

Miocardopatía restrictiva por amiloidosis

Restrictive myocardopathy by amyloidosis.

Mario Ramón García-Arias,¹ Manuel Alejandro Rodríguez-Gómez,⁶ Martín Rodrigo Cedillo-Urbina,¹ Ariadna Aguiñiga-Rodríguez,² Teresa Ivonne Gonzaga-López,² Enrique Alavez-Torres,¹ Julieta Medina-Galindo,¹ Francisco Javier Rangel-Rojo,³ José Óscar Terán-González,⁴ Eros Osiris Balam-Ortiz⁵

Resumen

ANTECEDENTES: La amiloidosis es una enfermedad sistémica que se debe al depósito extracelular de fibrillas de amiloide de distintas proteínas que se autoensamblan con acoplamiento inadecuado y llevan a la conformación estructural anómala. Una de sus manifestaciones clínicas es la amiloidosis cardiaca que se debe a la infiltración del miocardio por fibrillas de amiloide, que conlleva a disfunción diastólica e insuficiencia cardiaca con mal pronóstico.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 66 años de edad, con antecedente de cáncer de mama, que requirió tratamiento quirúrgico y quimioterapia. Tiempo después acudió a urgencias por padecer disnea en reposo asociada con miocardopatía restrictiva de causa infiltrativa.

CONCLUSIONES: La amiloidosis cardiaca implica un reto diagnóstico y terapéutico, porque al ser una manifestación clínica de una enfermedad sistémica, su forma de aparición es heterogénea.

PALABRAS CLAVE: Miocardopatía; amiloidosis; macroglosia; síndrome del túnel del carpo.

Abstract

BACKGROUND: Amyloidosis is a systemic disease which is caused by an extracellular deposit of amyloid fibrils of different proteins that self-assembled with an inadequate coupling that translates an altered structural conformation. One of the main clinical manifestations is cardiac amyloidosis that is produced by the infiltration of the myocardium by amyloid fibril; that lead to a diastolic dysfunction and heart failure with a poor prognosis.

CLINICAL CASE: A 66-year-old female patient with previous diagnosis of breast cancer, that received surgical treatment and chemotherapy. She arrived at the emergency room presenting dyspnea at rest associated to a restrictive myocardopathy of infiltrative etiology.

CONCLUSIONS: Cardiac amyloidosis implies a diagnostic and therapeutic challenge because due to it is a clinical manifestation of a systemic disease, its manifestation is heterogeneous.

KEYWORDS: Myocardopathy; Amyloidosis; Macroglossia; Carpal tunnel syndrome.

¹ Residente de Medicina Interna, Departamento de Medicina Interna.

² Médico adscrito, Departamento de Medicina Interna.

³ Médico adscrito, Departamento de Cardiología.

⁴ Jefe de Servicio, Departamento de Medicina interna.

⁵ Jefe de Servicio, Departamento de Cardiología.

Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.

⁶ Residente de Cardiología, Departamento de Cardiología, Hospital Universitario de Nuevo León Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: 5 de marzo 2019

Aceptado: 6 de mayo 2019

Correspondencia

Mario Ramón García Arias
mario.aris7@gmail.com

Este artículo debe citarse como

García-Arias MR, Rodríguez-Gómez MA, Cedillo-Urbina MR, Aguiñiga-Rodríguez A y col. Miocardopatía restrictiva por amiloidosis. Med Int Méx. 2020 mayo-junio;36(3):431-438. <https://doi.org/10.24245/mim.v36i3.3014>

ANTECEDENTES

La amiloidosis es un grupo de enfermedades que se originan debido al depósito extracelular de fibras de amiloide, que es un material fibrilar derivado de distintas proteínas que se autoensamblan con acoplamiento inadecuado y llevan a la conformación estructural anómala.¹ Se clasifica en cinco grupos con base en su causa: amiloidosis primaria por depósito de cadenas ligeras de inmunoglobulinas, amiloidosis secundaria asociada con estados inflamatorios crónicos, amiloidosis hereditaria por depósito de transtirretina, amiloidosis asociada con diálisis por depósito de B2 microglobulina y amiloidosis senil (**Cuadro 1**).²

El tipo más frecuente de amiloidosis es la que se correlaciona con el depósito de cadenas ligeras (amiloidosis primaria); sin embargo, a través de espectrometría se ha identificado gran cantidad de proteínas con riesgo amiloidogénico; entre ellas el péptido natriurético auricular.³

La amiloidosis cardíaca hace referencia a la infiltración del miocardio por fibrillas de amiloide, que conlleva a disfunción diastólica y posteriormente a insuficiencia cardíaca. Las principales

causas de amiloidosis cardíaca se han asociado en mayor medida con los siguientes tipos de amiloidosis: primaria, hereditaria, senil; es una de las principales causas infiltrativas relacionadas con miocardiopatía restrictiva.⁴

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 66 años de edad, con antecedente de diabetes mellitus 2, hipertensión arterial sistémica y diverticulosis, en seguimiento por parte de los servicios de oncología médica y quirúrgica por antecedente de cáncer de mama (adenocarcinoma difuso). Se le realizó tumorectomía más 27 sesiones de radioterapia de 2009 a 2017.

A principios de 2018, la paciente fue valorada en la consulta externa de medicina interna donde destacó disfagia orofaríngea principalmente a sólidos, disglotia de predominio matutino, disnea de grandes esfuerzos y pérdida de 10 kg en el último año, sin datos de relevancia clínica a la exploración física.

Se valoró por parte del servicio de cardiología y se realizó un ecocardiograma transtorácico ECOTT, con reporte de: válvula aórtica normal, válvula

Cuadro 1. Tipos de amiloidosis

Tipo	Proteína	Enfermedades concomitantes	Manifestaciones sistémicas	Porcentaje de afectación cardíaca
Primaria	Cadenas ligeras de inmunoglobulinas	Gammapatías monoclonales	Nefropatía, neuropatía, afectación pulmonar	80%
Secundaria	Amiloide A sérico	Enfermedades autoinmunitarias, neoplasias, infecciones	Neuropatía, hepatomegalia digestiva	10%
Hereditaria (ATTR) Herencia autosómica dominante	Transtirretina		Neuropatía, síndrome de túnel del carpio, opacidades vítreas	Variable
Asociada con diálisis (AB2M)	B2 microglobulina	Enfermedad renal crónica	Osteoarticular, síndrome de túnel del carpio	Variable
Senil (SSA)	Proteína beta	Enfermedad de Alzheimer	Síndrome de túnel del carpio, nefropatía	100%

mitral con insuficiencia ligera de origen degenerativo (volumen regurgitante 20 mL), válvula pulmonar normal, con insuficiencia tricúspidea ligera, moderada dilatación de la aurícula izquierda (volumen 45 mL/m²), ventrículo izquierdo no dilatado, con hipertrofia concéntrica moderada, grosores de 15 mm en septum y pared posterior, masa 165 g/m². Derrame pericárdico moderado sin repercusión hemodinámica, por lo que se inició manejo depletivo con diurético de asa con alivio parcial de los síntomas.

Durante su seguimiento por consulta externa de medicina interna, refirió la persistencia de disfagia, solo que en esta ocasión se acompañaba de disfonía y dolor cervical anterior, intermitente, punzante. A la exploración física se observó dificultad para la apertura bucal y macroglosia, por lo que se solicitó interconsulta al servicio de otorrinolaringología y foniatría, quienes de manera conjunta hicieron mención a la existencia de macroglosia con fisura profunda central, púrpura perilingual, aumento de grosor y rigidez. Este último servicio realizó una nasolaringoscopia flexible con reporte de esfínter velofaríngeo simétrico, competente a la fonación, trompas de Eustaquio permeables con abundante secreción hialina, base de lengua empedrada, vallécula con abundantes secreciones que no lograba aclarar con degluciones secas, senos piriformes libres, úvula central vascularizada, aritenoides y ligamentos interaritenoides simétricos, cuerdas vocales simétricas, bordes libres, sello incompleto con gap ojival de aproximadamente 5 sin observar lesiones.

A manera de conclusión del estudio se mencionó descartar macroglosia como paraneoplásico por antecedente de neoplasia.

De manera subsecuente, durante la siguiente valoración por consulta externa de medicina interna se reportaron parestesias de predominio nocturno en ambas muñecas acompañadas de

dolor intermitente punzante con irradiación hacia los hombros. Con prueba de Phalen y signo de Tinel positivos. En esa ocasión se solicitó interconsulta al servicio de cirugía maxilofacial para toma de biopsia de lengua.

En noviembre de 2018 (una semana posterior a la valoración en la consulta externa) la paciente acudió al servicio de urgencias de esta unidad médica por tener progresión de disnea de grandes esfuerzos a disnea en reposo, ortopnea y disnea paroxística nocturna. A la exploración física tenía plétora yugular, estertores en marea y edema en las extremidades inferiores. A la exploración cardiovascular con soplo sistólico II/IV tricúspideo.

Electrocardiograma de 12 derivaciones con ritmo sinusal, frecuencia cardiaca 75 lpm, âQRS 60°, complejos QRS de bajo voltaje (< 5mm). La radiografía de tórax mostró corazón en garrafa y derrame pleural izquierdo.

Entre los estudios de laboratorio al ingreso destacó la biometría hemática con hemoglobina de 11.5 mg/dL y calcio sérico de 11.5 mg/dL, albúmina sérica 3.4 g/dL (calcio corregido 11.8 mg/dL).

Se inició tratamiento depletivo en el servicio de urgencias y se decidió ingreso a cargo del servicio de Medicina Interna, donde se solicitó interconsulta al servicio de Cardiología quien realizó ajuste a tratamiento médico y realizó ecocardiograma ECOTT con reporte de hipertrofia miocárdica moderada septal, con grosor de 14 mm, la pared posterior de 11 mm. FEVI 65%, insuficiencia mitral ligera a moderada, derrame pericárdico moderado, separación máxima de 20 mm en subcostal en telesistole; PSAP 35 mmHg; clase funcional NYHA IV. Se diagnosticó miocardiopatía restrictiva de probable causa infiltrativa, por lo que se solicitó resonancia magnética cardiaca (**Figura 1**).

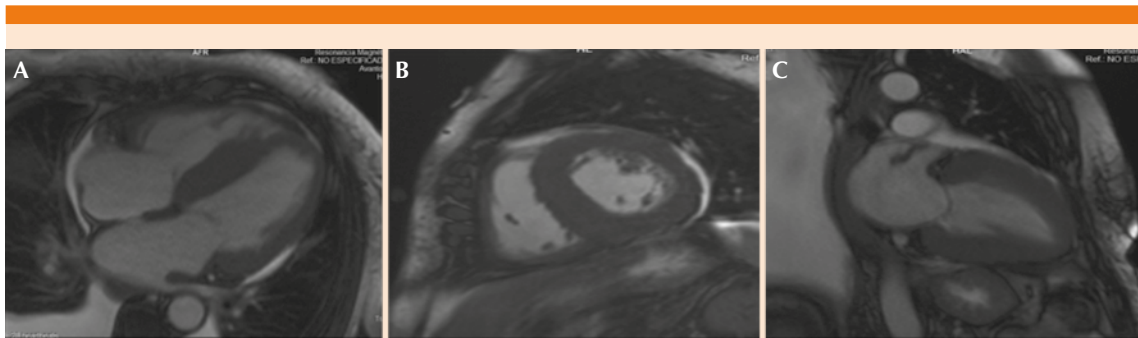


Figura 1. A. Imagen en cuatro cámaras con hipertrofia biventricular, reforzamiento transmural generalizado. B. Imagen en dos cámaras con derrame pericárdico basal derecho de 30%. C. Corte transversal con hipertrofia concéntrica. De manera adjunta se reporta miocardiopatía restrictiva infiltrativa.

Al ingreso al piso de medicina interna se inició tratamiento con inotrópicos. Posteriormente, una vez que la paciente se encontró hemodinámicamente estable, se decidió continuar con estudios de extensión, por lo que se realizó la resonancia magnética cardiaca con reporte de derrame pericárdico basal derecho 30%, dilatación biauricular, hipertrofia biventricular, reforzamiento transmural generalizado compatible con amiloidosis, disfunción sistólica biventricular Fevi 44%, Fevd 28%, insuficiencia mitral y tricúspideas severas, insuficiencia aórtica leve. Miocardiopatía restrictiva infiltrativa e insuficiencia cardiaca global (**Figura 2**).

El reporte de patología de la biopsia de lengua fue: hiperplasia pseudoepiteliomatosa sin atipias con positividad focal para tinción de rojo Congo sugerente de amiloidosis (**Figura 3**).

De manera concomitante ante el hallazgo de hipercalcemia se solicitaron concentraciones de PTH dentro de parámetros normales y PTH-RP negativa. Continuó tratamiento con diuréticos de asa y se iniciaron bisfosfonatos.

Ante estos hallazgos y debido a los antecedentes clínicos de la paciente, se solicitó valoración por



Figura 2. A. Eje parasternal largo con Doppler color: aurícula izquierda (volumen 45 mL/m²). B. Eje paraesternal largo: ventrículo izquierdo no dilatado, con hipertrofia concéntrica severa, grosores del septum y pared posterior, masa 165 g/m², hipertrofia septal con grosor de 14 mm, pared posterior 11 m. Derrame pericárdico moderado, PSAP 35 mmHg. C. Doppler continuo de la válvula mitral (insuficiencia mitral). De manera adjunta se reporta una FEVI 65%.

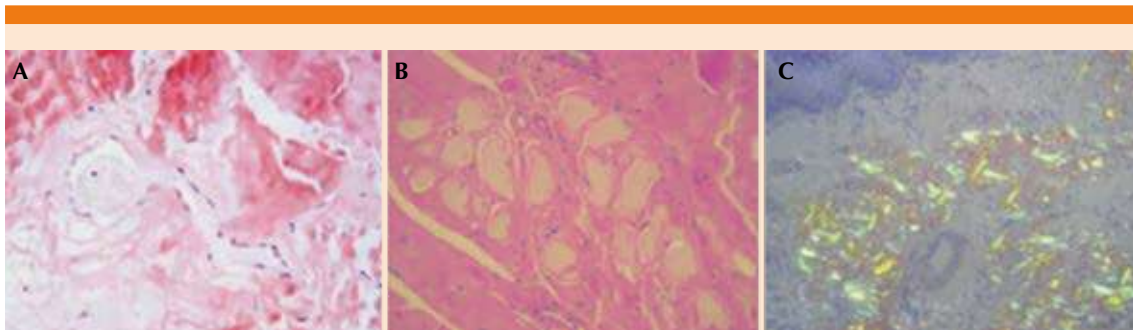


Figura 3. A. Biopsia de lengua: hiperplasia pseudoepiteliomatosa. B. Tinción hematoxilina-eosina sin atipias. C. Tinción de rojo Congo con positividad focal.

parte del servicio de Oncología médica quien solicitó una tomografía computada con emisión de positrones (PET-CT) para descartar primario metacrónico.

Con reporte de derrame pleural bilateral de predominio de lado derecho, asociado con engrosamiento intersticial difuso bilateral y nódulo pulmonar subsólido en el pulmón izquierdo sin lograr identificar sitio de actividad tumoral, derrame pericárdico, tiroides con lesión nodular hipodensa en el lóbulo derecho de 5 x 4 mm e incremento focal suv max de 2. La PET-TC no fue concluyente en cuanto al sitio del primario, aunque mencionó como lugares de máxima sospecha nódulo pulmonar y nódulo tiroideo.

Durante la estancia hospitalaria la paciente mostró mejoría clínica en cuanto al proceso agudo; sin embargo, con evolución estacionaria. Debido al efecto de la restricción cardiaca se consideró que la paciente no era apta para cirugía valvular, resincronización o trasplante. Por lo que egresó a domicilio con manejo depletivo de base y oxígeno domiciliario; se proporcionaron datos clínicos de alarma para continuar seguimiento por parte de la consulta externa de Medicina interna, Oncología médica y Cardiología.

DISCUSIÓN

La incidencia de la amiloidosis es baja y varía de acuerdo con el tipo que se manifieste. De acuerdo con un estudio realizado en la Clínica Mayo por Kyle y colaboradores durante el periodo de 1950 a 1990,⁵ se estimó incidencia de 5.1-12.8 casos por millón de habitantes. Posteriormente en Inglaterra se publicó un estudio en los servicios nacionales de salud donde se estimó incidencia global de 5 casos por millón de habitantes, de los que 3 casos correspondieron a amiloidosis primaria y uno a la secundaria; este último se manifestó a una edad tardía al momento del diagnóstico.⁶

Se insiste en que la amiloidosis secundaria se manifiesta con mayor incidencia en países en desarrollo, mientras que en países industrializados predomina el tipo amiloidosis primaria.⁷ Hecho correlacionado con este caso clínico, en el que se estima que con base en el antecedente de cáncer de mama y ante la sospecha diagnóstica de un segundo primario metacrónico, el tipo de amiloidosis que manifestó la paciente es amiloidosis secundaria.⁷

Los depósitos de amiloide se componen principalmente de proteína sérica amiloide A, que es una lipoproteína de alta densidad que actúa

como reactante de fase aguda, que es sintetizada en el hígado posterior al estímulo de diferentes citocinas proinflamatorias en las que destacan IL-1, IL-6, TNF-alfa.^{7,8}

Al ser una enfermedad que puede afectar todo el organismo, sus manifestaciones clínicas son heterogéneas; sin embargo, la principal causa de morbilidad y mortalidad es la afección cardiovascular, como en este caso clínico.⁹

Las principales manifestaciones clínicas cardíacas se asocian con insuficiencia cardíaca derecha (edema en las extremidades, plétora yugular y hepatomegalia). Estas primeras dos manifestaciones clínicas fueron parte del cuadro clínico de la paciente,¹⁰ quien inició con insuficiencia cardíaca diastólica y posteriormente insuficiencia sistólica biventricular.¹¹

Asimismo, también puede haber afectación del sistema de conducción cardíaco caracterizado por bloqueos de primer a tercer grado o arritmias; la más frecuente es la fibrilación auricular, debido a depósitos directos de amiloide en el sistema de conducción.¹¹

Otras de las manifestaciones clínicas extracardíacas características de la amiloidosis y que sirvieron como parte del abordaje diagnóstico son la macroglosia, además de pseudohipertrofia de las glándulas salivales y submandibulares, secundario a un proceso infiltrativo. De igual manera, la paciente tuvo síndrome de túnel del carpo, otro dato característico de la enfermedad, que se manifiesta principalmente en adultos mayores.¹¹ El patrón de referencia para el diagnóstico de amiloidosis es la toma de biopsia, en donde mediante luz polarizada con la tinción de rojo Congo se identifica una birrefringencia verde manzana.¹²

Al ser una enfermedad sistémica, la toma de biopsia puede ser de cualquier órgano afectado;

sin embargo, se recomienda como principal sitio de biopsia el tejido celular subcutáneo o de manera alternativa en el recto o las glándulas salivales. Este último fue el caso de nuestra paciente.¹³

Para confirmar el tipo de amiloidosis el estudio ideal son las pruebas de inmunohistoquímica, hecho que tiene relevancia porque esto permite guiar el manejo terapéutico.¹⁴ De manera específica, en el tipo amiloidosis secundaria se insiste en la búsqueda subyacente de la causa del proceso inflamatorio, en este caso el probable primario metacrónico desconocido.

Asimismo, el diagnóstico específico de amiloidosis cardíaca se establece mediante la sospecha clínica con base en lo mencionado, y se respalda con la realización de diferentes estudios entre los que destacan la toma de un electrocardiograma que se caracteriza principalmente por bajos voltajes de los complejos QRS < 5 mm, con baja progresión de la onda R en las derivaciones precordiales (patrón de pseudoinfarto). Otras manifestaciones clínicas que pueden aparecer en menor medida son: bloqueo auriculoventricular y taquicardias supraventriculares.¹⁵

El ecocardiograma permite identificar la morfología y la función cardíaca. Otro de los datos característicos en la hipertrofia concéntrica de la pared libre ventricular, el septum y las valvas, con dilatación auricular y una fracción de eyección preservada. La disfunción diastólica con aspecto granular es el primer cambio ecocardiográfico que puede manifestarse. La suma de los hallazgos en el electrocardiograma con el ecocardiograma tiene sensibilidad de 72-79% con especificidad de 91-100%.¹⁶

La resonancia magnética cardíaca ha obtenido relevancia para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca, debido a su alta especificidad. El patrón característico corresponde a un reforzamiento

subendocárdico tardío posterior a la aplicación de gadolinio (patrón atípico, parchado) con sensibilidad de 80% y especificidad de 94%, además de permitir identificar las estructuras anatómicas, el grosor de las paredes y la fracción de volumen intersticial (que está incrementada en estos casos).^{17,18} Aunado a todo lo anterior la biopsia endomiocardiaca continúa siendo el patrón de referencia.¹⁹

El uso de biomarcadores cardiacos se ha validado solo en la amiloidosis primaria (NT-ProBNP y troponinas cardiacas). En la Clínica Mayo se realizó un estudio en el que estadificaron la severidad de la amiloidosis con base en las concentraciones de NT-ProBNP > 332 pg/mL, troponina T > 0.035 ng/mL y troponina I > 0.1 ng/mLm, en el que el estadio I no tenía elevación de estos biomarcadores, en el estadio II uno de ellos está elevado y en el estadio III dos de ellos están elevados. En este estudio se demostró supervivencia media de 26.11 y 4 meses, respectivamente.^{20,21}

El manejo de la amiloidosis cardiaca se centra en restricción hídrica con uso dirigido de diuréticos de asa con el propósito de tener balances neutros.

El tratamiento dirigido corresponde al tipo de amiloidosis que se manifieste; en el caso de la amiloidosis secundaria el manejo se enfoca en tratar la causa del proceso inflamatorio crónico,²² en este caso la quimioterapia, radioterapia o tratamiento quirúrgico con base en la neoplasia primaria correspondiente.

Los glucosaminoglicanos son un componente universal de los depósitos de amiloide, por lo que la inhibición de éstos con las fibrillas de amiloide es un blanco terapéutico en estudio.²² Actualmente se encuentra en fase 3 el eprodisato, una molécula sulfatada de bajo peso molecular que inhibe la formación de las fibrillas de amiloide AA.²³

Por último, el trasplante ortotrópico es controvertido porque se ha apreciado recurrencia de enfermedad posterior a trasplante. Al haber recurrencia en otros órganos no hace al paciente apto a trasplante.²³

CONCLUSIÓN

La amiloidosis cardiaca implica un reto diagnóstico y terapéutico, porque al ser una manifestación clínica de una enfermedad sistémica, su manifestación es heterogénea. El conocimiento de la amiloidosis cardiaca en años recientes ha permitido identificar mayor número de casos; sin embargo, el pronóstico de los pacientes con daño cardiaco continúa siendo malo, pese al avance en los diferentes blancos terapéuticos; por lo que es un área que ha permitido abrir un nuevo horizonte en el estudio de nuevos blancos terapéuticos que permitan inhibir la formación de amiloide y, de igual manera, eliminar los depósitos previamente existentes.

El propósito de comunicar este caso clínico fue presentar la historia natural de la enfermedad y sus diferentes manifestaciones clínicas obtenidas mediante la exploración física exhaustiva y la adecuada evaluación diagnóstica. Para que, con ello, se tenga en cuenta a esta afección dentro de nuestro abanico de diagnósticos diferenciales y en un momento dado poder emitir el diagnóstico oportuno para la intervención temprana debido al alto porcentaje de morbilidad y mortalidad que ésta representa.

REFERENCIAS

1. Bhogal S, Ladia V, Sitwala P, Cook E, Bajaj K, et al. Cardiac amyloidosis: An updated review with emphasis on diagnosis and future directions. *Curr Probl Cardiol* 2018;43(1):10-34. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2017.04.003.
2. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016;387(10038):2641-2645. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01274-X.

3. Esplin BL, Gertz MA. Current trends in diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Curr Probl Cardiol* 2013;38(2):53-96. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2012.11.002.
4. Kyriakou P, Mouselimis D, Tsarouchas A, Rigopoulos A, Bakogiannis C, et al. Diagnosis of cardiac amyloidosis: a systematic review on the role of imaging and biomarkers. *BMC Cardiovasc Disord* 2018;181:1-11. doi: 10.1186/s12872-018-0952-8.
5. Kyle RA. Amyloidosis. *Clin Haematol* 1982 Feb;11(1):151-80.
6. Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol* 2013;161(4):525-532. doi: 10.1111/bjh.12286.
7. Obici L, Perfetti V, Palladini G, Moratti R, Merlini G. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochim Biophys Acta* 2005;1753(1):11-22. doi: 10.1016/j.bbapap.2005.08.014.
8. Urieli-Shoval S, Linke RP, Matzner Y. Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states. *Curr Opin Hematol* 2000;7(1):64-69. doi: 10.1097/00062752-200001000-00012.
9. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005;112(13):2047-60. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.489187>.
10. Banyersad SM, Moon JC, Whelan C, Hawkins PN, Wechalekar. Updates in cardiac amyloidosis: A review. *J Am Heart Assoc* 2012;1(2):1-13. doi: 10.1161/JAHA.111.000364.
11. Gutierrez PS, Fernandes F, Mady C, Higuchi Mide L. Clinical, electrocardiographic and echocardiographic findings in significant cardiac amyloidosis detected only at necropsy: comparison with cases diagnosed in life. *Arg Bras Cardiol* 2008;90(3):191-196.
12. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al, and the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. Amyloid fibril protein nomenclature: 2012 recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid* 2012;19(4):167-70. doi: 10.3109/13506129.2012.734345.
13. Foli A, Palladini G, Caporali R, et al. The role of minor salivary gland biopsy in the diagnosis of systemic amyloidosis: results of a prospective study in 62 patients. *Amyloid* 2011;18(1):80-82. doi: 10.3109/13506129.2011.574354029.
14. Schönland SO, Hegenbart U, Bochtler T, et al. Immunohistochemistry in the classification of systemic forms of amyloidosis: a systematic investigation of 117 patients. *Blood* 2012;119(2):488-493. doi: 10.1182/blood-2011-06-358507.
15. Cheng ZW, Tian Z, Kang L, Chen TB, Fang LG, et al. Electrocardiographic and echocardiographic features of patients with primary cardiac amyloidosis. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2010;38(7):606-609.
16. Selvanayagam JB, Hawkins PN, Paul B, Myerson SG, Neubauer S. Evaluation and management of the cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(22):2101-2110. doi: 10.1016/j.jacc.2007.08.028.
17. Vogelsberg H, Mahrholdt H, Deluigi CC, Yilmaz A, Kispert EM, et al. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(10):1022-1030. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.049.
18. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, Moon JC, Perugini E, Harding I, Sheppard MN, Poole-Wilson PA, Hawkins PN, Pennell DJ. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005;111(2):186-193. DOI: 10.1161/01.CIR.0000152819.97857.9D
19. Kieninger B, Eriksson M, Kandolf R, Schnabel PA, Schonland S, et al. Amyloid in endomyocardial biopsies. *Virchows Arch* 2010;456(5):523-532.
20. Nordlinger M, Magnani B, Skinner M, Falk RH. Is elevated plasma B-natriuretic peptide in amyloidosis simply a function of the presence of heart failure? *Am J Cardiol* 2005;96(7):982-984. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.05.057.
21. Palladini G, Foli A, Milani P, Russo P, Albertini R, et al. Best use of cardiac biomarkers in patients with AL amyloidosis and renal failure. *Am J Hematol* 2012;87(5):465-471. doi: 10.1002/ajh.23141.
22. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;356(23):2361-71. doi: 10.1056/NEJMoa070265.
23. Dember LM, Hawkins PN, Hazenberg BP, Gorevic PD, Merlini G, et al. Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;356(23):2349-2360. doi: 10.1056/NEJMoa065644.