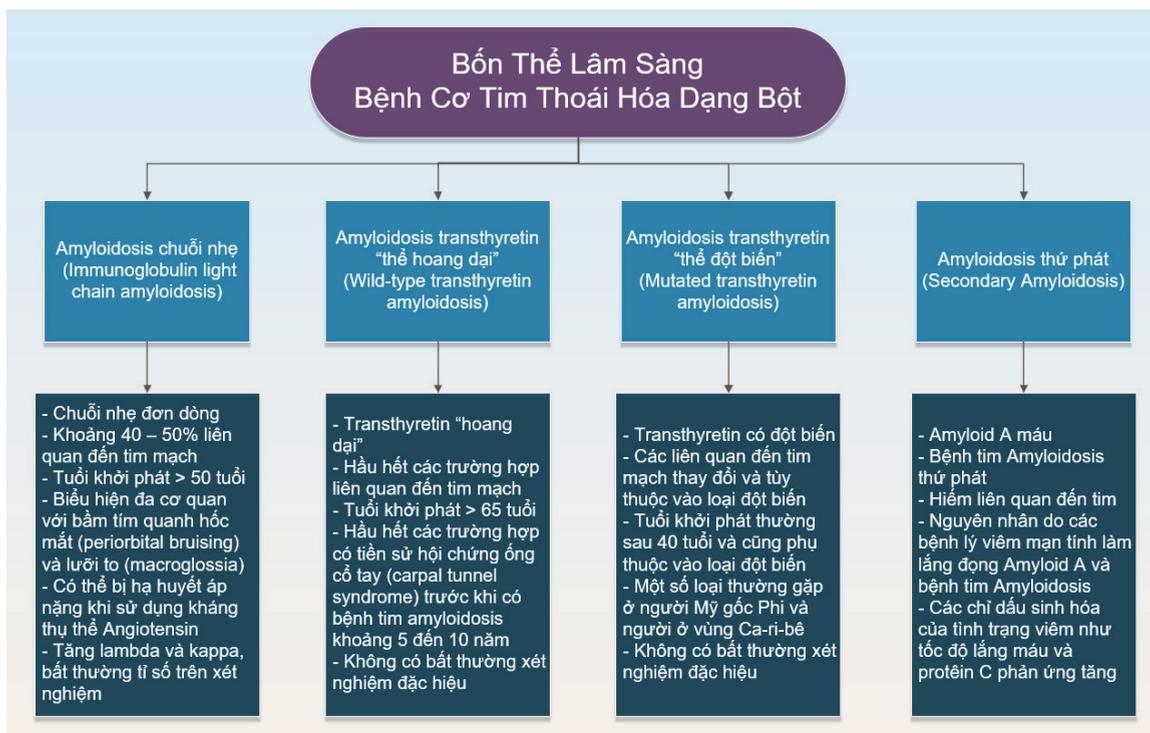
ATTR-CA là một nguyên nhân thường bị bỏ qua ở những BN suy tim lớn tuổi [32]. Ở những BN ATTRwt, gen của Transthyretin không bị biến đổi và biểu hiện tim mạch thường gặp ở những BN sau 60 tuổi [35]. ATTRwt có thể hiện diện lên tới 25% mẫu giải phẫu bệnh trong dân số trên 80 tuổi [35]. ATTRm di truyền theo tính trội, có những đột biến điểm trong gen của Transthyretin thúc đẩy tạo các sợi amyloid [32], [34]. Đột biến thay thế một acid amin làm mất ổn định cấu trúc của bốn tiểu đơn vị. Có hơn 120 loại đột biến khác nhau có thể có trên gen

Transthyretin, tạo nên sự không đồng nhất về kiểu hình cũng như về phân bố địa lý của thể bệnh này [32].

2.6. Biểu hiện lâm sàng

AL-CA thường hiếm khi được chẩn đoán trước khi có triệu chứng lâm sàng do diễn tiến mơ hồ [32]. Tỷ lệ mắc AL bằng nhau giữa nam và nữ, triệu chứng thường xuất hiện sau 50 tuổi [29]. Ở BN AL-CA, tất cả các cơ quan đều có thể bị tổn thương trừ hệ thần kinh trung ương [32]. Các triệu chứng đặc trưng là khó thở khi gắng sức, giảm khả năng vận động, mệt mỏi, phù chi dưới. Suy tim là một biểu hiện thường gặp, có thể gặp trên 90% BN, khoảng 50% trong số đó là suy tim tâm trương [32], thêm vào đó suy tim cũng là một biểu hiện đặc trưng của AL [32],

[14]. BN AL có thể bị tụt huyết áp khi sử dụng thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc chẹn thụ thể angiotensin. Tổn thương thần kinh ngoại biên có thể gặp ở 20% BN AL và hội chứng ống cổ tay rất phổ biến. Lưỡi to (Macroglossia) là một triệu chứng rất gợi ý BNAL, tuy nhiên chỉ gặp ở 15% BN [32], [14]. Tổn thương gan có thể biểu hiện gan to, tăng nồng độ phosphatase kiềm. Tổn thương phổi biểu hiện bằng bệnh phổi mô kẽ do lắng đọng amyloid ở mô kẽ. Nếu có tổn thương thận, lâm sàng thường biểu hiện bằng tiểu đạm lượng nhiều chủ yếu là albumin và chuỗi nhẹ, có thể sử dụng tiêu chuẩn tiểu đạm trên 0,5 gam/ngày để chẩn đoán [8]. Bầm quanh hốc mắt (Periorbital bruising) hay ban xuất huyết quanh hốc mắt (Periorbital purpura) kèm [18], [32].



Sơ đồ 2.1. Các dạng phổ biến nhất và biểu hiện lâm sàng thường gặp của bệnh Amyloidosis.

(Nguồn: Pour-Ghaz I, Bath A và cộng sự, Current Problems in Cardiology. 2022) [32]

Biểu hiện lâm sàng ATTR-CA rất thay đổi, từ tổn thương thần kinh ưu thế cho đến tổn thương tim mạch ưu thế. ATTRwt-CA gây tổn thương tim đặc trưng bởi sự suy giảm chức năng tâm thu, rung nhĩ và rối loạn nhịp thất. Bệnh lý này gặp ở nam nhiều hơn nữ và thường sau 70 tuổi [32]. Hội chứng ống cổ tay và biểu hiện thận rất thường gặp. BN thường có sụt cân. Đứt gân cơ nhị đầu là một biểu hiện đặc biệt của ATTRwt gặp ở 33% BN [13]. BN cũng có thể khó thở khi

gắng sức và rối loạn nhịp [18], [32]. ATTRm là một bệnh hiếm gặp, thường xuất hiện ở nam sau 40 tuổi, biểu hiện lâm sàng cũng rất thay đổi tùy theo dạng đột biến [29]. Do lâm sàng phức tạp nên BN thường được chẩn đoán trễ và một vài nghiên cứu cho thấy rằng thời gian chậm trễ có thể lên tới 8 năm. Hội chứng ống cổ tay là biểu hiện đầu tiên ở 33% BN, thường xảy ra trước tổn thương tim từ 5 - 10 năm [40]. Sau đó bệnh sẽ diễn tiến tới bệnh lý thần kinh ngoại

biên, bệnh lý thần kinh tự chủ và tổn thương tim [38]. Bệnh lý thần kinh tự chủ biểu hiện ở tiết niệu - sinh dục, tiêu hóa, hay thần kinh liên quan đến vận mạch, các triệu chứng có thể gặp là nôn ói, táo bón, hạ huyết áp tư thế, bí tiểu và rối loạn chức năng tình dục [44]. Biểu hiện thần kinh trung ương có thể gặp, tuy nhiên ít gặp hơn những cơ quan khác [32]. ATTRm thường gây suy tim tiến triển chậm. Tiền sử gia đình BN thường ghi nhận có người thân mắc các bệnh lý về thần kinh. BN ATTRm-CA biểu hiện suy tim phân suất tống máu bảo tồn, block dẫn truyền, đột tử do tim [18], [32].

2. 7. Chẩn đoán

2.7.1. Các dấu ấn sinh học

N-terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), một peptide liên quan đến rối loạn chức năng của tim và tình trạng suy tim. Chỉ dấu sinh học này gia tăng ở cả ATTR và AL [31], [32]. Troponin I và troponin T có thể tăng do tổn thương cơ tim hoặc phản ứng viêm của cơ tim. Tăng nồng độ troponin ở BN AL liên quan đến tăng tỉ lệ tử vong, giảm phân suất tống máu và tăng độ dày thất trái [22], [23]. sST2 (Soluble suppression of tumorigenicity) là một dấu ấn khác cho tiên lượng BN AL, BN có nồng độ sST2 tăng trên 30 ng/mL sẽ có tiên

lượng sống 1 năm là 43% và tiên lượng sống 5 năm là 22% [22], [23]. Ngoài ra sST2 còn gây độc tính trên tế bào cơ tim như xơ hóa, giảm co bóp và phì đại thông qua cơ chế liên kết với interleukin - 23 [31], [32]. Nồng độ chuỗi nhẹ Lambda và Kappa huyết tương tăng trong AL và có thể góp phần vào tiên lượng và chẩn đoán, ngoài ra khi sử dụng phương pháp điện di miễn dịch, tỉ lệ bỏ sót chuỗi nhẹ chỉ vào khoảng 0,5% [31], [32]. Ngoài ra cũng có một số dấu ấn sinh học nổi bật khác vẫn đang còn nghiên cứu [32].

2.7.2. Điện tâm đồ

Sự lắng đọng Amyloid trong mô kẽ cơ tim hoặc hệ thống dẫn truyền tim có thể gây ra các bất thường về điện tâm đồ (ECG) bề mặt (Bảng 2.3). Tuy nhiên, hầu hết các phát hiện ECG không đặc hiệu cho CA và giá trị chẩn đoán của những phát hiện này có thể khác nhau giữa các loại bệnh amyloidosis hoặc theo mức độ của bệnh. Ở giai đoạn đầu của bệnh, ECG có thể bình thường, sự hiện diện của điện áp thấp thường xảy ra trước quá trình thâm nhiễm ở thất trái và nó có thể là dấu hiệu sớm của bệnh [15]. Vì CA nói chung là một bệnh tiến triển, do đó điều quan trọng là phải đánh giá những thay đổi theo trình tự thời gian, ngay cả những BN không có bất thường ECG [19].

Bảng 2.3. Đặc điểm điện tâm đồ theo các thể bệnh tim thoái hóa dạng bột.

(Nguồn: Kitaoka H và cộng sự, Circulation Journal. 2020;84(9):1610-71.) [19]

Loại	Điện thế thấp	Giả nhồi máu	Bloc nhĩ - thất	Rung nhĩ
AL	23 - 46%	15 - 69%	15 - 26%	6 - 32%
ATTR “hoang đại”	13 - 40%	18 - 71%	11 - 33%	27 - 67%
ATTR “đột biến”	23 - 38%	18 - 69%	25 - 45%	5 - 17%

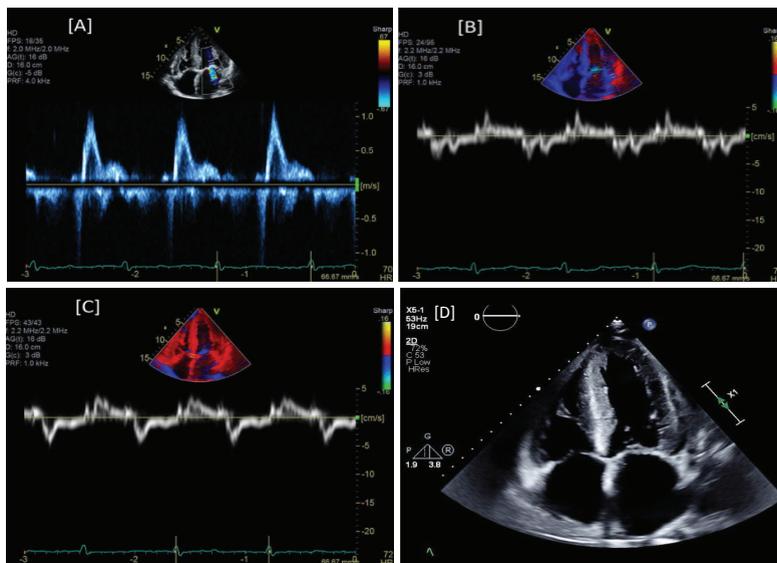
2.7.3. Siêu âm tim

Siêu âm tim (SAT) là một phương tiện không xâm lấn thường được sử dụng nhất để đánh giá CA [4]. SAT cho thấy những bất thường thất trái ngay trước khi có biểu hiện lâm sàng của suy tim [4], [6].

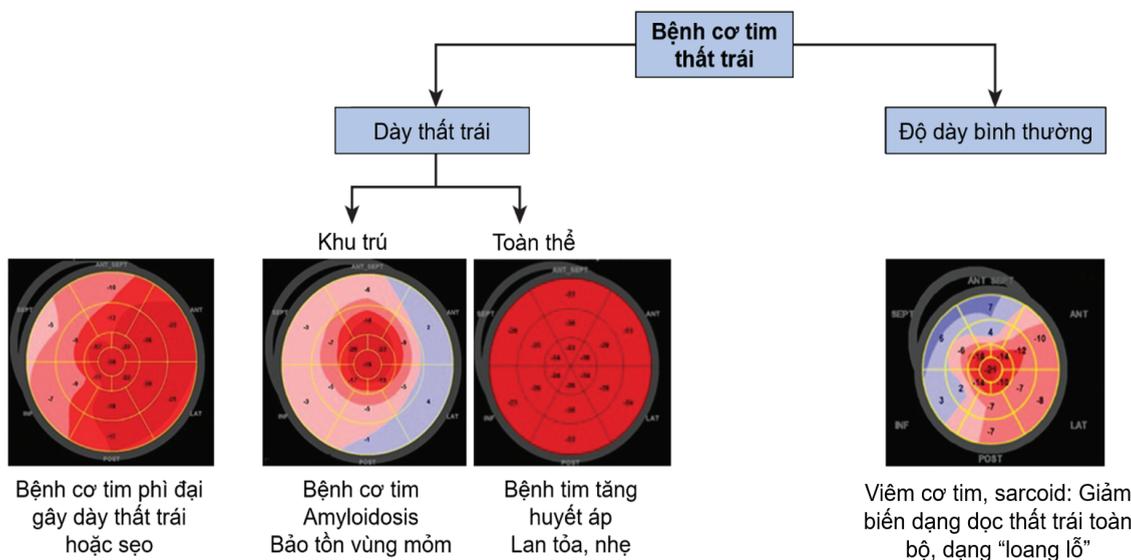
Rối loạn chức năng tâm trương là biểu hiện đầu tiên của CA, rối loạn chức năng tâm thu thường xảy ra sau đó và cũng là một yếu tố tiên lượng nặng (Hình 2.3). Tràn dịch màng ngoài tim dai dẳng là một yếu tố gợi ý CA đặc biệt khi kèm với rối loạn dẫn truyền trong tim. Nguy cơ huyết khối trong buồng tim cũng gia tăng đặc biệt khi kèm với rung nhĩ [6].

Vận tốc Doppler mô được đo phía vách (septal) và phía bên (lateral) vòng van hai lá ở

mặt cắt bốn buồng từ mòm phản ánh sự di chuyển theo chiều dọc của vòng van hai lá trong thì tâm thu và tâm trương. Hai vận tốc này có thể cung cấp bằng chứng về suy giảm chức năng tâm thu và tâm trương ngay cả khi phân suất tống máu bảo tồn. Giá trị bình thường của vận tốc Doppler mô ở phía vách và phía bên vòng hai lá thường giảm theo tuổi. Ví dụ, ở tuổi 60 trở lên, giá trị sóng tâm trương sớm (e') bình thường là $10,4 \pm 2,1$ cm/s ở phía vách vòng van hai lá và $12,9 \pm 3,5$ cm/s ở phía bên vòng van hai lá [6]. Trong CA, vận tốc e' thường rất thấp. Vận tốc này thường nhỏ hơn 8 cm/s. Hơn nữa, tỷ lệ giữa vận tốc đầu tâm trương (e') và cuối tâm trương (a') của Doppler mô tại vòng van hai lá (tỷ lệ e' / a') giảm dần khi tình trạng CA tiến triển (Hình 2.3) [6].



Hình 2.3. Doppler xung dòng máu qua van hai lá cho thấy hạn chế đồ đầy [A]. Giảm vận tốc vòng van hai lá trên Doppler mô ở vị trí bên [B] và vách [C]. Hình ảnh bốn buồng từ mỏm cho thấy dày thất trái, dẫn hai tâm nhĩ và dày van hai lá và van ba lá [D]. (Nguồn: Agrawal T, Nagueh SF., Heart Failure Reviews. 2022;27(5):1505-13.) [4]



Sơ đồ 2.2. Đặc điểm siêu âm tim đánh dấu mô ở một số bệnh cơ tim thất trái. [Nguồn: Phelan D, Thomas J. Evaluation and monitoring of patients with cardiomyopathies (including myocardial infiltration). ASE’s Comprehensive Strain Imaging; 2022.] [45]

SAT đánh dấu mô cho nhiều thông tin rất có giá trị trong chẩn đoán cũng như phân tầng nguy cơ BN [4]. Hình ảnh “quả dâu tây trên chiếc bánh” (cherry on the top) trên siêu âm đánh dấu mô rất điển hình cho CA. Hình ảnh này thể hiện cho sự ảnh hưởng chủ yếu xảy ra ở vùng đáy tim và vùng giữa tim hơn so với vùng mỏm tim làm cho biến dạng theo trục dọc toàn bộ thất trái giảm ở các phần đáy và giữa [4]. Sự giảm biến dạng theo trục dọc toàn bộ xảy ra do các

sợi amyloid chủ yếu lắng đọng ở vùng dưới nội tâm mạc, nơi chịu trách nhiệm chính cho biến dạng dọc. Khoảng giá trị bình thường của biến dạng theo trục dọc toàn bộ thất trái đỉnh tâm thu là dưới $-18 \pm 2\%$; BNCA thường có giá trị của biến dạng theo trục dọc toàn bộ trên -12% [27]. Sự giảm biến dạng theo trục dọc toàn bộ xảy ra sớm trong quá trình bệnh và phản ánh rối loạn chức năng tâm thu mặc dù phân suất tống máu thất trái và phân suất co giãn vẫn bảo tồn. Cơ

chế chính xác cho sự bảo tồn ở vùng mỏm vẫn chưa được làm sáng tỏ đầy đủ. Tuy nhiên, bảo tồn ở mỏm đã được chứng minh là có độ nhạy 93% và đặc hiệu 82% trong chẩn CA so với các

rối loạn khác như tăng độ dày thành thất trái [6]. Những biểu hiện trên SAT của CA cũng có thể gặp trên các bệnh cơ tim hạn chế do nguyên nhân khác [4], [6], [45].

Bảng 2.4. Đặc điểm siêu âm tim điển hình của bệnh tim thoái hóa dạng bột.
(Nguồn: Agrawal T, Nagueh SF., Heart Failure Reviews. 2022;27(5):1505-13.) [4]

Đặc điểm siêu âm tim	Các biểu hiện điển hình của bệnh tim thoái hóa dạng bột
Đặc điểm hình thái	
1. Dày thành tim	Tăng bề dày thất trái > 12mm mà không có nguyên nhân khác Bất thường độ dày thành thất trái tương đối (>0,42) Dày thành tự do thất phải > 5mm
2. Phản âm cơ tim	Hình ảnh gương vỡ
3. Khối cơ thất trái	Tăng khối cơ thất trái không phù hợp với điện thế phức bộ QRS trên ECG 12 chuyển đạo
4. Kích thước thất trái	Thường bình thường hoặc nhỏ
5. Kích thước tâm nhĩ	Lớn hai tâm nhĩ gợi ý tăng áp lực đổ đầy hai thất kéo dài
6. Vách liên nhĩ và các van tim	Dày đồng nhất (>0,5cm)
7. Tràn dịch màng ngoài tim và tràn dịch màng phổi	Không đặc hiệu cho CA, tuy nhiên khi có sự hiện diện của đặc điểm này cùng với các đặc điểm khác sẽ tăng độ mạnh của chẩn đoán
Chức năng tâm trương	
1. Chức năng tâm trương thất trái	Sự rối loạn chức năng tâm trương tùy theo mức độ thâm nhiễm amyloid, có thể tiến triển từ suy giảm chức năng thư giãn (rối loạn chức năng độ 1) đến hình ảnh giả bình thường (rối loạn chức năng độ 2) đến hạn chế đổ đầy (rối loạn chức năng độ 3). Giảm vận tốc vòng van hai lá trên Doppler mô.
2. Chức năng tâm trương thất phải	Bệnh ở giai đoạn đầu có liên quan đến suy giảm khả năng thư giãn và khi bệnh tiến triển liên quan đến hạn chế đổ đầy.
3. Sức căng tâm nhĩ trái	Giảm sức căng tâm nhĩ trái có thể do (a) tình trạng quá tải hoặc (b) thâm nhiễm amyloid ở tâm nhĩ
4. Tăng áp động mạch phổi	Áp lực động mạch phổi tâm thu > 35mmHg
Chức năng tâm thu	
1. Phân suất tổng máu thất trái	Thường bảo tồn cho đến giai đoạn cuối của bệnh
2. Thể tích nhát bóp thất trái	Giảm thể tích nhát bóp thất trái do thể tích buồng thất trái nhỏ và rối loạn chức năng tâm trương
3. Phân suất co bóp cơ tim	Tỷ số thể tích nhát bóp thất trái/khối cơ thất trái (<34%)
4. Biến dạng theo trục dọc thất trái toàn bộ	Hình ảnh “cherry-on-top”: Bảo tồn biến dạng theo trục dọc thất trái ở vùng mỏm và suy giảm biến dạng theo trục dọc thất trái vùng đáy/giữa.
5. Rối loạn chức năng tâm thu thất phải	Sự di động mặt phẳng vòng van ba lá trong thì tâm thu <17mm Vận tốc tâm thu của vòng van ba lá trên Doppler mô < 9.5cm/s

2.7.4. Cộng hưởng từ tim

Cộng hưởng từ tim (CMR) là một hình thức chẩn đoán không xâm lấn, giúp đánh giá và xác định đặc điểm các mô đặc trưng cho amyloidosis [32]. Phi đại cơ tim là dấu hiệu hàng đầu, có liên quan với thâm nhiễm cơ tim lan tỏa do các sợi protein amyloid. Phi đại cơ tim thường gặp nhất là dạng đồng tâm nhưng đôi khi theo kiểu không đối xứng, ưu thế ở vách liên thất, vách liên nhĩ và thành tự do của nhĩ phải. Dày thành nhĩ phải và dày vách liên nhĩ (trên 6 mm) kết hợp với tổn thương đối xứng hoặc không đối xứng của thất trái sẽ là những yếu tố gợi ý CA. Các chỉ số của CA trên hình ảnh CMR bao gồm tăng tín hiệu muộn gadolinium (LGE - Late gadolinium enhancement) và nhiều tham số định lượng khác như bản đồ T1 (T1 mapping), thể tích ngoại bào (ECV) và bản đồ T2 (T2 mapping) [3], [21], [37].

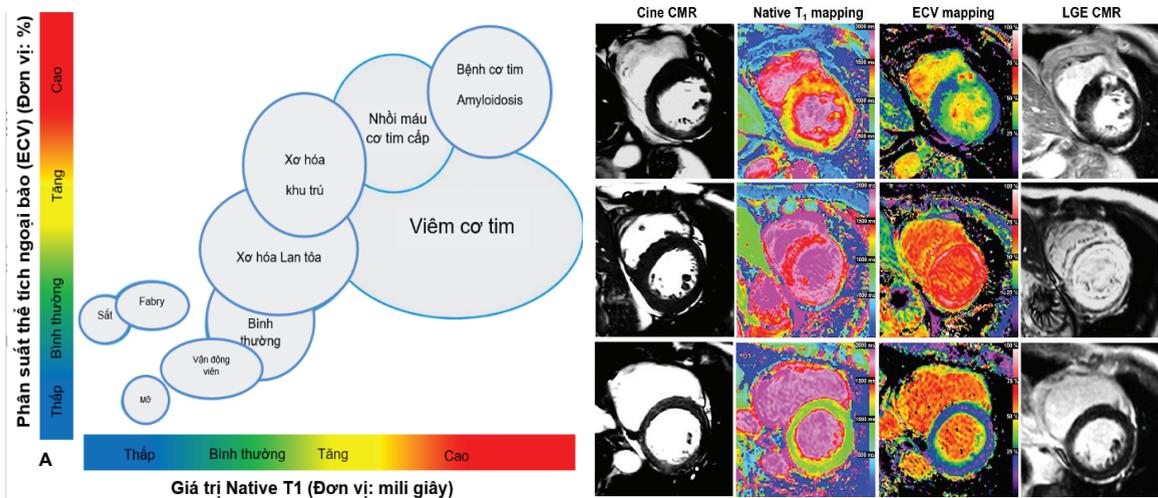
Sự lắng đọng amyloid ở tim là cơ chế sinh lý bệnh quan trọng trong CA. LGE giúp xác định tình trạng thâm nhiễm [11]. Đặc điểm LGE điển hình (không phân biệt loại amyloid) theo tiến trình tự nhiên của bệnh bao gồm không phát hiện hình ảnh tăng tín hiệu muộn gadolinium, dưới nội tâm mạc và xuyên thành [11]. Một điểm cần lưu ý là hình ảnh bất thuốc thì muộn gadolinium dưới nội mạc dạng vòng theo chu vi, không phân bố theo vùng mạch vành rất gợi ý cho chẩn đoán CA (Hình 2.4) [30]. Mặc dù LGE là một chỉ số định tính tốt của CA, nhưng nó thiếu khả năng định lượng sự thâm nhiễm amyloid. Ngược lại, T1 và ECV cung cấp các tiêu chuẩn để định lượng và theo dõi gánh nặng bệnh tật, cho phép phân tầng bệnh và đánh giá đáp ứng với điều trị [26].

Thời gian native T1 kéo dài với xơ, phù, amyloid và ngắn lại với giảm xơ, ứ sắt, mỡ và xuất huyết [28]. Ưu điểm của native T1 là không yêu cầu chất tương phản gadolinium. T1 sau khi tiêm thuốc tương phản bị chi phối bởi nồng độ của gadolinium trong mô và cung cấp giá trị liên quan đến mô kẽ. T1

sau tiêm thuốc tương phản thay đổi theo liều gadolinium, thời gian sau bolus, các yếu tố của BN như nhịp tim, tốc độ thanh thải và hematocrit (Hình 2.4) [28]. Bản đồ T1 (T1 mapping) có giá trị tốt trong việc phát hiện các bệnh lý thâm nhiễm. Native T1 và thể tích ngoại bào (ECV) tăng đáng kể trong cả AL-CA và ATTR-CA, phản ánh sự mở rộng mô kẽ rõ rệt. Trong một nghiên cứu của Karamitsos và cộng sự, native T1 mang lại độ chính xác 92% đối với AL-CA có vẻ nhạy hơn LGE trong phát hiện bệnh giai đoạn sớm [17], [26], [28], [37].

Thể tích ngoại bào (ECV) là một chỉ số khác khá thú vị, được tính toán bằng cách sử dụng native T1, T1 sau tiêm thuốc tương phản và hiệu chỉnh cho hematocrit. ECV là một dấu hiệu trực tiếp hơn của sự mở rộng ở ngoại bào, cho phép định lượng không xâm lấn của thể tích khoang gian bào cơ tim, là dấu hiệu được sử dụng rộng rãi nhất của xơ hóa cơ tim lan tỏa [46], có khả năng chẩn đoán chính xác cao và giá trị tiên lượng tốt trong CA [28]. Vì lẽ đó mà ECV được coi là một dấu ấn ổn định và có ý nghĩa sinh học hơn cũng như một tham số mạnh mẽ hơn so với T1. Những tiến bộ gần đây trong việc sử dụng ECV đã mở ra những con đường mới trong tiên lượng, phân tầng nguy cơ và theo dõi đáp ứng điều trị (Hình 2.4) [24], [26], [28], [37], [46].

Đặc tính mô cơ tim cũng có thể được đánh giá bằng bản đồ T2 (T2 mapping). Bản đồ T2 đã cho thấy tăng đồng nhất trong cả ATTR-CA và AL-CA [37]. Trên thực tế, T2 cao hơn ở BN AL không được điều trị so với được điều trị ($56,6 \pm 5,1$ ms so với $53,6 \pm 3,9$ ms), điều đó cũng có kết quả tương tự như ở BN ATTR ($54,2 \pm 4,1$ ms ở nhóm bệnh khi so với nhóm chứng chứng $48,9 \pm 2,0$ ms thu được bằng máy CMR 1,5 T, $p < 0,01$). Hơn nữa, T2 cũng được chứng minh là một yếu tố dự đoán độc lập về tỷ lệ tử vong ngay cả sau khi điều chỉnh theo ECV và NT-proBNP [21], [37].



Hình 2.4. Đặc điểm bệnh học trên cộng hưởng từ tim mạch ở một số bệnh cơ tim. (A) Giá trị native T1 và phân suất thể tích dịch ngoại bào (ECV) ở một số bệnh cơ tim. (B) Bệnh cơ tim phì đại: ECV tốt hơn native T1 trong phát hiện xơ hóa khu trú ở thành trước được thấy trên hình ảnh tăng tín hiệu muộn với Gadolinium (LGE). (C) CA: native T1 và ECV tăng cao và có độ chính xác chẩn đoán cao để phát hiện bệnh amyloidosis tim. AL-CA và ATTR-CA cũng có thể được phát hiện bằng LGE kết hợp với hình ảnh được xây dựng bằng kỹ thuật “Dark-blood pool”. (D) Bệnh Anderson-Fabry đặc trưng bởi sự lắng đọng của sphingolipids trong cơ tim: native T1 có thể xác định sớm kiểu hình Anderson-Fabry là phì đại thất trái với giá trị T1 thấp. (Nguồn: Nakamori S, Dohi K. Journal of Cardiology. 2022.)[28]

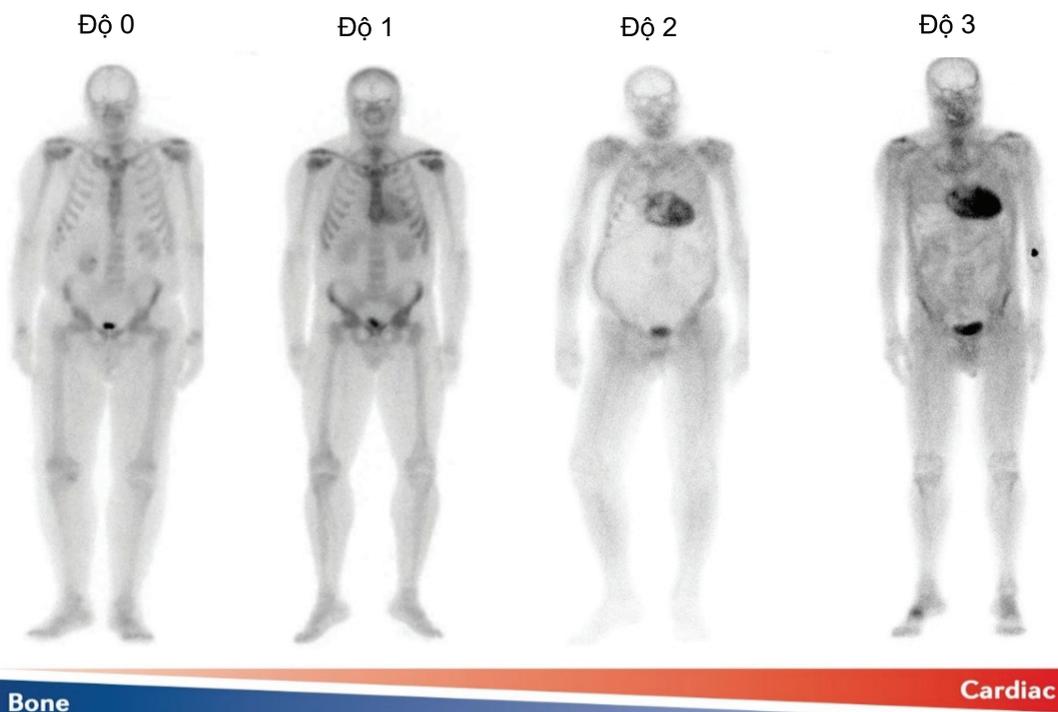
2. 7.5. Xạ hình (Scintigraphy)

Kỹ thuật Y học hạt nhân là các phương pháp không xâm lấn, cung cấp các chỉ số có giá trị chẩn đoán các bệnh lý tim mạch [1]. Xạ hình tim sử dụng các đồng vị phóng xạ có khả năng gắn kết với các sợi amyloid lắng đọng trong cơ tim. Những chất phóng xạ này bao gồm ^{99m}Tc liên kết với các phân tử như pyrophosphate (PYP), 3,3 - diphosphono - 1,2 - propanodicarboxylic acid (DPD), hydroxymethylene diphosphonate (HMDP), những phân tử này có độ ái tính với ATTR hay AL khác nhau. Tại Hoa Kỳ, ^{99m}Tc -PYP là đồng vị phóng xạ thường sử dụng nhất có ái tính với ATTR cao hơn AL, giúp đánh giá mức độ cũng như khối lượng cơ tim bị ảnh hưởng [41]. Trong những năm gần đây, hai

cách tiếp cận sau đây đã được thiết lập trong phân tích hình ảnh: (a) cách tiếp cận thứ nhất là phân tích trực quan bán định lượng bằng cách sử dụng điểm Perugini, thang điểm có giá trị từ 0 đến 3, trong đó 0 = không hấp thu tim và hấp thu xương bình thường, 1 = hấp thu tim nhẹ ít hơn hấp thu xương, 2 = hấp thu tim vừa phải và hấp thu xương tương đối bằng nhau và 3 = hấp thu tim cao và chỉ hấp thu xương nhẹ hoặc không có (Hình 2.5); (b) một phân tích bán định lượng xác định tỷ lệ hấp thu giữa H (Tim)/CL (Phổi đối bên) [31], [33]. Trong một số báo cáo mới về PET với chất đánh dấu ^{18}F -flutemetamol cũng đã được áp dụng thành công trong việc chẩn đoán cũng như theo dõi đáp ứng với điều trị CA [41].

Bảng 2.5. So sánh tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh tim thoái hóa dạng bột dựa vào xạ hình giữa các hiệp hội tim mạch trên thế giới. (Nguồn: Rapezzi C và cộng sự, JACC. 2022) [33]

ESC 2021[12] DGK 2021[43]	CCS/CHFS 2020[10] AHA 2021[20]	JCS 2020[19]
Điểm Perugini ≥ 2 khi xạ hình với ^{99m}Tc -DPD hoặc ^{99m}Tc -HMDP sau 3 giờ	Điểm Perugini ≥ 2 và/hoặc Tỷ số H/CL $\geq 1,5$ khi xạ hình với ^{99m}Tc -PYP sau 1 hoặc 3 giờ	Điểm Perugini ≥ 2 và/hoặc Tỷ số H/CL $\geq 1,5$ khi xạ hình với ^{99m}Tc -PYP sau 1 hoặc $\geq 1,3$ sau 3 giờ



Hình 2.5. Hấp thu ^{99m}Tc -3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid (^{99m}Tc -DPD) trên xạ hình tim (planar scintigraphy) theo phân độ Perugini. (Nguồn: Porcari A, Fontana M, Gillmore JD. Transthyretin cardiac amyloidosis. Cardiovascular Research. 2022.) [31]

2.7.9. Mô học

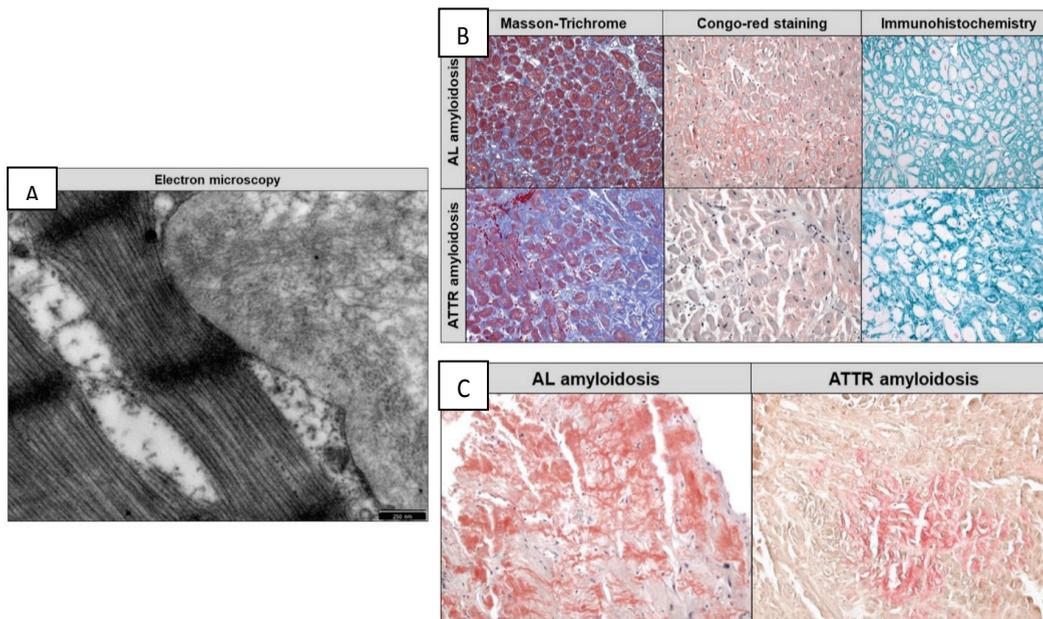
Mô học của ATTR và AL có những điểm khác nhau về tính chất lắng đọng. AL thường lắng đọng ngoại bào và lắng đọng dạng lưới, mặt khác ATTR thường lắng đọng dạng mảng [43]. AL có hình ảnh mô bệnh học là những sợi vô định hình có thể phát hiện bởi nhuộm đỏ Congo, trên kính hiển vi phân cực có biểu hiện đặc trưng là những phân tử lưỡng cực bắt màu xanh lá cây (hay xanh táo). Vị trí sinh thiết đầu tiên ít xâm lấn có thể là mỡ bụng hoặc tuyến nước bọt. Nếu những vị trí này không thể sinh thiết hoặc kết quả sinh thiết không phù hợp, sinh thiết cơ quan bị ảnh hưởng nên được xem xét. Ngoài ra, hình ảnh dưới kính hiển vi điện tử cũng có thể giúp cho việc chẩn đoán xác định sự lắng đọng của các sợi amyloid. Một điểm lưu ý

là không phải bất cứ trường hợp dương tính với nhuộm đỏ Congo đều được chẩn đoán amyloidosis [18], [32], [43]. Sự hiện diện của chuỗi nhẹ trong nước tiểu và máu có thể là bình thường ở người trên 50 tuổi, do đó hóa mô miễn dịch hay miễn dịch huỳnh quang là một phương pháp để xác định chuỗi nhẹ Lambda và Kappa. Chuỗi nhẹ Kappa dương tính khi nhuộm miễn dịch huỳnh quang thì đặc hiệu cho AL. Tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán sự hiện diện của amyloid là phân tích protein dựa trên nguyên lý phân tích quang phổ khối tế bào bằng phân tách laser (proteomic analysis using laser microdissection mass spectrometry) [18], [32], [43].

ATTR có hai dạng lắng đọng chính là típ A và típ B. Lắng đọng típ A có dạng những mảng

amyloid đồng nhất trong cơ tim. Lắng đọng típ B có hình ảnh là những sợi mỏng trong mô kẽ và mô dưới nội tâm mạc. Típ B cho dương tính mạnh với nhuộm đỏ Congo tuy nhiên xạ

hình với biphosphonate có thể thất bại trong việc phát hiện. Típ A biểu hiện chủ yếu ở cơ tim, trong khi đó típ B chủ yếu ảnh hưởng đến đường dẫn truyền trong cơ tim [18], [32], [43].



Hình 2.6. Đặc điểm mô bệnh học của bệnh amyloidosis. Protein amyloid dưới kính hiển vi điện tử (trong mẫu mô nội tâm mạc) cho thấy cấu trúc đặc trưng của các sợi beta chạy đối song song (antiparallel) với đường kính 7 - 13nm (Hình A). Nhuộm hóa mô miễn dịch (Immunohistochemistry) cho phép phân loại chính xác phân nhóm amyloid ở giai đoạn sớm của bệnh (Hình B). Hình ảnh điển hình AL-CA (bên trái) có dạng lưới trong khi ở ATTR, sự lắng đọng amyloid khu trú chiếm ưu thế (Hình C). (Nguồn: Yilmaz A và các cộng sự, Clinical Research in Cardiology. 2021) [43]

2.7.10. Dấu hiệu báo động và các chiến lược tiếp cận chẩn đoán

Chẩn đoán CA cho đến nay vẫn còn là một thách thức. Nhiều tổ chức tim mạch học lớn trên thế giới như Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ (AHA), Hiệp hội Tim mạch Châu Âu (ESC), Hiệp hội Tim mạch Đức, Hiệp hội tim mạch Canada và Hiệp hội tim mạch Nhật cũng chưa thống nhất cách tiếp cận chẩn đoán (Sơ đồ 2.3), thậm chí ngay cả những dấu hiệu báo động cũng đã có sự khác nhau giữa các tổ chức này (Bảng 2.6) [10], [12], [19], [20], [33], [43].

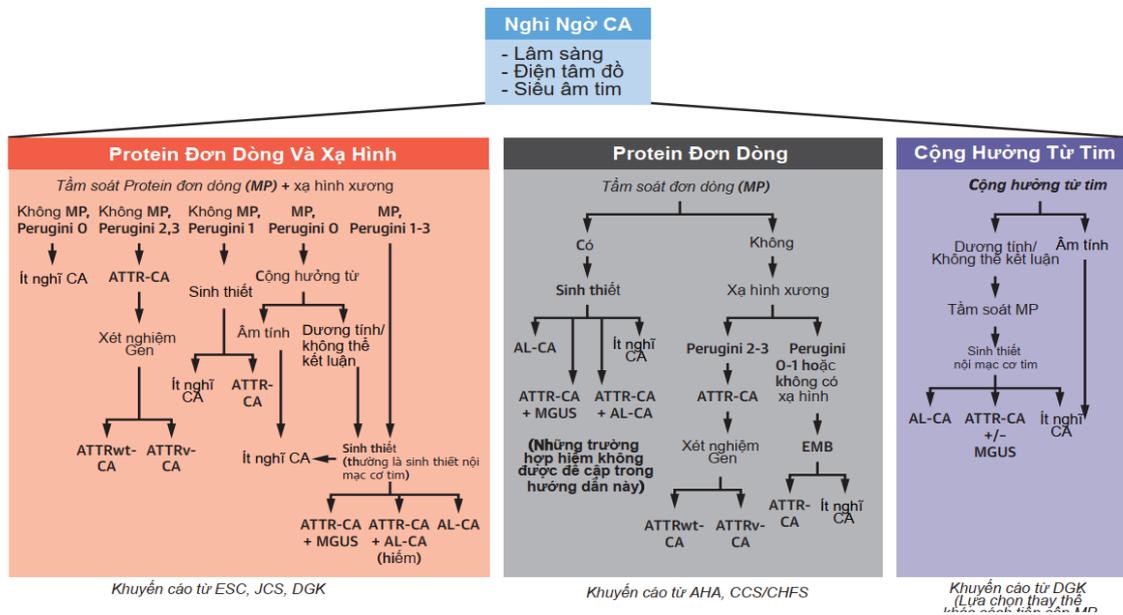
Chẩn đoán sớm được nhấn mạnh trong tất cả các hướng dẫn, trong đó đều liệt kê một số “dấu hiệu báo động” để chẩn đoán CA. Những “dấu hiệu báo động” bao gồm bằng chứng lâm sàng về bệnh ngoài tim (thường xuyên liên quan đến gân, dây thần kinh ngoại biên và thận) và điện thế của phức bộ QRS thấp mặc dù tăng độ dày thành thất trái trên siêu âm tim, bảo tồn biến dạng dọc thất trái ở mỏm, giảm biến dạng dọc thất trái ở vùng đáy trên siêu âm tim, hoặc sóng Q trên ECG mà không có bằng chứng về nhồi

máu trước đó. Các dấu hiệu báo động khác nhau được ghi nhận được liệt kê trong 5 tài liệu [10], [12], [19], [20], [33], [43]. Hơn nữa, các tài liệu ESC [12] và DGK [43] khuyến cáo đánh giá CA ở những bệnh nhân có độ dày thành thất trái từ 12 mm trở lên khi có ít nhất một dấu hiệu báo động, trong khi các tài liệu CCS/CHFS [10] và AHA [20] về cơ bản khuyến cáo đánh giá CA nếu có “dấu hiệu báo động”.

Hầu hết các hướng dẫn của năm hiệp hội tim mạch đều đề xuất một lưu đồ chẩn đoán chung có thể được trình bày sơ đồ thành 3 bước: (1) nghi ngờ, (2) chẩn đoán xác định CA và (3) chẩn đoán xác định phân nhóm CA. [10], [12], [19], [20], [33], [43] Những xét nghiệm quyết định chính bao gồm tìm kiếm protein đơn dòng và xạ hình xương, với kiểm tra mô học. Tuy nhiên theo DGK, họ cũng đề xuất một cách tiếp cận chẩn đoán khác là khởi đầu dựa trên CMR; cách tiếp cận chẩn đoán này bắt buộc phải sinh thiết nội mạc cơ tim để cho phép chẩn đoán xác định và phân biệt phân nhóm CA [43].

Bảng 2.6. So sánh những dấu hiệu cảnh báo bệnh tim thoái hóa dạng bột giữa một số hiệp hội tim mạch trên thế giới (Nguồn: Rapezzi C và cộng sự, JACC. 2022;79(13):1288-303.) [33]

ESC 2021[12]	DGK 2021[43]	CCS/CHFS 2020[10]	AHA 2021[20]	JCS 2020[19]
Suy tim ở BN ≥ 65 tuổi	Tuổi >60, triệu chứng suy tim, kích thước thất bình thường	Dày thất trái không giải thích được	- Không dung nạp với các thuốc điều trị suy tim hoặc thuốc điều trị tăng huyết áp (hạ huyết áp hoặc hạ huyết áp tư thế)	Triệu chứng suy tim (khó thở, phù), chóng mặt, ngất
Hẹp van động mạch chủ ở BN ≥ 65 tuổi	Điện thế thấp hoặc block nhĩ thất trên ECG lúc nghỉ	Hẹp van động mạch chủ với chênh áp và vận tốc dòng chảy thấp với chức năng tâm thu thất trái bảo tồn (BN>60 tuổi)	Biểu hiện thần kinh: bệnh lý đa dây thần kinh cảm giác (tê, yếu), thần kinh tự chủ (hạ huyết áp tư thế, tiêu chảy xen kẽ táo bón ngay sau bữa ăn, liệt dạ dày, bí tiểu, tiểu không tự chủ)	Rung nhĩ
Huyết áp thấp hoặc bình thường dù trước đó được chẩn đoán tăng huyết áp	Tràn dịch màng tim, “gương vỡ”, dày thành thất phải, không tổn thương mỏm	Đã được chẩn đoán AL hoặc ATTR ở những cơ quan khác ngoài tim (ví dụ, hội chứng thận hư do AL)	Tăng troponin mức độ thấp kéo dài	Bất thường dẫn truyền (block nhĩ thất, block nhánh, bất thường dẫn truyền nội thất)
Tổn thương xúc giác, bất thường hệ thần kinh tự chủ	Lưỡi dày với những rãnh ở mặt bên của lưỡi		Hội chứng ống cổ tay, hẹp ống sống, đứt gân cơ nhị đầu, thay khớp gối và khớp háng	Rối loạn nhịp thất
Bệnh đa dây thần kinh ngoại biên	Mảng xuất huyết quanh mắt	Bệnh đa dây thần kinh ngoại biên cảm giác, vận động hoặc bất thường hệ thần kinh tự chủ	Bất tương xứng giữa điện thế phức bộ QRS trên điện tim và độ dày thành tim trên SAT	Điện thế thấp ở chuyên đạo chi
Tiểu đạ	Bệnh lý đa dây thần kinh ngoại biên cảm giác, vận động		Chung tộc da đen	QS ở V1 - V3
Vết bầm da	Hẹp ống sống		Block nhĩ thất không giải thích được hoặc tiền căn đặt máy tạo nhịp	Dày thành thất (bao gồm cả thất phải)
Hội chứng ống cổ tay hai bên	Bất thường hệ thần kinh tự chủ		Tiền căn gia đình có bệnh lý đa dây thần kinh ngoại biên	Rối loạn chức năng tâm trương thất (hạn chế)
Đứt gân cơ nhị đầu	Đục thủy tinh thể, thay đổi đồng tử		Tiền căn gia đình có bệnh cơ tim	Hình ảnh “gương vỡ”
Tăng tín hiệu muộn gadolium ở vùng dưới nội tâm mạc hay xuyên thành/tăng thể tích ngoại bào (ECV)			Dày thất trái, dày thất phải, dày thành nhĩ không giải thích được	Tràn dịch màng tim
Giảm tỉ số điện thế QRS - khối cơ tim				Dày lá van
Sóng Q giả (Pseudo Q waves)				Giảm sức cản trực dọc ở vùng đáy thất trái (bảo tồn mỏm)
Bệnh lý của nút nhĩ thất				Tăng BNP và NT-proBNP
Có thể kèm tiền căn gia đình				Tăng troponin I/T
				Tăng tín hiệu muộn gadolium lan tỏa vùng dưới nội tâm mạc trên CMR
				Tăng giá trị native T1 và phân suất thể tích ngoại bào



Sơ đồ 2.3. Tiếp cận chẩn đoán bệnh tim thoái hóa dạng bột theo khuyến cáo của các tổ chức tim mạch trên thế giới. (Chú thích: MGUS - Bệnh đơn dòng gamma; EMB - Sinh thiết nội mạc cơ tim) (Nguồn: Rapezzi C và cộng sự, JACC. 2022;79(13):1288-303.) [33]

3. KẾT LUẬN

Bệnh tim thoái hóa dạng bột là một bệnh lý phức tạp, biểu hiện lâm sàng âm thầm và đa dạng tùy thuộc vào thể bệnh. Chẩn đoán bệnh tim thoái hóa dạng bột còn nhiều khó khăn và

thách thức, đòi hỏi phải tiếp cận đa mô thức. Vẫn còn đó nhiều tranh luận về phương hướng tiếp cận chẩn đoán bệnh tim thoái hóa dạng bột trong thực hành lâm sàng.

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

- Tiếng Anh**
- AHA: Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ
 - AL: Amyloidosis globulin miễn dịch chuỗi nhẹ
 - ASE: Hội siêu âm Tim Hoa Kỳ
 - ATTR: Amyloidosis liên quan đến sự lắng đọng của Transthyretin
 - ATTRwt: Amyloidosis Transthyretin thể hoang dại
 - ATTRm hay ATTRv: Amyloidosis Transthyretin thể đột biến
 - CA: Bệnh tim thoái hóa dạng bột
 - CCS/CHFS: Hội Tim mạch Canada/Hội suy tim Canada
 - CMR: Cardiac magnetic resonance - Cộng hưởng từ tim

- DKG: Hiệp hội Tim mạch Đức
 - ECG: Điện tâm đồ
 - ECV: Thể tích ngoại bào
 - EMB: Sinh thiết nội mạc cơ tim
 - ESC: Hiệp hội Tim mạch Châu Âu
 - JCS: Hiệp hội Tim mạch Nhật Bản
 - LGE: Late gadolinium enhancement – Tăng tín hiệu muộn gadolinium
 - NYHA: New York Heart Association – Hiệp hội Tim New York
- Tiếng Việt**
- BN: Bệnh nhân
 - SAT: Siêu âm tim

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Trọng Khoa (2012), Y Học Hạt Nhân - Phần 2: Y học hạt nhân lâm sàng, Nhà Xuất Bản Y Học, tr. 51-132.
2. Phạm Mạnh Hùng và Nguyễn Lâm Việt (2019), Lâm sàng tim mạch học - Chương 9: Bệnh cơ tim, Nhà xuất bản Y học, tr. 415-459.
3. Phạm Minh Thông (2019), Chẩn Đoán Hình Ảnh Cộng Hưởng Từ Toàn Thân - Chương 21: Hình ảnh cộng hưởng từ bệnh lý cơ tim, màng tim, van tim, u tim, Nhà xuất bản Đại học Huế, tr. 555-640.
4. Tanushree Agrawal và Sherif F. Nagueh (2022), “Echocardiographic assessment of cardiac amyloidosis”, Heart Failure Reviews. 27(5), tr. 1505-1513.
5. Farhan Bajwa, Ryan O'Connor và Karthikeyan Ananthasubramaniam (2021), “Epidemiology and clinical manifestations of cardiac amyloidosis”, Heart Failure Reviews, tr. 1-14.
6. Revathi Balakrishnan; và Muhamed Saric; (2021), Chapter 153: Amyloid, ASE's Comprehensive Echocardiography, Elsevier, 825-828.
7. Diego Real de Asúa, Ramón Costa, Jose María Galván, et.al. (2014), “Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management”, Clinical epidemiology. 6, tr. 369.
8. B. F. Desport, C. Sirac và A. L. Amyloidosis (2012), “Centre national de référence pour l'amylose AL et les autres maladies par dépôts d'immunoglobulines AL amyloidosis”, Orphanet J Rare Dis. 7, tr. 1-13.
9. Estelle Desport, Frank Bridoux, Christophe Sirac, et.al. (2012), “Al amyloidosis”, Orphanet journal of rare diseases. 7(1), tr. 1-13.
10. Nowell M Fine, Margot K Davis, Kim Anderson, et.al. (2020), “Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Failure Society joint position statement on the evaluation and management of patients with cardiac amyloidosis”, Canadian Journal of Cardiology. 36(3), tr. 322-334.
11. Marianna Fontana, Silvia Pica, Patricia Reant, et.al. (2015), “Prognostic value of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis”, Circulation. 132(16), tr. 1570-1579.
12. Pablo Garcia-Pavia, Claudio Rapezzi, Yehuda Adler, et.al. (2021), “Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases”, European heart journal. 42(16), tr. 1554-1568.
13. Hallie I Geller, Avinainder Singh, Kevin M Alexander, et.al. (2017), “Association between ruptured distal biceps tendon and wild-type transthyretin cardiac amyloidosis”, Jama. 318(10), tr. 962-963.
14. Martha Grogan, Angela Dispenzieri và Morie A Gertz (2017), “Light-chain cardiac amyloidosis: strategies to promote early diagnosis and cardiac response”, Heart. 103(14), tr. 1065-1072.
15. Abdulaziz Joury, Tripti Gupta và Selim R Krim (2021), “Cardiac amyloidosis: presentations, diagnostic work-up and collaborative approach for comprehensive clinical management”, Current Problems in Cardiology. 46(10), tr. 100910.
16. Prashant Kapoor, Thenappan Thenappan, Ekta Singh, et.al. (2011), “Cardiac amyloidosis: a practical approach to diagnosis and management”, The American journal of medicine. 124(11), tr. 1006-1015.
17. Theodoros D Karamitsos, Stefan K Piechnik, Sanjay M Banypersad, et.al. (2013), “Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis”, JACC: Cardiovascular Imaging. 6(4), tr. 488-497.
18. Rola Khedraki (2022), “Cardiac amyloidosis: an update on diagnosis, current therapy, and future directions”, Current Opinion in Cardiology. 37(3), tr. 272-284.
19. Hiroaki Kitaoka, Chisato Izumi, Yasuhiro Izumiya, et.al. (2020), “JCS 2020 guideline on diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis”, Circulation Journal. 84(9), tr. 1610-1671.
20. Michelle M Kittleson, Mathew S Maurer, Amrut V Ambardekar, et.al. (2020), “Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis

- and management: a scientific statement from the American Heart Association”, *Circulation*. 142(1), tr. e7-e22.
21. Tushar Kotecha, Ana Martinez-Naharro, Thomas A Treibel, et.al. (2018), “Myocardial edema and prognosis in amyloidosis”, *Journal of the American College of Cardiology*. 71(25), tr. 2919-2931.
 22. Panagiota Kyriakou, Dimitrios Mouselimis, Anastasios Tsarouchas, et.al. (2018), “Diagnosis of cardiac amyloidosis: a systematic review on the role of imaging and biomarkers”, *BMC cardiovascular disorders*. 18(1), tr. 1-11.
 23. Marco Luciani, Luca Troncone và Federica Del Monte (2018), “Current and future circulating biomarkers for cardiac amyloidosis”, *Acta Pharmacologica Sinica*. 39(7), tr. 1133-1141.
 24. Ana Martinez-Naharro, Rishi Patel, Tushar Kotecha, et.al. (2022), “Cardiovascular magnetic resonance in light-chain amyloidosis to guide treatment”, *European heart journal*.
 25. Niccolò Maurizi, Valeria Rella, Carlo Fumagalli, et.al. (2020), “Prevalence of cardiac amyloidosis among adult patients referred to tertiary centres with an initial diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy”, *International Journal of Cardiology*. 300, tr. 191-195.
 26. Daniel R Messroghli, James C Moon, Vanessa M Ferreira, et.al. (2017), “Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: a consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI)”, *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 19(1), tr. 1-24.
 27. V Mor-Avi, RM Lang và LP Badano (2011), “Expert Consensus Statement. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography”, *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 24(3), tr. 277-313.
 28. Shiro Nakamori và Kaoru Dohi (2022), “Myocardial tissue imaging with cardiovascular magnetic resonance”, *Journal of Cardiology*.
 29. MIFJ Oerlemans, KHG Rutten, MC Minnema, et.al. (2019), “Cardiac amyloidosis: the need for early diagnosis”, *Netherlands Heart Journal*. 27(11), tr. 525-536.
 30. Dudley J Pennell và Alicia M Maceira (2009), *Magnetic resonance imaging in cardiac amyloidosis*, chủ biên, American College of Cardiology Foundation Washington, DC, tr. 1378-1380.
 31. Aldostefano Porcari, Marianna Fontana và Julian D Gillmore (2022), “Transthyretin cardiac amyloidosis”, *Cardiovascular Research*.
 32. Issa Pour-Ghaz, Anandbir Bath, Sharif Kayali, et.al. (2022), “A Review of Cardiac amyloidosis: Presentation, Diagnosis, and Treatment”, *Current Problems in Cardiology*, tr. 101366.
 33. Claudio Rapezzi, Alberto Aimo, Matteo Serenelli, et.al. (2022), “Critical Comparison of Documents From Scientific Societies on Cardiac Amyloidosis: JACC State-of-the-Art Review”, *Journal of the American College of Cardiology*. 79(13), tr. 1288-1303.
 34. Angelos G Rigopoulos, Muhammad Ali, Elena Abate, et.al. (2019), “Advances in the diagnosis and treatment of transthyretin amyloidosis with cardiac involvement”, *Heart Failure Reviews*. 24(4), tr. 521-533.
 35. Frederick L Ruberg và John L Berk (2012), “Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis”, *Circulation*. 126(10), tr. 1286-1300.
 36. Frederick L. Ruberg, Martha Grogan, Mazen Hanna, et.al. (2019), “Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review”, *Journal of the American College of Cardiology*. 73(22), tr. 2872-2891.
 37. Jean Michel Saad, Ahmed Ibrahim Ahmed, Yushui Han, et.al. (2022), “Cardiovascular magnetic resonance for suspected cardiac

- amyloidosis: where are we now?”, *Heart Failure Reviews*, tr. 1-6.
38. Yoshiki Sekijima, Mitsuharu Ueda, Haruki Koike, et.al. (2018), “Diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Japan: red-flag symptom clusters and treatment algorithm”, *Orphanet journal of rare diseases*. 13(1), tr. 1-17.
39. Joseph B Selvanayagam, Philip N Hawkins, Biju Paul, et.al. (2007), “Evaluation and management of the cardiac amyloidosis”, *Journal of the American College of Cardiology*. 50(22), tr. 2101-2110.
40. Brett W Sperry, Bryan A Reyes, Asad Ikram, et.al. (2018), “Tenosynovial and cardiac amyloidosis in patients undergoing carpal tunnel release”, *Journal of the American College of Cardiology*. 72(17), tr. 2040-2050.
41. Kiranmayi Vuthaluru (2020), *Current Role of PET Imaging in Cardiac Amyloidosis*, chủ biên, Soc Nuclear Med.
42. Ashutosh D Wechalekar, Julian D Gillmore và Philip N Hawkins (2016), “Systemic amyloidosis”, *The Lancet*. 387(10038), tr. 2641-2654.
43. A Yilmaz, J Bauersachs, F Bengel, et.al. (2021), “Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK)”, *Clinical Research in Cardiology*. 110(4), tr. 479-506.
44. Mahima Kapoor, Alexander M Rossor, Matilde Laura, et.al. (2019), “Clinical presentation, diagnosis and treatment of TTR amyloidosis”, *Journal of neuromuscular diseases*. 6(2), tr. 189-199.
45. Dermot Phelan và James Thomas (2022), “Evaluation and monitoring of patients with cardiomyopathies (including myocardial infiltration)”, *ASE’s Comprehensive Strain Imaging*, Elsevier, tr. 77-104. e105.
46. Eugénie Riesenkauff, Daniel R Messroghli, Andrew N Redington, et.al. (2015), “Myocardial T1 mapping in pediatric and congenital heart disease”, *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 8(2), tr. e002504.