

# AMILOIDOSIS CARDÍACA. DE LA FISIOPATOLOGÍA AL TRATAMIENTO INICIAL

## CARDIAC AMYLOIDOSIS. FROM PATHOPHYSIOLOGY TO INITIAL TREATMENT

JORGE THIERER<sup>1</sup>, FEDERICO BONORA<sup>2</sup>

### RESUMEN

El término amiloidosis fue acuñado por Rudolf Virchow en 1854 cuando al examinar muestras de un material hialino al microscopio notó su semejanza con el almidón (*amilus* en latín), y por ello lo llamó amiloide (semejante al almidón). Esta entidad es una de las enfermedades sistémicas llamadas enfermedades por depósito. En particular, se caracteriza por depósito extracelular de una sustancia llamada amiloide y toma relevancia para el cardiólogo por su afectación cardíaca, que ocasiona efectos deletéreos en este órgano tales como insuficiencia cardíaca, arritmias o enfermedad valvular. Las dos formas más frecuentes de amiloidosis primaria son la amiloidosis de cadenas livianas (AL) y la amiloidosis por transtirretina (ATTR), que a su vez se subdivide en la forma mutante (ATTRm) y la forma salvaje (wild type, ATTRwt). Hasta hace poco tiempo el tratamiento cardiovascular se basaba en el tratamiento de sostén y carecíamos de drogas que modificaran sustancialmente el pronóstico; hoy en día, sin duda, el advenimiento de nuevas opciones terapéuticas empieza a demostrar la capacidad de mejorar el pronóstico de una enfermedad cuyo diagnóstico implicaba elevada mortalidad a corto plazo. Este primer artículo revisará conceptos básicos, ahondará en la fisiopatología de las diferentes variantes de la patología y hará consideraciones iniciales sobre el diagnóstico y el pronóstico.

**Palabras clave:** amiloidosis, afectación cardiovascular, fisiopatología, síntomas, diagnóstico.

### ABSTRACT

The term amyloidosis was coined by Rudolf Virchow in 1854, because when examining samples of hyaline material under a microscope, he noticed its similarity to starch (Latin *amilus*), and therefore called it amyloid (similar to starch). This entity is one of the systematic diseases called deposit diseases, particularly characterized by extracellular deposit of a substance called amyloid, which becomes relevant for the cardiologist for its cardiac involvement causing deleterious effects on this organ, such as heart failure, arrhythmias or valve disease. The two most common forms of primary amyloidosis are light chain amyloidosis (AL) and transthyretin amyloidosis (ATTR), which in turn is subdivided into the mutant form (ATTRm) and the wild type (ATTRwt). Until recently, cardiovascular treatment was based on supportive care and we lacked drugs that substantially modified prognosis. Nowadays, without a doubt, the advent of new therapeutic options is beginning to demonstrate the ability to improve the prognosis of a disease, whose diagnosis implied high short-term mortality. This first article will review basic concepts, delve into the pathophysiology of the different pathology variants, and present initial considerations on diagnosis and prognosis.

**Keywords:** amyloidosis, cardiovascular involvement, pathophysiology, symptoms, diagnosis.

REVISTA CONAREC 2020;35(153):18-25 | [HTTPS://DOI.ORG/10.32407/RCON/2020153/0018-0025](https://doi.org/10.32407/RCON/2020153/0018-0025)

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años hemos asistido a un creciente interés por la amiloidosis, y especialmente por el compromiso cardíaco en el contexto de esta. Las razones de este interés son el reconocimiento de que la amiloidosis cardíaca tiene una prevalencia en pacientes con insuficiencia cardíaca, arritmias o enfermedad valvular aórtica mucho mayor que la inicialmente sospechada y, sin duda, el hecho de haber aparecido opciones terapéuticas de las que carecíamos y que empiezan a demostrar la capacidad de mejorar el pronóstico de una enfermedad cuyo diagnóstico implicaba en general elevada mortalidad a corto plazo. La amiloidosis responde a diferentes etiologías, y de acuerdo con la variedad

considerada son diferentes las manifestaciones clínicas extracardíacas, el rédito diagnóstico, las opciones terapéuticas y la evolución.

En respuesta a una propuesta del Consejo Editorial de la Revista CONAREC iniciamos con esta entrega una serie de artículos en la que diferentes autores revisarán los distintos aspectos de la enfermedad en lo que hace al compromiso cardiológico. Este primer artículo revisará conceptos básicos, ahondará en la fisiopatología de las diferentes variantes de la patología y hará consideraciones iniciales sobre el diagnóstico y el pronóstico. En las entregas sucesivas se profundizará en el valor de las imágenes para el diagnóstico diferencial y se ahondará en la terapia específica de cada variante de amiloidosis cardíaca (AC).

## ¿QUÉ ES LA AMILOIDOSIS?

El término amiloidosis fue acuñado por Rudolf Virchow en 1854, porque al examinar muestras de un material hialino al microscopio, notó su semejanza con el almidón (*amilus* en latín), y por ello lo llamó amiloide (semejante al almidón)<sup>1</sup>.

## ¿CUÁL ES LA GÉNESIS DE ESTE MATERIAL?

En la formación de proteínas a partir de precursores aminoacídicos juega un rol esencial el proceso de plegado, por el que la proteína ad-

1. Unidad Insuficiencia Cardíaca.  
2. Médico Residente de Cardiología.

CEMIC, CABA, Rep. Argentina.

✉ **Correspondencia:** Federico Bonora. CEMIC, Santa Fe 2847. C1425BGD CABA. Rep. Argentina. [fede\\_bonora@hotmail.com](mailto:fede_bonora@hotmail.com)

**Tabla 1.** Formas más frecuentes de amiloidosis cardíaca primaria.

	AL	ATTRwt	ATTRm
Incidencia anual	10/millón	2/millón	Variable
Estudio genético	Sin mutaciones específicas	Sin mutaciones específicas	Mutaciones específicas
Sexo masculino	66%	> 80%	70-75%
Edad de presentación	40 – 60 años	> 65 años	Variable
Afectación cardíaca	50-70% IC, tromboembolia	> 90% IC (85-90%), arritmias (65%)	Variable
Manifestaciones extracardíacas	Renal (75%) Polineuropatía (15%) Disautonomía (15%) Diarrea-constipación (10%) Púrpura periorbitaria	Síndrome del túnel carpiano (35-50%) Ruptura tendón bíceps (33%) Síncope (12%) Estenosis espinal lumbar	Polineuropatía mixta Disautonomía Afectación ocular
Sobrevida	0,5- 1 año en no tratados Hasta 5 años con tratamiento	3,5-6 años	Variable
EKG	Seudoinfarto (50%) Microvoltajes (50-60%)	Seudoinfarto (65%) Microvoltajes (30%)	Seudoinfarto (18-69%) Microvoltajes (2-25%)

AL: amiloidosis por cadenas livianas. ATTR: amiloidosis por transtirretina (wt: salvaje, m: mutante). IC: insuficiencia cardíaca.

quiere la conformación espacial que define su rol, localización, interacción y recambio. Por diferentes razones (mutaciones, aumento de síntesis, iatrogenia, efecto de la edad, etc.), ese plegado puede ser alterado. La amiloidosis consiste en el depósito extracelular de precursores de proteínas mal plegadas que constituyen inicialmente monómeros inestables que luego se agregan en una conformación beta de hoja plisada, que torna al material en fibrillas insolubles. Estas fibrillas, compuestas por subunidades de bajo peso molecular (5-25 kDa), tienen 7 a 10 nm de diámetro, son rígidas, lineales y no ramificadas, y se depositan en el tejido intersticial de los órganos blanco, generando daño estructural por diferentes mecanismos<sup>2,3</sup>. Hay cerca de 40 proteínas humanas que pueden dar origen a amiloide, de las cuales 8 pueden infiltrar el intersticio del miocardio, generando amiloidosis cardíaca<sup>4</sup>.

Son diferentes los mecanismos por los cuales el amiloide genera alteración funcional: el efecto más obvio de la acumulación de amiloide en el intersticio es el mecánico, con disrupción de las membranas que lleva a la muerte celular y causa disfunción diastólica franca por infiltración intersticial. Pero se postula también un efecto citotóxico directo, con aumento de la permeabilidad celular al calcio, formación de radicales libres, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo y apoptosis, con deterioro progresivo de la función contráctil<sup>5</sup>. Se menciona también la interacción con receptores específicos en la membrana celular. En el caso de la amiloidosis AL (ver más adelante), se considera también un efecto tóxico directo de las cadenas livianas, incluso en ausencia de la formación de fibrillas<sup>6</sup>.

## ¿CÓMO SE CLASIFICA LA AMILOIDOSIS?

La Sociedad Internacional de Amiloidosis estableció en 2016 criterios para clasificar clínica y bioquímicamente las distintas formas de amiloidosis<sup>7</sup>. El amiloide se distingue en la microscopia por la birrefringencia característica (naranja-verde) cuando se tiñe con rojo Congo. La afinidad por el rojo Congo y la birrefringencia siguen siendo el estándar de oro para la demostración de depósitos de amiloide, pero nuevas técnicas de tinción y formación de imágenes también están demostrando ser útiles. Cada forma distinta de amiloidosis se caracteriza de manera única por la identidad química de la proteína de fi-

brilla amiloide que se deposita en los espacios extracelulares de tejidos y órganos y da lugar a la enfermedad. Las proteínas fibrilares se designan como proteína A seguida de un sufijo que es una abreviatura del nombre de la proteína principal o precursora<sup>8</sup>.

Diferentes clasificaciones se postulan para la amiloidosis. La más empleada distingue las amiloidosis primarias de la secundaria a otras patologías. Las dos formas más frecuentes de amiloidosis primaria son la amiloidosis de cadenas livianas (AL) y la amiloidosis por transtirretina (ATTR), que a su vez se subdivide en la forma mutante (ATTRm) y la forma salvaje (*wild type*, ATTRwt)<sup>9-11</sup>.

Otras formas no tan frecuentes de amiloidosis son la amiloidosis auricular aislada y la amiloidosis por  $\beta 2$  microglobulina, que afecta a pacientes tras períodos prolongados de diálisis<sup>4</sup>.

Existe en el contexto de patologías inflamatorias o infecciosas crónicas (como la enfermedad inflamatoria intestinal, la tuberculosis, las colagenopatías, la osteomielitis, la endocarditis subaguda) la amiloidosis secundaria (AA), en la que el precursor es el péptido amiloide A; pero es muy raro que la AA genere cardiopatía, razón por la cual la dejamos fuera de esta revisión.

## AL Y ATTR, LAS FORMAS MÁS FRECUENTES DE AMILOIDOSIS CARDÍACA

### AMILOIDOSIS DE CADENAS LIVIANAS (AL)

La AL surge por la producción por parte de clones de células plasmáticas B asociadas a diferentes trastornos linfoproliferativos, de cadenas livianas de inmunoglobulinas anormalmente plegadas, lambda en el 80% de los casos, kappa en el 20% restante. La asociación con mieloma se da en 10-15% de los casos, pero la mayoría de los pacientes tiene <20% de plasmocitos en el hemograma. También puede asociarse a la macroglobulinemia de Waldenström. Afecta hombres y mujeres en quinta-sexta década de la vida. La incidencia anual es aproximadamente 10/millón de habitantes/año, y representa un 70% del total de los casos de amiloidosis cardíaca. El compromiso en la AL es fundamentalmente renal (70-80% de los casos) y cardíaco (50-70%). Menos frecuentes son la afección de tejidos blandos (17%), nervios periféricos (15%), sistema nervioso autónomo (15%) y tracto gastrointestinal (10%)<sup>12,13</sup>.

El compromiso exclusivamente cardíaco se ve en solo el 5% de los casos<sup>14</sup>. Una característica distintiva de la cardiopatía por AL es una mayor tendencia a presentar trombosis intraventricular y mayor mortalidad asociada a eventos embólicos<sup>1</sup>.

Entre las manifestaciones clínicas, más allá de las cardíacas, se cuentan el síndrome nefrótico, la disfunción autonómica, las manifestaciones gastrointestinales; la púrpura periorbitaria, sobre todo después de toser, estornudar y la maniobra de Valsalva, y la macroglosia, son característicos, pero poco frecuentes<sup>2</sup>. La sobrevida mediana no supera el año, pero en pacientes adecuadamente tratados puede extenderse hasta los 5 años<sup>15</sup>.

### AMILOIDOSIS POR TRANSTIRRETINA (ATTR)

En la ATTR la proteína alterada es la transtirretina (TTR) o prealbúmina, un tetrámero que transporta tiroxina y proteína transportadora de retinol. La TTR es producida fundamentalmente en el hígado, pero un 5% se origina en el plexo coroideo cerebral y en el epitelio retiniano. El gen responsable de su formación está en el brazo largo del cromosoma 18. Su vida media es de aproximadamente 48 horas<sup>16-18</sup>.

La ATTRm involucra alguna de 120 mutaciones descritas en dicha proteína. Las más frecuentes son la Val122Ile (sustitución de valina por isoleucina en posición 122), que afecta al 3-4% de los afroamericanos, la Val30Met (valina por metionina en posición 30), responsable de la polineuropatía amiloide familiar (más frecuente en Suecia, Portugal y Japón) y la Tr60Ala (treonina por alanina en posición 60)<sup>19</sup>. La edad de comienzo y la relación entre manifestaciones cardíacas y neuropáticas dependen de la mutación involucrada. Entre las manifestaciones neurológicas se pueden citar las sensitivas (entumecimiento, dolor punzante o quemante), motoras (debilidad) y autonómicas (hipotensión ortostática, diarrea, constipación, incontinencia urinaria, disfunción eréctil). La neuropatía amiloide es típicamente bilateral, simétrica, ascendente (comienza en las extremidades inferiores y sigue con las superiores, y en cada caso progresa de distal a proximal) y, como vimos, sensitiva y motora. Comienza en la segunda década de la vida y progresa a lo largo de los siguientes 20 años<sup>20</sup>. Respecto de la cardiopatía, influye también la zona en que la mutación se desarrolla. Por ejemplo, en la zona endémica de la mutación Val30Met la afección miocárdica consiste sobre todo en trastornos de conducción mientras que la insuficiencia cardíaca es menos frecuente; en las zonas no endémicas, con la misma mutación es más frecuente la insuficiencia cardíaca. Algunas formas de ATTRm presentan compromiso oftálmico, con opacidades vítreas, queratitis, glaucoma y tortuosidad de los vasos retinianos<sup>18</sup>.

El plegado de la TTR puede ser alterado por diferentes factores, como la temperatura, el pH, el nivel de diferentes iones, y el proceso patológico ocurre a lo largo de varios años. La ATTRwt (antes llamada amiloidosis senil) se da casi exclusivamente en pacientes mayores de 65 años, ya que justamente es necesaria la formación de gran cantidad de TTR para generar manifestaciones clínicas. Sin embargo, hay casos reportados en pacientes de menos de 50 años<sup>21</sup>. Hay amplio predominio de hombres, que representan el 70-80% del total de los afectados, y el compromiso es fundamentalmente cardíaco. La incidencia anual de la cardiopatía por ATTRwt ha sido reportada en dos por millón de habitantes, pero es claro que debe haber subdiagnóstico

por sus manifestaciones muchas veces inespecíficas en pacientes ancianos. Las manifestaciones más frecuentes incluyen la insuficiencia cardíaca (85-90%), las arritmias, especialmente extrasistolia supraventricular y fibrilación auricular (65%), el síndrome del túnel carpiano (33-50%) que suele preceder en 5-7 años al desarrollo de manifestaciones cardíacas<sup>22,23</sup>, la ruptura del tendón del bíceps (33%), el síncope (12%) y la estenosis espinal a nivel lumbar<sup>24</sup>. Se ha diagnosticado ATTRwt hasta en el 25% en necropsias de mayores de 80 años<sup>25</sup>, 10% de los pacientes con estenosis aórtica<sup>26,27</sup>, 13% de los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada<sup>28</sup> y en 10% de los pacientes sometidos a cirugía de síndrome de túnel carpiano. La sobrevida de ATTR es mayor que la de AL.

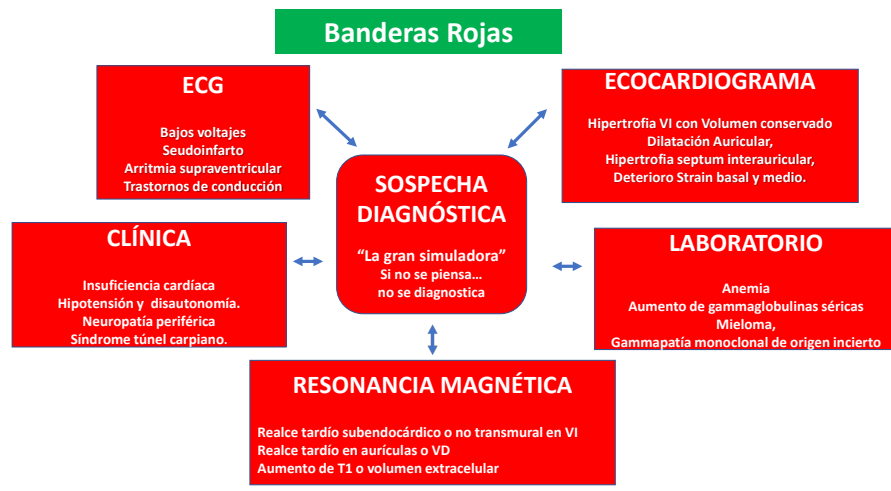
Tradicionalmente se sostiene que, de todos los casos de AC diagnosticada, aproximadamente el 70-80% corresponde a la AL, el 18% a la ATTRm y el resto a la ATTRwt. Sin embargo, estudios más recientes revelan alta proporción de ATTRwt. Por ejemplo, en un estudio con 101 necropsias, 54 correspondieron a AL y 42 a ATTR, de los cuales solo 5 fueron ATTRm y el resto ATTRwt<sup>29</sup>. Por ello, tiende a extenderse la idea de que, con una búsqueda más intensiva de ATTR, la mayor parte de las AC diagnosticadas corresponderán en el futuro a este tipo de amiloidosis (**Tabla 1**).

## DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS CARDÍACA

### CLÍNICA

Desde el punto de vista clínico hay una fase preclínica, con aumento del espesor de las paredes ventriculares sin aumento de los volúmenes, dilatación auricular con engrosamiento de las paredes, desarrollo de disfunción diastólica con patente que empeora progresivamente hasta llegar a restrictiva, aparición de trastornos de conducción, engrosamiento valvular con desarrollo de insuficiencia mitral y tricuspídea, pero sin sintomatología. En la fase sintomática predominan los signos de falla derecha (edemas periféricos, ingurgitación yugular, hepatomegalia) en el 85% de los casos, seguidos por la aparición de manifestaciones de insuficiencia cardíaca izquierda (disnea de esfuerzo, disnea paroxística nocturna, bendopnea, rales)<sup>5</sup>. Es frecuente la presencia de fibrilación auricular, trastornos de conducción y arritmia ventricular<sup>31,32</sup>. Puede haber además angina, por compromiso de los pequeños vasos (los vasos epicárdicos suelen no presentar enfermedad) y claudicación intermitente. Si bien en general la amiloidosis cardíaca se expresa como cardiopatía restrictiva con fracción de eyección preservada, el deterioro de la función contráctil se evidencia precozmente en las alteraciones del strain. En etapas avanzadas de la enfermedad se puede evidenciar caída de la fracción de eyección<sup>18,30</sup>. Algunas manifestaciones que hacen sospechar amiloidosis cardíaca son la combinación de insuficiencia cardíaca, fracción de eyección preservada e hipotensión arterial, y la presencia de ortostatismo, así como la coexistencia con trastornos digestivos (como la dificultad para tragar, náuseas, diarrea) o manifestaciones de neuropatía periférica.

Debe hacerse hincapié en que las manifestaciones clínicas de la enfermedad son inespecíficas, razón por la cual puede pensarse en muchas otras patologías antes de llegar al diagnóstico correcto. Se ha dicho que la amiloidosis es la "gran simuladora"<sup>33</sup>. En una encuesta



La combinación de estos hallazgos, principalmente en hombres >60 años o mujeres >70 años llevan a la sospecha de AC

AC: Amiloidosis Cardíaca VI: Ventriculo Izquierdo VD: Ventriculo Derecho

**Figura 1.** La combinación de estos hallazgos, principalmente en hombres >60 años o mujeres >70 años, llevan a la sospecha de AC. AC: amiloidosis cardíaca. VI: ventrículo izquierdo. VD: ventrículo derecho.

de más de 500 pacientes con AL (37% de los cuales tenían compromiso cardíaco), el tiempo promedio desde los síntomas iniciales hasta el diagnóstico fue de 2 años. Casi un tercio de los pacientes informó haber visto al menos a 5 médicos antes de recibir un diagnóstico de amiloidosis. Si bien los cardiólogos fueron consultados con mayor frecuencia que los hematólogos, oncólogos o nefrólogos, fueron responsables de hacer el diagnóstico en menos del 20% de los casos<sup>34</sup>. Hay datos similares en el caso de ATTR.

## EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

### Electrocardiograma

Destacan dos hallazgos de significación: la patente de pseudoinfarto en 50-70% de los casos, y la presencia de microvoltajes coexistente con espesor parietal incrementado en el ecocardiograma<sup>35</sup>.

El hallazgo de microvoltajes se da en 50-60% de los casos de amiloidosis cardíaca AL pero solo en 20% de ATTR<sup>36</sup>. La onda P puede reflejar trastorno de conducción o dilatación. El hallazgo de bloqueo AV coincidente con hipertrofia ventricular izquierda debe llevar a la sospecha de la patología<sup>19</sup>.

### Laboratorio

Hay información respecto de determinaciones específicas dirigidas a diagnosticar enfermedad hematológica cuando se sospecha AL, y datos sobre el valor de biomarcadores usados habitualmente en el estudio de la insuficiencia cardíaca.

En la búsqueda de diagnosticar AL, la electroforesis por inmunofijación debe llevarse a cabo en sangre y orina, porque en contraste a lo que sucede en el mieloma, la electroforesis convencional muchas veces no detecta la baja concentración de cadenas livianas. La determinación en plasma de cadenas livianas libres debe ser rutinaria. Su sensibilidad es 10 veces mayor que la de la inmunofijación. El valor normal de cadenas livianas lambda oscila entre 0,57 y 2,63 mg/dl; el de cadenas livianas kappa entre 0,33 y 1,94 mg/dl. La relación nor-

mal entre cadenas kappa y lambda oscila entre 0,26 y 1,65<sup>2</sup>. Valores <0,26 hablan de hiperproducción de cadenas lambda, y >1,65, de cadenas kappa. Ambos casos pueden corresponder a gammapatía monoclonal de origen incierto (MGUS, por sus siglas en inglés), mieloma múltiple o AL. La MGUS se define por concentración <3 g/dl, celularidad plasmocitaria medular <10% y ausencia de daño de órgano blanco. Está presente en hasta el 3% de los mayores de 50 años, y 5% de los mayores de 70 años, pero en hasta el 20% de los portadores de ATTRwt<sup>37</sup>. Valores elevados de cadenas livianas se correlacionan con el espesor septal y con elevación de los valores de troponina T, y tienen valor pronóstico<sup>38</sup>.

No hay en el caso de la amiloidosis biomarcadores que sean específicos, y ello contribuye a retrasar el diagnóstico. Si bien se ha señalado aumento de sST2, HGF, pro-ADM y metaloproteinasas, al igual que en otras condiciones el grueso de la información se refiere a la troponina T de alta sensibilidad (TnThs) y al BNP y NT-proBNP. Respecto de la TnThs, valores por encima de 50-54 ng/l señalan peor pronóstico; al igual que valores por encima de 200 pg/ml de BNP o 2.480 pg/ml de NT-proBNP para la AC por AL, o 3470 pg/ml de NT-proBNP para la AC por ATTRwt<sup>4</sup>.

### Estudios de imágenes

En lo que hace a los estudios de imágenes, ellos serán específicamente el tema de una de las próximas entregas de la serie, en la que se discutirá su valor diagnóstico y pronóstico. A modo de adelanto, podemos mencionar los hallazgos característicos de los diferentes métodos.

El *ecocardiograma* revela las modificaciones estructurales citadas más arriba. Más allá de la demostración de hipertrofia ventricular izquierda, se aprecia aspecto "espumoso" del miocardio, engrosamiento del septum interauricular, dilatación biauricular, engrosamiento valvular, y patente de lleno restrictiva<sup>39</sup>. El estudio de *strain* o deformación muestra deterioro a nivel basal y medio, con preservación a nivel apical<sup>40</sup>. Una relación  $\geq 1$  entre el promedio de *strain* longitudinal apical

/ (promedio de *strain* longitudinal basal + *strain* longitudinal medio) es fuertemente sugestivo de amiloidosis, con sensibilidad de 93% y especificidad de 82% para diferenciar CA de otras causas de hipertrofia<sup>41</sup>. Con el correr del tiempo el *strain* a nivel apical también se afecta y el hallazgo pierde sensibilidad. La relación entre la fracción de eyección conservada y el *strain* longitudinal reducido es un fuerte criterio diagnóstico<sup>42</sup>.

En la *resonancia magnética nuclear* se evidencia realce tardío con gadolinio difuso a nivel subendocárdico, o realce en parches, y aumento del volumen extracelular. El aumento de volumen extracelular precede a la aparición de realce tardío, y es un hallazgo a tener en cuenta cuando es marcado, porque en la fibrosis dicho aumento, a diferencia de lo que sucede en amiloidosis, no supera el 40%. El realce tardío difuso a nivel subendocárdico caracteriza la etapa inicial de la amiloidosis; con la progresión de la enfermedad aparece realce tardío transmural, más frecuente en la ATTR que en la AL<sup>43</sup>. Un criterio diagnóstico adicional tiene que ver con el mapeo de T1 y la determinación del volumen extracelular, ambos notablemente aumentados en la amiloidosis<sup>11</sup>. El valor de T1 tiende a ser mayor en la AL que en la ATTR, y la situación inversa se da en el caso del volumen extracelular<sup>44</sup>. La resonancia ayuda a hacer diagnóstico; sin embargo, la sensibilidad es algo inferior al 90%, por lo que la ausencia de hallazgos no excluye el diagnóstico; y la especificidad ronda también dicha cifra<sup>18</sup>. A ello debemos sumar algunas limitaciones: marcapasos no resonables, disfunción renal que contraindica el empleo de gadolinio, arritmias supraventriculares o ventriculares que limitan la calidad de las imágenes<sup>42</sup>.

La *cámara gamma* tiene marcada utilidad a través del empleo de bifosfonatos marcados con Tc99, que son marcadores de hueso por su afección por el calcio, y que por ello mismo también señalan con muy alta sensibilidad y especificidad microcalcificaciones características del depósito amiloide de la ATTRwt<sup>45</sup>. Se ha desarrollado un método semicuantitativo que considera la captación de bifosfonatos por el corazón y el hueso circundante, con valores de 0 (no hay captación cardíaca), 1 (captación cardíaca menor que la del hueso), 2 (captación similar de ambas estructuras) y 3 (captación cardíaca mayor que la del hueso). Valores de 2 o 3 apuntan fuertemente a AC por ATTRwt<sup>46</sup>, pero no excluye por completo que se trate de AC por AL en presencia de cadenas livianas positivas. En ausencia de cadenas livianas positivas, la centellografía con bifosfonatos tiene especificidad y valor predictivo positivo de 100%<sup>47</sup>. Pero en pacientes con AL puede haber captación; por ello es que en un registro de 1217 pacientes con amiloidosis sospechada, de los cuales 857 tuvieron amiloidosis probada por biopsia, la sensibilidad de la captación de bifosfonatos para ATTRwt fue 100%, y la especificidad de 86%, correspondiendo los falsos positivos a casos de AL<sup>48</sup>. Justamente por eso, aunque la captación cardíaca de bifosfonatos sea positiva, en presencia de cadenas livianas debe recurrirse a la biopsia para hacer diagnóstico de certeza.

### Biopsia endomiocárdica

La biopsia de material extracardíaco (grasa periumbilical, por ejemplo) puede ayudar a hacer el diagnóstico al demostrar la presencia de material birrefringente bajo luz polarizada ante la tinción con rojo Congo, pero el rédito diagnóstico es pobre (sensibilidad de 25-75%

para AL, 15-73% para ATTRwt y 45% para ATTRm)<sup>49</sup>. La biopsia endomiocárdica es el estándar de oro para diagnosticar AC. Para diferenciar la AC AL de la ATTR se ha planteado el uso de inmunohistoquímica, microscopía electrónica o inmunofluorescencia, pero ninguno de estos métodos tiene adecuada sensibilidad y especificidad, por lo que el método de elección para hacer dicha diferenciación es la espectrofotometría de masa<sup>50</sup>.

### Test genético

Hecho el diagnóstico de ATTR, el test genético, por último, permitirá diferenciar entre ATTRwt y ATTRm, al detectar alguna de las 120 mutaciones que corresponden a la segunda<sup>2,30</sup>.

### ALGORITMOS DIAGNÓSTICOS

La amiloidosis cardíaca es una entidad que, una vez diagnosticada, implica en general un pronóstico acotado. Por eso el diagnóstico precoz es fundamental; cuando el paciente presenta insuficiencia cardíaca el pronóstico es ominoso. Por ello se señala la presencia de una serie de "*banderas rojas*" que implican sospecha alta de AC, algunas de ellas más específicas de ATTR, otras comunes a ATTR y AL, de acuerdo con los que hemos visto en los apartados respectivos (**Figura 1**): Clínica: síndrome de túnel carpiano, historia familiar de polineuropatía periférica, disautonomía, insuficiencia cardíaca en presencia de hipertrofia ventricular en el ecocardiograma en hombres >65 años y mujeres >70 años.

ECG: patente de seudoinfarto, bajos voltajes o bloqueo AV en presencia de espesores incrementados en el ecocardiograma.

Ecocardiograma: hipertrofia ventricular en ausencia de hipertensión arterial o estenosis aórtica, infiltración y aumento de grosor de válvulas, *septum* interauricular, pared libre del ventrículo derecho, reducción del *strain* longitudinal con preservación de este en el ápex.

Resonancia magnética nuclear: aumento del volumen extracelular y de T1, realce tardío de gadolinio no transmural o subendocárdico en ventrículo izquierdo no vinculado con el territorio de una arteria coronaria, realce tardío en aurículas o ventrículo derecho.

Biomarcadores: valores elevados de NT-proBNP y de troponina en ausencia de coronariopatía.

Como hemos visto, ni el ecocardiograma, ni la resonancia magnética, ni la cámara gamma, ni el laboratorio permiten con total certeza hacer el diagnóstico de una u otra forma de AC cuando se las valora en forma aislada. Si bien hasta hace unos años el diagnóstico de certeza de amiloidosis reposaba en la biopsia endomiocárdica, el notable desarrollo de los estudios de imágenes y el hecho de que la biopsia no está exenta de complicaciones llevaron a generar diferentes algoritmos diagnósticos que incluyen la determinación de cadenas livianas, la centellografía y eventualmente otros métodos agregados para disminuir la cantidad de casos en que la biopsia es necesaria<sup>2,11,18,19,30</sup>.

El diagnóstico definitivo, tras resultar positiva la presencia de "*banderas rojas*" puede encararse tomando en cuenta la determinación de las cadenas livianas y la captación de bifosfonatos en el centellograma. Algunos algoritmos comienzan por la determinación de cadenas livianas, y otros por la cámara gamma. Si ambos estudios son negativos, se excluye la AC. Si las cadenas livianas son positivas y el centellograma negativo, la AC por AL es probable. Si las cadenas livianas

**Tabla 2.** Marcadores pronósticos en amiloidosis.

- **Criterios de Clínica Mayo para AL**  
Diferencia de cadenas livianas (involucradas –no involucradas)  $\geq 18$  mg/dl  
TT hs  $\geq 25$  pg/ml  
NT pro-BNP  $\geq 1800$  pg/ml
- **Criterios de Clínica Mayo para ATTRwt**  
TT hs  $> 50$  pg/ml  
NT pro-BNP  $> 3000$  pg/ml
- **Criterios del Centro Nacional de Amiloidosis del Reino Unido para ATTRm y wt**  
FG  $< 45$  ml/min  
NT pro-BNP  $> 3000$  pg/ml

AL: amiloidosis por cadenas livianas. ATTR: amiloidosis por transtiretina (wt: salvaje, m: mutante). FG: filtrado glomerular.

son negativas y el centellograma fuertemente positivo, se hace diagnóstico de AC ATTR. En presencia de cadenas livianas positivas con centellograma positivo, diferentes opciones son posibles. Puede tratarse de AC AL, de AC ATTR acompañada por gammapatía monoclonal de origen incierto, o incluso de formas menos frecuentes de AC. La biopsia endomiocárdica será necesaria en este caso para dilucidar la cuestión.

## PRONÓSTICO

Diferentes marcadores clínicos y paraclínicos han demostrado valor pronóstico en el contexto de la amiloidosis cardíaca (Tabla 2).

En el año 2004 se conocieron los criterios de la Clínica Mayo para AC por AL. Doscientos cuarenta y dos pacientes con AL recién diagnosticados que fueron atendidos en dicha clínica entre abril de 1979 y noviembre de 2000, y que tenían ecocardiogramas y muestras de suero almacenadas en la presentación, fueron elegibles para esta revisión retrospectiva. Se realizaron mediciones de NT-proBNP, TnT y TnI. Se diseñaron dos modelos de pronóstico utilizando puntos de corte de NT-proBNP de 332 pg/ml, TnT 35 pg/ml, y TnI 100 pg/ml. Dependiendo de si los niveles de NT-proBNP y troponina estaban por debajo de los valores de corte, por encima solo para uno de los biomarcadores, o por encima en ambos casos, los pacientes se clasificaron como estadio I, II o III, respectivamente. El 33%, el 30% y el 37% de los pacientes estaban en estadios I, II y III, respectivamente, con una mediana de supervivencia de 26,4, 10,5 y 3,5 meses, respectivamente, en el caso de considerar la TnT; y 27,2, 11,1 y 4,1 meses, respectivamente, con la TnI<sup>51</sup>.

Años más tarde se publicó una actualización de los criterios de la Clínica Mayo para definir pronóstico en la AC por AL. Fueron considerados 810 pacientes, y un modelo pronóstico fue diseñado teniendo en cuenta la diferencia entre cadenas livianas involucradas y no involucradas, la TThs y el NT-proBNP. Se asignó una puntuación de 1 para una diferencia de cadenas  $\geq 18$  mg/dl, TThs  $\geq 25$  pg/ml y NT-proBNP  $\geq 1.800$  pg/ml. El puntaje varió entre 0 (los tres valores por debajo del punto de corte) y 3 (los 3 valores por encima). Quedaron definidos cuatro grupos, con puntajes de 0 a 3 y con aproximadamente el 25% de pacientes en cada grupo. La mediana de supervivencia desde el diagnóstico fue 94,1, 40,3, 14 y 5,8 meses, respectivamente ( $p < 0.001$ ). Este sistema de clasificación fue validado en otras cohortes<sup>52</sup>.

En el caso de la AC por ATTRwt, el grupo de la Clínica Mayo publicó un análisis retrospectivo en 2016. Incluyó 360 pacientes, con mediana de edad de 75 años (rango: 47 a 94 años), el 91% eran

hombres. Tenían disnea o insuficiencia cardíaca el 67%, y arritmias auriculares el 62%. La mediana de supervivencia desde el diagnóstico fue de 3,6 años y no cambió con el tiempo. Los predictores multivariados de mortalidad incluyeron la edad, la fracción de eyección, el derrame pericárdico, el NT-proBNP y la TnT. Se desarrolló un sistema de estadificación que consideró umbrales de TnThs de 50 pg/ml y NT-proBNP de 3.000 pg/ml. Las estimaciones de supervivencia a 4 años fueron 57%, 42% y 18% para el estadio I (ambos valores por debajo del límite), II (uno arriba) y III (ambos arriba), respectivamente. Los pacientes en estadio III tuvieron, respecto del estadio I, un *hazard ratio* (HR) ajustado por edad y sexo de mortalidad de 3,6;  $p < 0,001$ <sup>53</sup>.

En los últimos años hemos conocido estudios de cohorte que a los datos de laboratorio han agregado como predictores independientes otras determinaciones clínicas y de estudios complementarios.

Entre ellos podemos citar el estudio alemán que permitió generar el puntaje Hei Risk. De más de 1000 pacientes con amiloidosis cardíaca (AL o ATTR) ingresados en el Hospital de Heidelberg entre septiembre de 1998 y enero de 2016, una cohorte de 120 pacientes con una evaluación cardíaca completa en el momento del diagnóstico, incluido cateterismo derecho, ecocardiografía y biomarcadores, fue analizada retrospectivamente. En el modelo multivariado de Cox, la TnThs (HR=1,003; intervalo de confianza del 95% (IC95%): 1,001–1,005;  $p=0.009$ ) y la presión media de la arteria pulmonar (HR=1,061; IC95%: 1,024–1,100;  $p=0.001$ ) fueron predictores independientes de mortalidad para la amiloidosis AL, mientras que la duración del QRS (HR=1,021; IC95%: 1,004–1,039;  $p=0.013$ ), la TnThs (HR=1,021; IC95%: 1,006–1,036;  $p=0.006$ ) y el NT-proBNP (HR=1,0003; IC95%: 1,0001–1,0004;  $p=0.002$ ) fueron los mejores predictores para la amiloidosis ATTR<sup>54</sup>.

Un estudio del Centro Nacional de Amiloidosis del Reino Unido demostró recientemente el valor agregado de la determinación de NT-proBNP y el filtrado glomerular (FG) para definir pronóstico en el contexto de la AC por ATTR. Incluyó 869 pacientes (553 con ATTRwt y 316 con ATTRm) y los dividió en 3 estadios: el I se definió como NT-proBNP  $\leq 3000$  pg/ml y FG  $\geq 45$  ml/min; el estadio III se definió como NT-proBNP  $> 3000$  pg/ml y FG  $< 45$  ml/min; el resto correspondió al estadio II. El 45% de los pacientes estaba en estadio I, el 38% en estadio II y el 17% en estadio III. La supervivencia media en estadio I fue de 69,2 meses, en estadio II de 46,7 meses y en estadio III de 24,1 meses ( $p < 0,0001$ ). El HR ajustado por edad fue, respecto del estadio I, de 2,05 (IC 95%: 1,54–2,72;  $p < 0,0019$ ) para el estadio II, y 3,80 (IC95%: 2,73–5,28;  $p < 0,001$ ) para el estadio III. El sistema de estadificación se validó en una cohorte francesa con AC por ATTR de 318 pacientes<sup>55</sup>.

Otras publicaciones recientes han señalado el valor pronóstico adicional de la láctica deshidrogenasa<sup>56</sup> y de la vasodilatación mediada por flujo<sup>57</sup> en el caso de la AC por AL.

En la próxima entrega se discutirá el valor pronóstico de los hallazgos de los distintos estudios de imágenes.

## TRATAMIENTO: MEDIDAS GENERALES

Nos referiremos en este apartado a las medidas generales de tratamiento de la AC.

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca asociada a amiloidosis tiene como objetivo aliviar la congestión. No hay ensayos aleatorios en los que basar las decisiones de tratamiento. Por lo tanto, las recomendaciones se hacen en base a la experiencia o los datos de pequeños estudios de cohortes. La terapia reposa básicamente en el empleo de diuréticos de asa, combinados con antiandrogénicos. Los bloqueantes cálcicos y la digoxina tienden a adherirse a las fibrillas y aumentan el riesgo de eventos adversos, por lo que su uso se contraindica<sup>58</sup>. La tendencia a la hipotensión y el ortostatismo hace que los betabloqueantes y los inhibidores/antagonistas del sistema renina angiotensina sean en general mal tolerados y por lo tanto se tienda a no emplearlos<sup>59</sup>. El uso de midodrine se ha recomendado en casos de marcado ortostatismo<sup>17</sup>. En el caso de los betabloqueantes, se sostiene que al bajar la frecuencia cardíaca en reposo y atenuar el aumento de esta en esfuerzo reducen aún más la capacidad de aumentar el volumen minuto en el contexto de una entidad en la que justamente por la marcada restricción al llenado el gasto cardíaco tiende a ser fijo. Por eso su uso debe restringirse a algunos casos con frecuencia cardíaca muy alta (sobre todo en el contexto de fibrilación auricular) que se interpreta como perjudicial, siempre que la tensión arterial lo permita<sup>19</sup>. Es fundamen-

tal tratar de mantener el ritmo sinusal. Para ello puede recurrirse a la amiodarona en caso de extrasistolia supraventricular frecuente<sup>60</sup>. La fibrilación auricular es indicación de anticoagulación<sup>61</sup>. En caso de bloqueo auriculoventricular de alto grado, se indicará la colocación de marcapasos definitivo. En casos seleccionados puede plantearse la colocación de un cardiodesfibrilador implantable<sup>62</sup>.

Queda para los próximos artículos el desarrollo de las terapias específicas de cada forma de AC.

## CONCLUSIÓN

La amiloidosis es progresivamente reconocida como una causa frecuente de afectación cardíaca, manifestada fundamentalmente por insuficiencia cardíaca, arritmias y trastornos de conducción. Un alto índice de sospecha es necesario para hacer un diagnóstico precoz e implementar medidas adecuadas. Criterios clínicos y de exámenes complementarios permiten diferenciar sus distintas variantes, paso imprescindible para administrar en cada caso el tratamiento correcto. En los últimos años han aparecido terapias específicas que serán desarrolladas en las próximas entregas, y que, si bien no curan la enfermedad, pueden contribuir a mejorar el pronóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

- Alkhwam H, Patel D, Nguyen J, Easaw SM, Al-Sadawi M, Syed U, et al. Cardiac amyloidosis: pathogenesis, clinical context, diagnosis and management options. *Acta Cardiol* 2017;72(4):380-9.
- Nativi-Nicolau J, Maurer MS. Amyloidosis cardiomyopathy: update in the diagnosis and treatment of the most common types. *Curr Opin Cardiol* 2018;33(5):571-9.
- Gertz MA, Dispenzieri A, Sher T. Pathophysiology and treatment of cardiac amyloidosis. *Nat Rev Cardiol* 2015;12(2):91-102.
- Luciani M, Troncone L, Monte FD. Current and future circulating biomarkers for cardiac amyloidosis. *Acta Pharmacol Sin* 2018;39(7):1133-41.
- Ihne S, Morbach C, Obici L, Palladini G, Stork S. Amyloidosis in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep* 2019;16(6):285-303.
- D'Aguzzo V, Ralli M, Artico M, Yoshie Russo F, Scarpa A, Fiore M, et al. Systemic Amyloidosis: a Contemporary Overview. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;10.1007/s12016-019-08759-4.
- Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda SI, Merlini G, Saraiva MJ, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid* 2016;23(4):209-13.
- Dogan A. Amyloidosis: Insights from Proteomics. *Annu Rev Pathol* 2017;12:277-304.
- Izumiyama Y, Takashio S, Oda S, Yamashita Y, Tsujita K. Recent advances in diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. *J Cardiol* 2018;71(2):135-43.
- Bhogal S, Ladia V, Sitwala P, Cook E, Bajaj K, Ramu V, et al. Cardiac Amyloidosis: An Updated Review With Emphasis on Diagnosis and Future Directions. *Curr Probl Cardiol* 2018;43(1):10-34.
- Fontana M, Corovic A, Scully P, Moon JC. Myocardial Amyloidosis: The Exemplar Interstitial Disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12(11 Pt 2):2345-56.
- Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(12):1323-41.
- Alexander KM, Evangelisti A, Witteles RM. Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis Related to Plasma Cell Dyscrasias. *Cardiol Clin* 2019;37(4):487-95.
- Vaxman I, Dispenzieri A, Muchtar E, Gertz M. New developments in diagnosis, risk assessment and management in systemic amyloidosis. *Blood Rev* 2019;100636.
- Barrett CD, Dobos K, Liedtke M, Tuzovic M, Haddad F, Kobayashi Y, et al. A Changing Landscape of Mortality for Systemic Light Chain Amyloidosis. *JACC Heart Fail* 2019;7(11):958-66.
- Rigopoulos AG, Ali M, Abate E, Torky AR, Matiakis M, Mammadov M, et al. Advances in the diagnosis and treatment of transthyretin amyloidosis with cardiac involvement. *Heart Fail Rev* 2019;24(4):521-33.
- Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(22):2872-91.
- Manolis AS, Manolis AA, Manolis TA, Melita H. Cardiac amyloidosis: An underdiagnosed/underappreciated disease. *Eur J Intern Med* 2019;67:1-13.
- Oerlemans M, Rutten KHG, Minnema MC, Raymakers RAP, Asselbergs FW, de Jonge N. Cardiac amyloidosis: the need for early diagnosis. *Neth Heart J* 2019;27(11):525-36.
- Kapoor M, Rossor AM, Jaunmuktane Z, Lunn MPT, Reilly MM. Diagnosis of amyloid neuropathy. *Pract Neurol* 2019;19(3):250-8.
- Witteles RM, Bokhari S, Damy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM, et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. *JACC Heart Fail* 2019;7(8):709-16.
- Maurer MS, Ruberg FL. Early Diagnosis of Cardiac Amyloidosis by Carpal Tunnel Surgery: Is it All in the Wrist? *J Am Coll Cardiol* 2018;72(17):2051-3.
- Sperry BW, Reyes BA, Ikram A, Donnelly JP, Phelan D, Jaber WA, et al. Tenosynovial and Cardiac Amyloidosis in Patients Undergoing Carpal Tunnel Release. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(17):2040-50.
- Aus dem Siepen F, Hein S, Prestel S, Baumgartner C, Schonland S, Hegenbart U, et al. Carpal tunnel syndrome and spinal canal stenosis: harbingers of transthyretin amyloid cardiomyopathy? *Clin Res Cardiol* 2019;108(12):1324-30.
- Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola IL, Sulkava R, Hardy J, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Ann Med* 2008;40(3):232-9.
- Castano A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, DeLuca A, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017;38(38):2879-87.
- Ternacle J, Krapf L, Mohty D, Magne J, Nguyen A, Galat A, et al. Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(21):2638-51.
- Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015;36(38):2585-94.
- Kieninger B, Eriksson M, Kandolf R, Schnabel PA, Schonland S, Kristen AV, et al. Amyloid in endomyocardial biopsies. *Virchows Arch* 2010;456(5):523-32.
- Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation* 2017;135(14):1357-77.

31. Longhi S, Quarta CC, Milandri A, Lorenzini M, Gagliardi C, Manuzzi L, et al. Atrial fibrillation in amyloidotic cardiomyopathy: prevalence, incidence, risk factors and prognostic role. *Amyloid* 2015;22(3):147-55.
32. Barbhuiya CR, Kumar S, Baldinger SH, Michaud GF, Stevenson WG, Falk R, et al. Electrophysiologic assessment of conduction abnormalities and atrial arrhythmias associated with amyloid cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2016;13(2):383-90.
33. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, Milandri A, Gagliardi C, Bartolomei I, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev* 2015;20(2):117-24.
34. Lousada I, Comenzo RL, Landau H, Guthrie S, Merlini G. Light Chain Amyloidosis: Patient Experience Survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Adv Ther* 2015;32(10):920-8.
35. Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, Maurer MS. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 2014;114(7):1089-93.
36. Cheng Z, Zhu K, Tian Z, Zhao Z, Cui Q, Fang Q. The findings of electrocardiography in patients with cardiac amyloidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2013;18(2):157-62.
37. Merlini G, Dispenzieri A, Sancharawala V, Schonland SO, Palladini G, Hawkins PN, et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4(1):38.
38. Kumar S, Dispenzieri A, Katzmann JA, Larson DR, Colby CL, Lacy MQ, et al. Serum immunoglobulin free light-chain measurement in primary amyloidosis: prognostic value and correlations with clinical features. *Blood* 2010;116(24):5126-9.
39. Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, Kruger J, Longhi S, Ferlito M, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation* 2014;129(18):1840-9.
40. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popovic ZB, Hanna M, Plana JC, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart* 2012;98(19):1442-8.
41. Liu D, Hu K, Niemann M, Herrmann S, Cikes M, Stork S, et al. Effect of combined systolic and diastolic functional parameter assessment for differentiation of cardiac amyloidosis from other causes of concentric left ventricular hypertrophy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6(6):1066-72.
42. Dorbala S, Cuddy S, Falk RH. How to Image Cardiac Amyloidosis: A Practical Approach. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(6):1368-1383.
43. Syed IS, Glockner JF, Feng D, Araoz PA, Martinez MW, Edwards WD, et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3(2):155-64.
44. Dzungu JN, Valencia O, Pinney JH, Gibbs SD, Rowczenio D, Gilbertson JA, et al. CMR-based differentiation of AL and ATTR cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7(2):133-42.
45. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Pettinato C, Fanti S, Leone O, et al. Role of (99m)Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4(6):659-70.
46. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(6):1076-84.
47. Treglia G, Glaudemans A, Bertagna F, Hazenberg BPC, Erba PA, Giubbini R, et al. Diagnostic accuracy of bone scintigraphy in the assessment of cardiac transthyretin-related amyloidosis: a bivariate meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45(11):1945-55.
48. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 2016;133(24):2404-12.
49. Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA, Botcher N, Rowczenio D, Petrie A, et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J* 2017;38(24):1905-8.
50. Flodrova P, Flodr P, Pika T, Vymetal J, Holub D, Dzubak P, et al. Cardiac amyloidosis: from clinical suspicion to morphological diagnosis. *Pathology* 2018;50(3):261-8.
51. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004;22(18):3751-7.
52. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 2012;30(9):989-95.
53. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(10):1014-20.
54. Kreusser MM, Volz MJ, Knop B, Ehlermann P, Schmack B, Ruhparwar A, et al. A novel risk score to predict survival in advanced heart failure due to cardiac amyloidosis. *Clin Res Cardiol* 2019.
55. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J* 2018;39(30):2799-806.
56. He H, Liu J, Jiang H, Du J, Li L, Lu J, et al. High Serum Lactate Dehydrogenase adds Prognostic Value to Cardiac Biomarker Staging System for Light Chain Amyloidosis. *J Cancer* 2019;10(23):5622-7.
57. Stamateopoulos K, Georgiopoulos G, Athanasouli F, Nikolaou PE, Lykka M, Rousou M, et al. Reactive Vasodilation Predicts Mortality in Primary Systemic Light-Chain Amyloidosis. *Circ Res* 2019;125(8):744-58.
58. Wolfson AM, Shah KS, Patel JK. Amyloid and the Heart. *Curr Cardiol Rep* 2019;21(12):164.
59. Tuzovic M, Yang EH, Baas AS, Depasquale EC, Deng MC, Cruz D, et al. Cardiac Amyloidosis: Diagnosis and Treatment Strategies. *Curr Oncol Rep* 2017;19(7):46.
60. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med* 2018;28(1):10-21.
61. Yamamoto H, Yokochi T. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC Heart Fail* 2019;6(6):1128-39.
62. Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med* 2017;84(12 Suppl 3):12-26.