



## CASO CLÍNICO

# Amiloidose cardíaca – abordagem diagnóstica, a propósito de um caso clínico



Andreia Fernandes<sup>a,\*</sup>, Francisca Caetano<sup>a</sup>, Inês Almeida<sup>a</sup>, Luís Paiva<sup>a</sup>,  
Pedro Gomes<sup>a</sup>, Paula Mota<sup>a</sup>, Joana Trigo<sup>a</sup>, Ana Botelho<sup>a</sup>, Maria do Carmo Cachulo<sup>a</sup>,  
Joana Alves<sup>b</sup>, Luís Francisco<sup>c</sup>, António Leitão Marques<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospital Geral, Coimbra, Portugal

<sup>b</sup> Serviço de Anatomia Patológica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospital Geral, Coimbra, Portugal

<sup>c</sup> Serviço de Hematologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospital Geral, Coimbra, Portugal

Recebido a 1 de maio de 2013; aceite a 22 de janeiro de 2016

Disponível na Internet a 23 de abril de 2016

### PALAVRAS-CHAVE

Amiloidose;  
Miocardiopatia  
hipertrófica;  
Miocardiopatia  
restritiva;  
Insuficiência cardíaca

**Resumo** Os autores apresentam um caso de amiloidose sistémica com envolvimento cardíaco e discutem a importância de um elevado índice de suspeição para o diagnóstico, os meios de diagnóstico e as opções terapêuticas à luz do conhecimento atual. Homem de 78 anos, com antecedentes de doença renal crónica e fibrilhação auricular, admitido por insuficiência cardíaca aguda de etiologia desconhecida. O ecocardiograma transtorácico mostrou ventrículo esquerdo não dilatado, com compromisso severo da função sistólica global com *overlap* fenotípico de miocardiopatia hipertrófica e restritiva. Após estudo complementar alargado, o diagnóstico definitivo de amiloidose foi obtido por biópsia da gordura abdominal.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

### KEYWORDS

Amyloidosis;  
Hypertrophic  
cardiomyopathy;  
Restrictive  
cardiomyopathy;  
Heart failure

### Diagnostic approach to cardiac amyloidosis: A case report

**Abstract** The authors present a case of systemic amyloidosis with cardiac involvement. We discuss the need for a high level of suspicion to establish a diagnosis, diagnostic techniques and treatment options. Our patient was a 78-year-old man with chronic renal disease and atrial fibrillation admitted with acute decompensated heart failure of unknown cause. The transthoracic echocardiogram revealed severely impaired left ventricular function with phenotypic overlap between hypertrophic and restrictive cardiomyopathy. After an extensive diagnostic workup, which included an abdominal fat pad biopsy, the final diagnosis was amyloidosis.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [andreiafvf@gmail.com](mailto:andreiafvf@gmail.com) (A. Fernandes).

## Caso clínico

Homem de 78 anos, sem fatores de risco cardiovascular, com antecedentes de fibrilhação auricular paroxística e doença renal crônica (estádio IV de NKF), internado na unidade de cuidados intensivos cardíacos por insuficiência cardíaca aguda em classe de NYHA IV, de etiologia desconhecida. Da anamnese apuravam-se queixas de dispneia de esforço e edemas periféricos com agravamento progressivo ao longo dos dois últimos meses, apresentando atualmente dispneia para esforços ligeiros, ortopneia e dispneia paroxística noturna; edemas periféricos e aumento do perímetro abdominal, percepção de diminuição do débito urinário e parestesias dos membros superiores. Ao exame objetivo apresentava-se em anasarca, com pressão arterial 114/81 mmHg, frequência cardíaca de 67 bpm e saturação de O<sub>2</sub> em ar ambiente de 90%.

O estudo complementar realizado documentou: insuficiência respiratória tipo 2 com acidemia (pH 7,24; paO<sub>2</sub> 58 mmHg, paCO<sub>2</sub> 55 mmHg, HCO<sub>3</sub> 23,6 mmol/l, lactatos 2,66 mmol/l); anemia normocítica (Hb 12,1 g/dL), sem aumento dos parâmetros inflamatórios; NT-pro-BNP 43 300 pg/ml; hiponatremia (Na<sup>+</sup> 132,7 mmol/L); doença renal crônica agudizada (ureia 24,8 mmol/l e creatinina 207,8 umol/l); padrão de congestão hepática (fosfatase alcalina 183 U/L) com aumento das transaminases (TGO 161 U/L, TGP 297 U/L). A radiografia do tórax apresentava infiltrado interstício-alveolar com padrão em «asa de borboleta». O eletrocardiograma mostrava ritmo sinusal, 67/min, bloqueio auriculoventricular do 1.º grau, baixa voltagem nas derivações do plano frontal e bloqueio completo de ramo esquerdo (Figura 1).

O ecocardiograma transtorácico documentou ventrículo esquerdo (VE) no limite superior do normal (diâmetro telediastólico 60 mm), com paredes de ecogenicidade aumentada, hipertrofia severa do septo interventricular (20 mm) e moderada das restantes paredes (parede posterior 15 mm; massa do ventrículo esquerdo 200,1 g/m<sup>2</sup>); dilatação biauricular severa (área da aurícula esquerda 37 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> [Figura 2 – painéis 1 e 2]); função sistólica do ventrículo esquerdo

severamente comprometida (fração de ejeção de 27% pelo método de Simpson; com *strain* longitudinal global de -3%); ventrículo direito (VD) hipocontrátil (TAPSE 12 mm), fluxo de enchimento ventricular esquerdo sugestivo de padrão do tipo restritivo (tempo de desaceleração de 145 ms; velocidade de relaxamento diastólica precoce do anel mitral (E') septal de 3 cm/s; E' lateral de 4 cm/s; e relação E/Emédia de 29,5); gradiente VD/AD de 43 mmHg; veia cava inferior dilatada (2,3 cm) e sem colapso inspiratório; derrame pericárdio circunferencial ligeiro e hipertrofia do SIA.

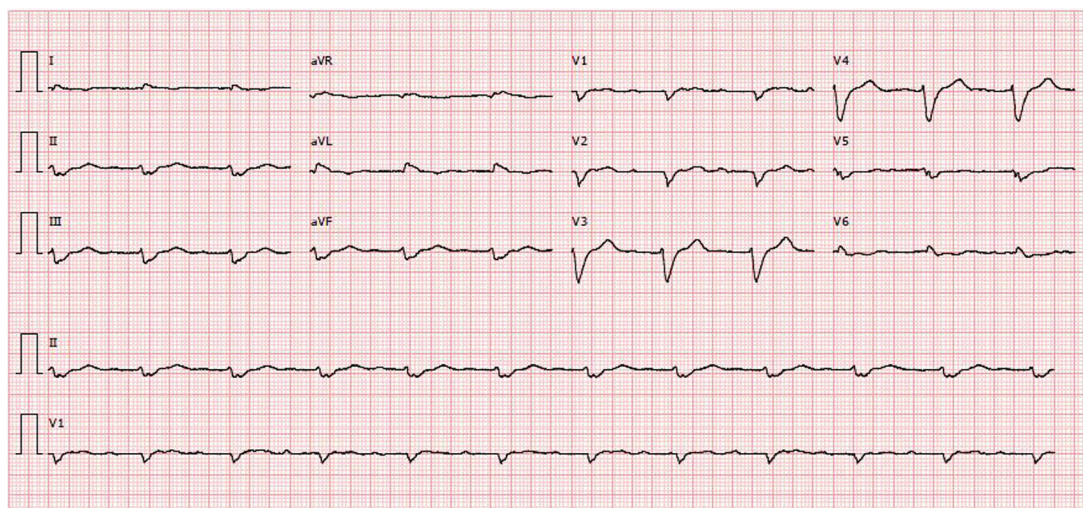
Não foi realizada ressonância magnética cardíaca por material protésico na anca.

Foi iniciada terapêutica anticongestiva inotrópica positiva com levosimendan e ventilação não invasiva, com progressiva melhoria clínica.

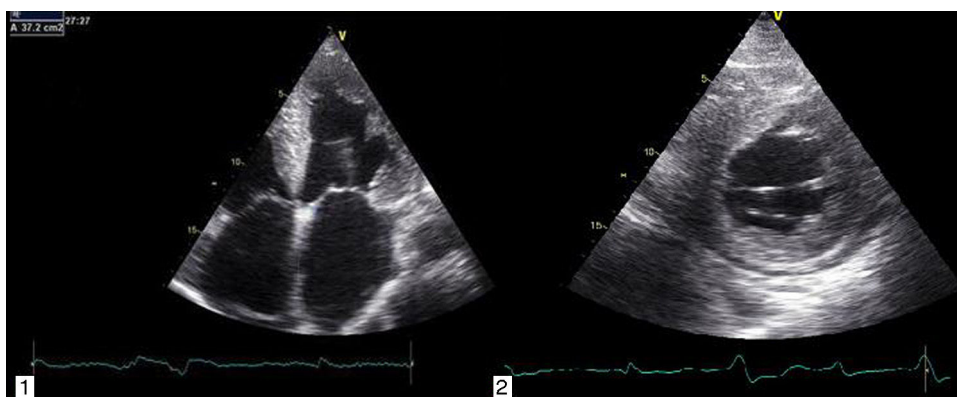
Perante os achados de hipertrofia severa do ventrículo esquerdo (VE) e eletrocardiograma com baixa voltagem, colocou-se a hipótese de amiloidose. Foi realizada biópsia da gordura abdominal que confirmou a presença de substância amiloide, com emissão de birrefringência verde após coloração com vermelho do Congo.

Analicamente, constatou-se aumento da β2 microglobulina (4,98 mg/L), velocidade de sedimentação de 32 mm/h, proteína C reativa de 5,0 mg/dl, cálcio de 2,07 mmol/L, fósforo de 1,05 mmol/L, paratormona de 171 pg/ml, marcadores tumorais e o estudo autoimune sem alterações. A imunofixação das proteínas séricas evidenciou componente monoclonal IgG (pico de 11,8 g/dl), sem alterações na imunofixação urinária. A relação entre cadeias leves *kappa* e *lambda* era de 1,22 (7,29 g/dl: 5,98 g/dl). Após contacto com a hematologia, foi realizado mielograma e biópsia da medula óssea que não mostraram proliferação plasmocitária. Não foram identificadas mutações nos genes que codificam as proteínas da transtirretina.

Com base nos achados foi feito o diagnóstico de amiloidose sistêmica com envolvimento cardíaco. Não foi determinado o tipo de fibrilha envolvido e não foi realizada cintigrafia com tecnécio 99 difosfónico-1,2-propano carboxílico (Tc99m-DPD), pelo que o diagnóstico definitivo do tipo de amiloidose não foi estabelecido.



**Figura 1** ECG: RS, 67/min, bloqueio auriculoventricular do 1.º grau, baixa voltagem nas derivações frontais e bloqueio completo de ramo esquerdo.



**Figura 2** Ecocardiograma transtorácico: ventrículo esquerdo não dilatado com hipertrofia severa do septo e moderada das restantes paredes, ventrículo direito não dilatado, dilatação biauricular severa (1); derrame pericárdico circunferencial de grau ligeiro (2).

Quatro meses depois, o doente foi novamente internado por insuficiência cardíaca descompensada em classe NYHA IV, com progressiva deterioração do estado geral que culminou em morte em dissociação eletromecânica.

## Discussão

A amiloidose é uma doença sistémica descrita pela primeira vez em 1854 por Rudolph Virchow<sup>1</sup>. É causada pela deposição extracelular de fibrilhas insolúveis de proteínas de baixo peso molecular<sup>2,3</sup> que adquirem uma conformação de  $\beta$ -pleated sheets<sup>4</sup>. Até à data, são conhecidas pelo menos 30 proteínas diferentes<sup>5</sup>, sendo as mais comuns as cadeias leves (amiloidose AL), a proteína amiloide tipo A sérica (amiloidose AA) e a transtirretina (ATTR)<sup>6,7</sup>.

Apesar da grande heterogeneidade na estrutura e função, estas proteínas depositam-se na forma de amiloide nos vários órgãos, de forma localizada ou sistémica, podendo causar disfunção multiorgânica (Tabela 1).

A amiloidose cardíaca surge da deposição de amiloide no tecido cardíaco<sup>8</sup>, sendo a forma de miocardiopatia restritiva mais frequente no mundo ocidental, podendo confundir-se, em cerca de 5% dos casos, com miocardiopatia hipertrófica<sup>9</sup>.

O atingimento cardíaco ocorre em cerca de 50% dos casos de amiloidose AL<sup>10</sup>, dos quais 5% de forma isolada<sup>11</sup>, sendo raro na amiloidose AA. A amiloidose ATTR também afeta frequentemente o coração, apesar de a mutação endémica em Portugal cursar mais frequentemente e de forma característica com manifestações neurológicas (polineuropatia amiloidótica familiar ou PAF). A amiloidose sistémica senil é uma amiloidose essencialmente cardíaca, que surge habitualmente após os 70 anos em homens<sup>7</sup>.

A apresentação clínica é variável e relaciona-se com o tipo de órgãos envolvidos e o grau de disfunção associado<sup>3</sup>. O diagnóstico é habitualmente tardio, uma vez que se trata de uma patologia cujas manifestações clínicas são pouco específicas, sendo frequentemente ignoradas ou confundidas com outras patologias. Tal como aconteceu no nosso caso clínico, a insuficiência renal e cardíaca de causas desconhecidas são formas de apresentação frequentes inespecíficas. A insuficiência cardíaca surge em cerca de 60% dos doentes e deve-se ao depósito de fibrilhas amiloides entre os

miócitos, que condiciona disfunção diastólica, o que se traduz em dispneia de esforço<sup>12</sup>. Em estádios mais avançados, surgem disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e edemas periféricos (81%) e ascite secundários a disfunção do ventrículo direito. A arritmia mais frequente é a fibrilhação auricular (10-15%). Pode surgir dor torácica em 25% dos casos<sup>10</sup>. Episódios de síncope indicam mau prognóstico, sendo frequentemente precursores de morte súbita<sup>11</sup>.

Contrariamente à miocardiopatia hipertrófica, é característico da amiloidose ser acompanhada de baixa voltagem no eletrocardiograma<sup>13</sup>, apesar da presença de hipertrofia ventricular, tal como acontecia no nosso caso. A baixa voltagem deve-se à perda de miocárdio viável devido aos depósitos de amiloide, proteína eletricamente inerte<sup>11,14,15</sup>.

A ecocardiografia revela disfunção diastólica, com evidência de padrão restritivo em 21-88% dos doentes<sup>16</sup>. O estudo de *strain* por *speckle-tracking* permite detetar deformação longitudinal do VE reduzida numa fase precoce da doença, em que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo ainda está preservada<sup>11</sup>. Neste caso existia já disfunção sistólica biventricular associada à disfunção diastólica, refletindo um estágio avançado (Figura 3).

A ressonância magnética cardíaca tem utilidade diagnóstica, uma vez que permite reconhecer de forma não invasiva, com sensibilidade de 80% e especificidade de 94%, o envolvimento cardíaco pela amiloidose traduzido pela presença de realce tardio, mais frequentemente subendocárdico e difuso em toda a circunferência ventricular<sup>17</sup>.

Para estabelecer o diagnóstico definitivo é necessária biópsia de um órgão envolvido, estando indicada para o efeito a biópsia do tecido celular subcutâneo abdominal, por ser um método menos invasivo. Ao corar a amostra com vermelho do Congo, observa-se birrefringência verde com luz polarizada (sensibilidade 57-85% e especificidade 92-100%). Como alternativa, existe a coloração com sulfato azul de Alcian, técnica com maior especificidade<sup>14</sup>. No caso das amiloidoses cardíacas localizadas, poderá ser necessário realizar biópsia endomiocárdica, método invasivo, dispendioso e nem sempre disponível, com uma sensibilidade virtualmente de 100%<sup>18</sup>.

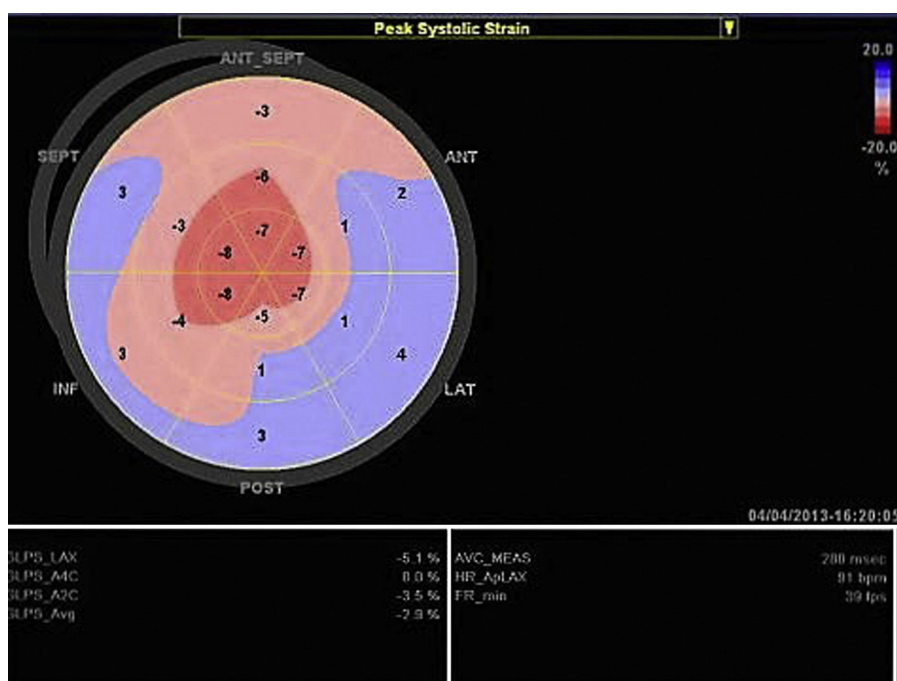
Para confirmar qual o tipo de amiloidose em causa, de forma a direcionar de forma correta o tratamento, deve ser determinado o tipo de proteína amiloide envolvida.

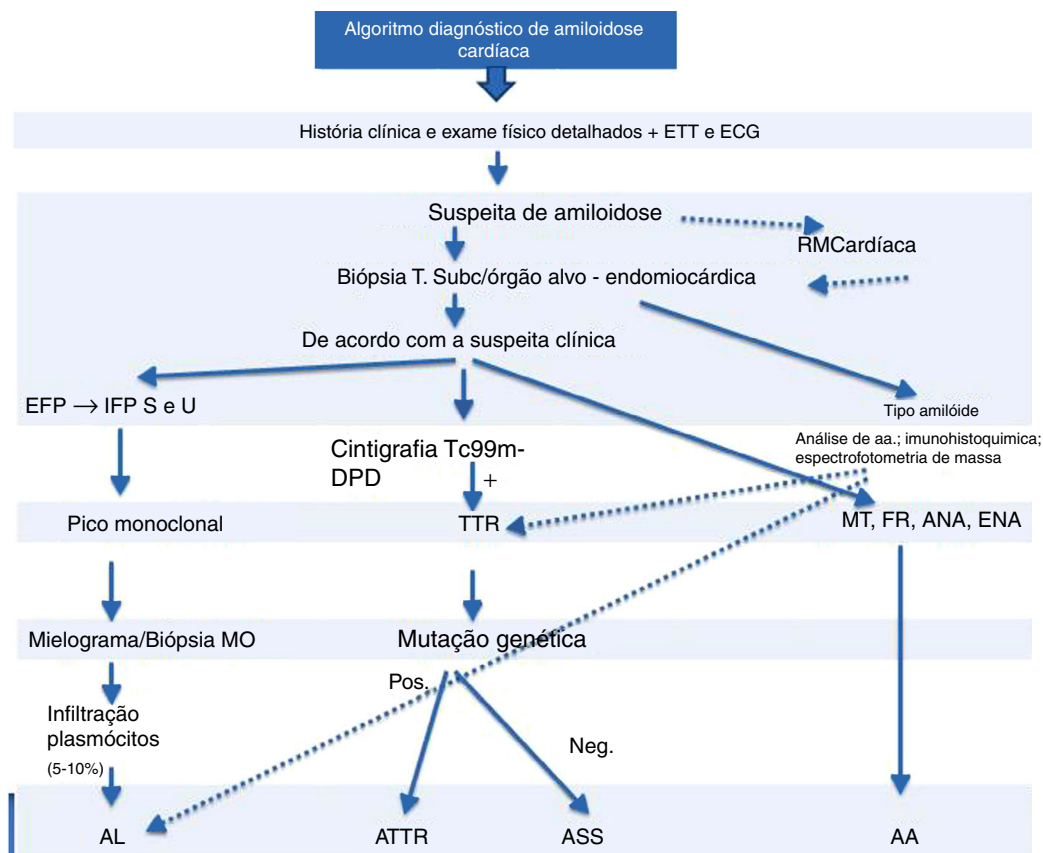
**Tabela 1** Características dos diferentes tipos de amiloidose cardíaca

| Tipo                                      | Proteína precursora             | Principais órgãos envolvidos                               | Diagnóstico   | Tratamento  | Particularidades                                  |
|---|---------------------------------|--|---|---|---|
| AL, primária                              | Cadeias leves                   | Rim<br>Coração<br>SNC<br>Sistema digestivo, fígado<br>Pele | Imunofixação das Proteínas do Soro e Urina<br>Medulograma (5-10% plasmócito)<br>Biópsia da gordura abdominal<br>Biópsia da medula óssea | Quimioterapia<br>Transplante de <i>stem cells</i> | 3:2homens<br>10-15% associada a Mieloma Múltiplo  |
| AA, secundária                            | Amiloide A                      | Rim  |   | Tratamento da patologia de base                   |   |
| ATTR, hereditária (autossômica dominante) | Transtirretina mutante          | Coração<br>Fígado<br>Sistema nervoso central e periférico  | Cintigrafia Tc99m-DPD<br>Teste genético da transtirretina   | Transplante hepático<br>Tafamidis                 |   |
| ASS, senil                                | Transtirretina <i>wild-type</i> | Coração<br>Síndrome túnel cárpico                          | Cintigrafia Tc99m-DPD<br>Teste genético da transtirretina   |   | Homens 20:1                                       |
| Amiloidose auricular isolada (AANF)       | Peptídeo natriurético auricular | Coração  | Depósitos lineares sob o endocárdio   |   | Incidência aumenta com idade e no género feminino |

Perante um doente com atingimento cardíaco, o diagnóstico diferencial mais provável é entre amiloidose AL, ATTR e amiloidose senil. As diferenças clínicas auxiliam-nos a orientar o diagnóstico definitivo: o envolvimento renal ocorre mais frequentemente na amiloidose AL enquanto a presença de

neuropatia precede a sintomatologia cardíaca na amiloidose ATTR. No nosso caso, o doente tinha compromisso renal e cardíaco assim como história de neuropatia; analiticamente, verificámos a presença de um pico monoclonal *gamma* o que, em conjunto com os dados da história, nos direcionou para

**Figura 3** Strain longitudinal global de -3%.



**Figura 4** Algoritmo diagnóstico de amiloidose.

ANA: anticorpos antinucleares; ECG: eletrocardiograma; EFP: eletroforese de proteínas; ENA: autoanticorpos; ETT: ecocardiograma transtorácico; FR: fator reumatoide; IFP S e U: imunofixação soro e urina; MO: medula óssea; MT: marcadores tumorais; Neg: negativo; Pos: positivo; RM: ressonância magnética.

a hipótese de amiloidose AL. O mielograma e a biópsia da medula óssea não mostraram uma população monoclonal de plasmócitos, o que acontece em 10-15% dos casos<sup>7</sup>. Contudo, não podemos esquecer que em 5-10% dos indivíduos com idade superior a 70 anos pode existir uma banda monoclonal sérica sem significado – gamopatia monoclonal de significado incerto (MGUS), sendo nestes casos a relação *kappa/lambda* normal<sup>11</sup>.

A determinação do tipo de proteína amiloide pode ser efetuada através de estudo imuno-histoquímico do tecido biopsado (soros *antikappa*, *antilambda*, antiamilóide A, antitransstiretina), ou por espectrofotometria de massa.

A cintigrafia com Tc99m-DPD permite detetar a acumulação cardíaca de transtiretina<sup>11</sup>. Trata-se de um método extremamente útil na distinção entre amiloidose AL e amiloidoses relacionadas com a transtiretina, uma vez que nestas ocorre uma captação cardíaca seletiva de Tc99m, inexistente na amiloidose AL<sup>14</sup>. Se a cintigrafia com Tc99m-DPD detetar acumulação de transtiretina, a investigação pode ser complementada com o estudo genético da transtiretina para distinguir a amiloidose ATTR (transtiretina mutante) da amiloidose senil (transtiretina *wild-type* [Figura 4]).

A cintigrafia com amiloide-P é um exame não invasivo que dá informação em relação à distribuição, extensão sistémica dos depósitos de amiloide e seguimento da resposta ao

tratamento. Não permite avaliar a presença de amiloidose cardíaca devido ao movimento do coração<sup>11</sup>.

A PET, método já utilizado para avaliar a amiloidose cerebral, não é uma forma de diagnóstico universalmente validada na deteção de amiloidose cardíaca; no entanto, existem estudos que revelam que poderá ser útil no seguimento da resposta ao tratamento<sup>19</sup>.

O tratamento tem como principais objetivos o tratamento da doença subjacente e o alívio sintomático, e deverá ser coordenado por uma equipa multidisciplinar.

O tratamento da insuficiência cardíaca assenta sobretudo em diuréticos; deve ser feito de forma judiciosa de forma a prevenir a diminuição marcada da pré-carga, o que, em doentes com padrão restritivo, pode levar a acentuada diminuição das pressões de enchimento ventricular e hipotensão severa. Os vasodilatadores e os bloqueadores *beta* são mal tolerados pela hipotensão que condicionam<sup>20</sup>. O uso de digitálicos deve ser cauteloso, uma vez que as moléculas de digoxina se ligam às fibrilas de amiloide com um risco aumentado de intoxicação digitálica<sup>21</sup>.

Num doente em fibrilhação auricular, a formação de trombos auriculares é comum. A decisão de hipocoagular deve ser tomada de forma individual, uma vez que ao elevado risco tromboembólico se contrapõe o maior risco hemorrágico, devido à discrasia sanguínea e à insuficiência renal<sup>22</sup>.

A incidência de perturbações da condução é elevada, devendo nestes doentes, quando indicado, serem implantados *pacemakers* de dupla câmara<sup>5,11</sup>.

A transplantação cardíaca é uma opção controversa devido à escassez de órgãos, ao risco de depósito de amiloide no órgão transplantado e ao facto de, na amiloidose com atingimento sistémico, o mau prognóstico ser condicionado pelo envolvimento extracardíaco<sup>23</sup>. Está reportada uma sobrevida média aos cinco anos de 20-30%, significativamente inferior quando comparada com a de doentes transplantados por outros motivos. Esta sobrevida pode ser aumentada de forma discreta (36%) quando seguida por quimioterapia<sup>14</sup>. Doentes jovens com atingimento limitado poderão ser sujeitos a protocolos de transplantação sequencial cardíaco e de *stem-cells*<sup>11</sup>.

Nos doentes com amiloidose AL, o tratamento *standard*, dependendo do estágio e das comorbilidades existentes, é a quimioterapia e/ou transplante autólogo de *stem-cells*<sup>24</sup>.

Na amiloidose senil, o tratamento é apenas sintomático, podendo indivíduos mais jovens (< 65 anos) ser candidatos a transplantação cardíaca.

A transplantação hepática é a base do tratamento da amiloidose ATTR, uma vez que a proteína alterada tem síntese maioritariamente hepática<sup>25</sup>. No entanto, a regressão da doença extracardíaca é frequentemente acompanhada pela progressão da cardiopatia. Postula-se que isto se deve ao facto da proteína mutante já depositada a nível cardíaco aumentar o tropismo para a deposição de proteína normal. Nos doentes com compromisso cardíaco severo é advogada a opção transplante coração-fígado. Existe já disponível na Europa uma molécula estabilizadora da transtirretina nativa: o tafamidis.

As principais causas de morte cardíaca são a insuficiência cardíaca e a morte súbita por assistolia ou atividade elétrica sem pulso, sendo os cardiodesfibriladores implantáveis raramente eficazes<sup>26</sup>.

Na amiloidose AL, a sobrevida média nos doentes sem envolvimento cardíaco, não tratados, é de 10-14 meses; apenas 5% sobrevive aos dez anos, sendo a extensão do atingimento cardíaco o principal determinante do prognóstico<sup>27,28</sup>. Em cerca de 50% dos doentes com amiloidose AL a causa da morte é cardíaca, por disritmias ou insuficiência cardíaca, sendo a sobrevida média de cerca de seis meses após o início da clínica da insuficiência cardíaca<sup>11,27</sup>. Um estudo italiano de Rapezzi et al. comprovou as esperadas diferenças em relação à mortalidade e morbidade entre doentes com amiloidose AL, ATTR e senil, verificando-se um curso muito mais agressivo nos doentes com amiloidose AL<sup>28,29</sup>. Na amiloidose ATTR como na ASS, o prognóstico é muito mais favorável, independentemente do grau de envolvimento cardíaco<sup>30,31</sup>.

No caso particular do nosso doente, o diagnóstico foi realizado numa fase muito avançada da doença. Na ausência de identificação das proteínas envolvidas também não se recomenda a quimioterapia.

## Conclusão

Amiloidose cardíaca é uma patologia rara. O diagnóstico exige um elevado índice de suspeição com base na clínica e nos achados dos exames complementares não

invasivos, particularmente o ecocardiograma transtorácico e a ressonância cardíaca. O diagnóstico final exige sempre demonstração histológica. O tratamento é dirigido à doença subjacente e ao alívio dos sintomas. O prognóstico é sombrio nos casos de amiloidose AL com envolvimento cardíaco.

## Responsabilidades éticas

**Proteção de pessoas e animais.** Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

**Confidencialidade dos dados.** Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

**Direito à privacidade e consentimento escrito.** Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Agradecimentos

Agradece-se à Dr.<sup>a</sup> Olga Azevedo pela ajuda prestada.

## Referências

- Silva D, Sargento L, Varela MG, et al. Por detrás da síndrome da insuficiência cardíaca: o diagnóstico de amiloidose AL. A propósito de dois casos clínicos. *Rev Port Cardiol.* 2010;29:1751-60.
- Smith TJ, Kyle RA, Lie JT. Clinical significance of histopathologic patterns of cardiac amyloidosis. *Mayo Clin Proc.* 1984;59:547-55.
- Mesquita T, Chorão M, Soares I, et al. Amiloidose primária como causa de angina microvascular e claudicação intermitente. *Rev Port Cardiol.* 2005;24:1521-31.
- Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid.* 2010;17:101-4.
- Sharma N, Howlett J. Current state of cardiac amyloidosis. *Curr Opin Cardiol.* 2013;28:1-6.
- Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med.* 1997;337:898-909.
- Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, et al. Transthyretin-related amyloidosis and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7:398-408.
- Desai HV, Aronow WS, Peterson SJ, et al. Cardiac amyloidosis: approaches to diagnosis and management. *Cardiol Rev.* 2010;18:1-11.
- Falk R. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation.* 2005;112:2047-60.
- Halwani O, Delgado D. Cardiac amyloidosis: an approach to diagnosis and management. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8:1007-13.
- Falk RH. Cardiac Amyloidosis: A treatable disease, often overlooked. *Circulation.* 2011;124:1079-85.
- Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ, et al. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide,

- and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood*. 2007;109:457–64.
13. Banyersad SM, Moon JC, Whelan C, et al. Updates in cardiac amyloidoses: A review. *J Am Heart Assoc*. 2012;1:111–24.
  14. Kapoor P, Thenappan T, Singh E, et al. Cardiac amyloidosis: A practical approach to diagnosis and management. *Am J Med*. 2011;124:1006–15.
  15. Raham JE, Helou EF, Gelder-Bell R, et al. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:410.
  16. Tsang W, Lang RM. Echocardiographic evaluation of cardiac amyloid. *Curr Cardiol Report*. 2010;12:272–6.
  17. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2005;111:186–93.
  18. Libbey CA, Skinner M, Cohen AS. Use of abdominal fat tissue aspirate in the diagnosis of systemic amyloidosis. *Arch Int Medicine*. 1983;143:1549–52.
  19. Antoni G, Lubberink M, Estrada S, et al. In vivo visualization of amyloid deposits in the heart with <sup>11</sup>C-PIB and PET. *J Nucl Med*. 2012;12.
  20. Pollak A, Falk RH. Left ventricular systolic dysfunction precipitated by verapamil in cardiac amyloidosis. *Chest*. 1993;104:618–20.
  21. Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. *Circulation*. 1981;63:1285–8.
  22. Zubkov AY, Rabinstein AA, Dispenzieri A, et al. Primary systemic amyloidosis with ischemic stroke as a presenting complication. *Neurology*. 2007;69:1136–41.
  23. Nohria A. Should we avoid heart transplantation in cardiomyopathy due to radiotherapy/chemotherapy or amyloidosis? The devil is in the details. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31:1253–6.
  24. Shah K, Inoue Y, Mehra MR. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. *Arch Intern Med*. 2006;166:1805–13.
  25. Lachman HJ, Booth DR, Booth SE, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as primary AL amyloidosis. *N Engl J Med*. 2002;346:1786–91.
  26. Kristen AV, Dengler TJ, Hegenbart U, et al. Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk of sudden cardiac death. *Heart Rhythm*. 2008;5:235–40.
  27. Hassan W, Al-Sergani H, Mourad W, et al. Amyloid heart disease. New frontiers and insights in pathophysiology, diagnosis, and management. *Tex Heart Inst J*. 2005;32:178–84.
  28. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2011;86:181–6.
  29. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidosis: Disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120:1203–12.
  30. Dubrey SW, Cha K, Skinner M, et al. Familial and primary (AL) cardiac amyloidosis: echocardiographically similar diseases with distinctly different clinical outcomes. *Heart*. 1997;78:74–82.
  31. Ng B, Connors LH, Davidoff R, et al. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated (AL) amyloidosis. *Arch Intern Med*. 2005;165:1425–9.