

Artículo de revisión

Amiloidosis. También una enfermedad del corazón

Pablo García-Pavía^{a,*}, María Teresa Tomé-Esteban^b y Claudio Rapezzi^c^a Unidad de Miocardiopatías, Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España^b Inherited Cardiovascular Disease Unit, Department of Cardiology, The Heart Hospital, University College of London, Londres, Reino Unido^c Istituto di Cardiologia, Università degli Studi, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Università di Bologna, Bologna, Italia

Historia del artículo:

On-line el 19 de julio de 2011

Palabras clave:

Amiloide

Amiloidosis

Amiloidosis cardíaca

Keywords:

Amyloid

Amyloidosis

Cardiac amyloidosis

RESUMEN

El término amiloidosis cardíaca hace referencia a la afección del corazón como consecuencia del depósito de amiloide en el tejido cardíaco, ya sea en el contexto de una afección sistémica o de una forma localizada. Diversas proteínas proamiloidóticas pueden dar lugar a depósitos amiloides en el corazón. Cada una de las amiloidosis producidas por estas proteínas presenta evolución, diagnóstico y tratamiento específicos, así como una clínica (cardíaca y extracardíaca) más característica. Dado que la primera manifestación de los pacientes con amiloidosis puede deberse a la afección cardíaca, el cardiólogo puede ser el primer profesional que atiende a estos pacientes y debe plantearse este diagnóstico siempre. En esta revisión presentamos, desde el punto de vista del cardiólogo y a la luz de nuestra experiencia, las características de las diferentes amiloidosis que pueden cursar con afección cardíaca revisando detalladamente cuándo y cómo establecer su diagnóstico. Además, repasamos el manejo terapéutico en estos pacientes tanto en lo referente a la afección cardíaca como a la enfermedad de base productora de la proteína amiloidótica.

© 2011 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Amyloidosis. Also a Heart Disease

ABSTRACT

The term cardiac amyloidosis refers to the involvement of the heart as a result of amyloid deposition in heart tissue either in the context of a systemic disease or as a localized form. Several proamyloid proteins can produce amyloid deposits in the heart. Each of these amyloidoses has characteristic clinical (cardiac and extracardiac) features, its own course, and a specific diagnosis and treatment. Since cardiac involvement may be the first-manifestation of amyloidosis, the cardiologist may be the first healthcare professional to see the patient and must always consider this diagnosis. In this review, we consider the amyloidosis characteristics that may present with cardiac involvement, from the cardiologist's viewpoint and in light of our experience. We review in detail when and how to establish the diagnosis and how to treat these patients' cardiac involvement and the underlying amyloid disease.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

© 2011 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Abreviaturas

IC: insuficiencia cardíaca

TMO: trasplante de médula ósea

TTR: transtiretina

TxC: trasplante cardíaco

TxH: trasplante hepático

INTRODUCCIÓN

Amiloidosis es un término genérico que hace referencia al depósito extracelular de fibrillas anormales insolubles compuestas

por diferentes subunidades de bajo peso molecular (entre 5 y 25 kDa). Estos depósitos proceden de proteínas solubles que, tras sufrir cambios conformacionales, adoptan una estructura predominante de hoja plegada beta alineadas de forma antiparalela¹.

Anatomopatológicamente, los depósitos amiloides aparecen como material hialino que se tiñe con rojo Congo (dando refringencia verde bajo luz polarizada), tioflavina T (produciendo una intensa fluorescencia amarillo-verdosa) y azul Alcian (tinción verde) como se muestra en la figura 1².

Se conocen más de 20 proteínas que pueden producir depósitos amiloides en distintos tejidos del organismo y dar lugar a diversas afecciones como la enfermedad de Alzheimer o las enfermedades por priones (tabla 1).

Según los órganos afectados, las amiloidosis se pueden clasificar en formas sistémicas o formas localizadas³. En las amiloidosis sistémicas, los depósitos se producen en múltiples órganos, en las paredes vasculares y en el tejido conectivo, y dan lugar a una clínica de afección multiorgánica. En las formas localizadas, los depósitos se encuentran circunscritos a un solo

* Autor para correspondencia: Unidad de Miocardiopatías, Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Manuel de Falla 2, 28222 Majadahonda, Madrid, España.

Correo electrónico: pablogpavia@yahoo.es (P. García-Pavía).

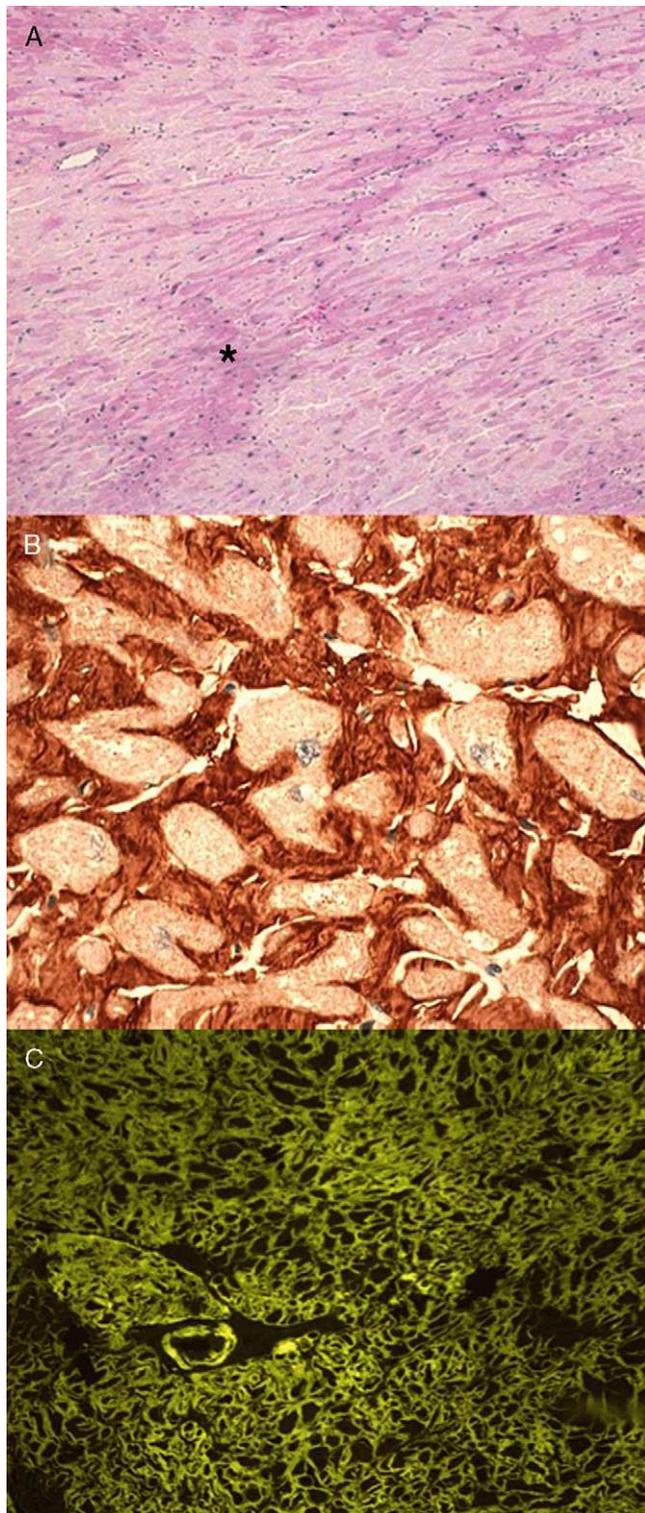


Figura 1. Biopsias cardíacas de paciente con amiloidosis cardíaca hereditaria por transtiretina. A: tinción de hematoxilina-eosina ($\times 200$); los depósitos de amiloide (*) aparecen como material amorfo entre los miocitos. B: inmunohistoquímica para detección de transtiretina ($\times 400$); depósitos color teja perimiocitarios. C: tinción de tioflavina T ($\times 200$); depósitos amarillo-verdosos situados alrededor de los miocitos que se corresponden con depósitos de sustancia amiloide. Modificado de García-Pavía et al², cortesía de la Dra. C. Salas, del Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España.

órgano o tejido y, por lo tanto, su clínica está limitada al sistema del que forme parte ese órgano o tejido.

El término amiloidosis cardíaca hace referencia a la afección cardíaca como consecuencia del depósito amiloideo en el tejido

cardíaco, ya sea en el contexto de una afección sistémica (como es más frecuente) o de una forma localizada.

Sólo algunos de los precursores amiloidóticos producen afección cardíaca y su variada naturaleza hace que reconocerla y tratarla sea una tarea nada sencilla (tabla 2).

Dado que la clínica cardíaca puede ser la primera manifestación de estas complejas e interesantes enfermedades, el cardiólogo puede ser el primer profesional que se enfrente a estos pacientes, y de su habilidad para identificar y enfocar el diagnóstico depende el inicio precoz del tratamiento.

Como enfermedad compleja que presenta patrón familiar en algunos casos y clínica cardiovascular y extracardíaca, en esta revisión repasaremos, desde el punto de vista del cardiólogo, las características clínicas de la amiloidosis cardíaca y la estrategia diagnóstica a emplear para reconocerla y tratarla en función del subtipo.

AMILOIDOSIS COMO ENFERMEDAD CARDÍACA

Aunque varios tipos de amiloide pueden infiltrar el corazón, sólo la variedad senil, la secundaria (AA), la primaria (AL) y algunas formas de las hereditarias (ATTR, AApoA-I y AFib) pueden producir clínica cardiovascular significativa.

El patrón infiltrativo cardíaco es similar en todas ellas y puede afectar tanto a la función contráctil como al flujo vascular y a la conducción eléctrica.

Los depósitos se distribuyen en forma de agregados nodulares con ramificaciones que envuelven y aíslan a los miocitos. En las fases iniciales, los depósitos producen una disfunción diastólica leve, pero según progresan se produce un engrosamiento de las paredes, con empeoramiento de la relajación y la distensibilidad del ventrículo. El aumento de presiones origina una fisiología restrictiva en las fases más avanzadas y una dilatación importante de las aurículas⁴. Según progresa la enfermedad, se produce necrosis de los miocitos (en parte por efecto tóxico directo del amiloide)⁵ y desarrollo de fibrosis intersticial. Como resultado de todos estos fenómenos, en las fases avanzadas de la enfermedad, puede haber deterioro de la función sistólica.

A esto contribuye también la isquemia resultante de la infiltración amiloide de la microvasculatura⁶. La afección difusa de la microvasculatura genera numerosos focos endomiocárdicos de isquemia y microinfartos. Sorprendentemente, las arterias epicárdicas no suelen presentar afección significativa.

Los depósitos en el tejido de conducción no son habituales, aunque la fibrosis perivascular secundaria a la isquemia sí suele afectar al nodo sinusal y el haz de His⁷.

AMILOIDOSIS COMO ENFERMEDAD GENÉTICA

La importancia de la herencia en la expresión de las enfermedades amiloidóticas se conoce desde hace años⁸. Algunas amiloidosis se deben en exclusiva a defectos genéticos pero, además, en el desarrollo de algunas amiloidosis adquiridas probablemente influyan otros factores también determinados genéticamente.

Tres tipos de anomalías genéticas se han identificado en relación con las proteínas amiloidóticas: polimorfismos⁹, mutaciones¹⁰ y modificaciones postraslacionales determinadas genéticamente¹¹.

Se han encontrado grandes diferencias en la presentación y el curso clínico de la amiloidosis entre sujetos con el mismo defecto genético¹². Este hecho indica, por lo tanto, que los factores ambientales y los genes modificadores tienen un importante papel en la expresión de esta enfermedad.

Tabla 1
Proteínas amiloides humanas

Amiloide	Precursor	S/L	Tipo clínico
AL	Inmunoglobulina ligera	S, L	Amiloidosis primaria
AH	Inmunoglobulina pesada	S, L	Amiloidosis primaria
ATTR	Transtiretina	S, L	Familiar senil
A β 2M	Microglobulina β 2	S	Asociada a diálisis
AA	Amiloide A sérico	S	Asociada a infección e inflamación crónica
AApoAI	Apolipoproteína A-I	S	Familiar, nefropatía Depósito senil en íntima aórtica
AApoAII	Apolipoproteína A-II	S	Familiar, nefropatía
AGel	Gelsolina	S	Familiar, neuropatía (síndrome de Meretoja)
ALys	Lisozima	S	Familiar, nefropatía
AFib	Fibrinógeno α	S	Familiar, nefropatía
ACys	Cistatina C	S	Familiar, hemorragia cerebral (tipo islandés)
ABri/ADan	Proteína precursora ABri (ABriPP)	S	Familiar, demencia (tipo británico y danés)
A β	Proteína precursora amiloide (APP)	L	Alzheimer
APrP	Prion (PRP)	L	Encefalopatía espongiiforme
ACal	Procalcitonina	L	Tumor de células C tiroideas
AIAPP	Polipéptido islotes amiloides	L	Insulinomas, DM2 y edad
AANF	Péptido natriurético auricular (ANP)	L	Amiloidosis auricular asociada a la edad
APro	Prolactina	L	Prolactinomas, edad
AIns	Insulina	L	Depósitos locales asociados a bombas de insulina
AMed	Lactadherina	L	Depósito senil en media aórtica
AKer	Queratoepitelina	L	Familiar, distrofia corneal
ALac	Lactoferrina	L	Amiloidosis corneal
	Semenogelina*	L	Depósitos seniles en vesículas seminales

DM2: diabetes mellitus tipo 2; L: localizada; S: sistémica.

* Todavía no tiene nomenclatura asignada.

Tabla 2
Subtipos de amiloidosis que afectan significativamente al corazón

Tipo de amiloidosis	Proteína	Afección cardíaca	Mediana de supervivencia (meses)	Clínica extracardiaca habitual	Tratamiento
Primaria (AL)	Inmunoglobulina ligera	50%	13 (4 si IC al diagnóstico y sin tratamiento)	Nefropatía, proteinuria, disfunción autonómica, STC, neuropatía, macroglosia, púrpura	Quimioterapia + TMO
Secundaria (AA)	Amiloide A sérico	5%	24,5	Nefropatía, proteinuria, hepatomegalia	Tratamiento de proceso inflamatorio/infeccioso subyacente
Hereditaria TTR (ATTR)	Transtiretina	Variable, en función de la mutación	70	Neuropatía, disfunción autonómica	Trasplante hepático
Hereditaria Apo-AI (AApoAI)	Apolipoproteína A-I	Variable, en función de la mutación	Sin datos	Nefropatía	Trasplante hepático
Hereditaria fibrinógeno A (AFib)	Fibrinógeno	Variable, rara	Sin datos	Nefropatía	Trasplante hepático
Senil (ATTR)	Transtiretina	100%	75	STC	Soporte

IC: insuficiencia cardíaca; STC: síndrome del túnel carpiano; TMO: trasplante de médula ósea.

La identificación de los pacientes cuya amiloidosis se debe a un defecto genético tiene gran importancia, ya que modifica el tratamiento y además tiene gran trascendencia para los familiares². Dado que la presencia de bandas monoclonales (gammapatía monoclonal de significado incierto) no es infrecuente en la población general, siempre hay que tener en cuenta las causas hereditarias de amiloidosis y excluirlas adecuadamente. En un centro inglés de referencia, hasta casi el 10% de los pacientes sin antecedentes familiares compatibles con amiloidosis hereditaria y con diagnóstico de amiloidosis AL presentaron mutaciones en

alguno de los genes relacionados con amiloidosis hereditarias (principalmente fibrinógeno y transtiretina [TTR])¹³.

TIPOS DE AMILOIDOSIS QUE PRODUCEN AFECCIÓN CARDIACA

Tal como hemos comentado anteriormente, sólo algunas proteínas amiloidóticas producen afección cardíaca (tabla 2). Sus variables presentación y curso clínico hacen de ellas entidades independientes¹⁴. El cardiólogo debe conocerlas todas, pues

cuando se enfrente a un paciente con amiloidosis, el diagnóstico diferencial quedará restringido a una de ellas.

Amiloidosis AL

Es la forma más común en países desarrollados y se produce por depósito del dominio variable, o parte de él, procedente de una forma monoclonal de una cadena de inmunoglobulinas ligeras. Prácticamente cualquier discrasia que afecte a los linfocitos B (mieloma, linfoma, macroglobulinemia, etc.) puede producir esta proteína monoclonal y dar lugar a amiloidosis.

Aparece normalmente por encima de los 50 años, pero puede aparecer antes. La distribución por sexos es similar o con ligero predominio en los varones, según las series^{15,16}. La afección multiorgánica es lo habitual, aunque en el 5% de los casos el corazón es el único órgano clínicamente afectado¹⁵.

En el 90% de los casos hay depósitos cardíacos, pero sólo el 50% de los pacientes presentan síntomas o signos de afección cardíaca en el momento del diagnóstico.

La afección cardíaca marca el pronóstico, con una mediana de supervivencia total de 13 meses, que baja a 4 meses sin tratamiento si ya hay signos de insuficiencia cardíaca (IC) en el momento del diagnóstico¹⁷. Incluso si la afección de otro órgano o sistema predomina, la afección cardíaca es el peor factor pronóstico¹⁷.

Dado que el pronóstico de la amiloidosis AL es sensiblemente peor que en otros tipos de amiloidosis cardíacas¹⁴, se ha señalado que las cadenas ligeras circulantes pudieran tener un efecto tóxico directo⁵.

Amiloidosis AA

Se produce por depósito de proteína amiloide A sérica (AAs), un reactante de fase aguda que se encuentra elevado persistentemente en procesos infecciosos e inflamatorios crónicos.

En nuestro medio suele aparecer asociada a la artritis reumatoide, la fiebre mediterránea familiar, infecciones crónicas y la enfermedad inflamatoria intestinal.

La afección renal domina el cuadro clínico, con proteinuria e insuficiencia renal casi siempre. La supresión de la producción de AAs puede dar lugar a la disminución de los depósitos de amiloide y mejoría de la función renal¹⁸. La afección cardíaca es rara (5%) y, si la hay, suele ser leve¹⁹. La mediana de supervivencia es algo superior a los 24 meses⁴.

Amiloidosis hereditarias

Se trata de condiciones autosómicas dominantes en las que los agregados amiloides son consecuencia del depósito de proteínas mutadas. De las distintas amiloidosis hereditarias sólo la apolipoproteína A-I, el fibrinógeno A y, con frecuencia mucho mayor, la TTR pueden depositarse en el corazón.

Apolipoproteína A-I

El gen de la apolipoproteína A-I (*APOA1*) se localiza en el cromosoma 1, y hasta la fecha se han descrito 16 mutaciones en él²⁰. Las manifestaciones clínicas varían en función del tipo y la localización de la mutación en el gen²⁰. Además de la afección cardíaca, las manifestaciones descritas incluyen: nefropatía, neuropatía, depósitos cutáneos, afección hepática y disfunción laríngea.

Fibrinógeno A

El gen (*FGA*) se localiza en el cromosoma 4 y, por el momento, todas las mutaciones amiloidóticas descritas (una decena) se encuentran en el exón 5. Todos los pacientes presentan, casi exclusivamente, afección renal. Es raro que la afección cardíaca sea significativa, aunque puede ser grave²¹. La expresividad de la enfermedad es muy variable, por lo que puede no haber antecedentes familiares, lo que dificulta el diagnóstico.

Transtiretina

La TTR o prealbúmina, al igual que la apolipoproteína A-I y el fibrinógeno A, es una proteína sintetizada fundamentalmente en el hígado. Su gen (*TTR*) se localiza en el cromosoma 18, y en él se han descrito más de 100 mutaciones. Las distintas mutaciones dan lugar a fenotipos diferentes²². Se han comunicado formas neuropáticas, cardíacas, renales y oculares (por depósitos intravítreos). La afección cardíaca suele aparecer a partir de la quinta década y parece más frecuente en varones, lo que ha llevado a plantear el posible papel protector del sexo femenino contra el desarrollo de esta enfermedad¹⁶. Una de las mutaciones más comunes es la Val30Met. Esta mutación es endémica en zonas de Portugal, Suecia y Japón, y su prevalencia en estas áreas puede alcanzar 1:600. Aunque la clínica predominante es neuropática, el corazón también puede estar afectado²². Otras mutaciones, como la Thr59Lys o Glu89Lys, dan lugar a afección predominantemente cardíaca con cuadros restrictivos graves²². Entre el 3 y el 4% de los individuos de raza negra en Estados Unidos son portadores de la mutación Val122Ile, que se asocia al desarrollo de amiloidosis cardíaca en mayores de 60 años²³. En un amplio estudio de autopsias a pacientes con amiloidosis senil, el 23% de los individuos de raza negra eran portadores de esta mutación, mientras que no estaba presente en individuos de raza blanca²³. Aunque la prevalencia de la amiloidosis causada por esta mutación es desconocida, probablemente sea una entidad infradiagnosticada por atribuir la hipertrofia cardíaca de estos pacientes a cardiopatía hipertensiva.

Amiloidosis senil

En las autopsias de pacientes ancianos, con frecuencia se encuentran depósitos amiloides tanto en las aurículas (formados por acumulaciones de péptido natriurético auricular) como en los ventrículos (donde, en cambio, proceden de la forma no mutada de la TTR). En la gran mayoría de los casos, estos depósitos no tienen ninguna significación clínica. Sin embargo, en algunos sujetos, los depósitos ventriculares son masivos y dan lugar al cuadro que conocemos como amiloidosis senil y se caracteriza por cardiomegalia e IC.

Es excepcional por debajo de los 60 años y puede alcanzar una prevalencia de hasta un 25-36% por encima de los 80 años²⁴. Afecta casi exclusivamente a varones¹⁴ y, a diferencia de otras formas de amiloidosis, la afección de otros órganos es excepcional (exceptuando la presencia de síndrome del túnel carpiano).

Pese a la avanzada edad de los pacientes y la gran infiltración cardíaca, la IC es de más fácil control y su mediana de supervivencia es de 75 meses, muy superior a la de otros tipos de amiloidosis¹⁴. En cualquier caso, la muerte de estos pacientes suele estar en relación con la progresión de la IC y la aparición de arritmias.

CLÍNICA CARDIOVASCULAR

Insuficiencia cardíaca

Aunque los síntomas extracardíacos pueden ser muy variados, la clínica cardíaca está dominada por el desarrollo de IC diastólica

con predominancia de signos congestivos. Aunque las presiones en el ventrículo izquierdo están elevadas, el edema de pulmón es infrecuente.

Angina

Algunos pacientes sufren angina en relación con la infiltración amiloide vascular. En ocasiones la angina se acompaña también de claudicación mandibular²⁵. Como se ha comentado previamente, los vasos afectados son normalmente intramiocárdicos y las arterias epicárdicas no suelen mostrar lesiones.

Síncope o presíncope

La presencia de síncope o presíncope es habitual en la amiloidosis cardiaca y es el resultado de la combinación de la disfunción autonómica (que estos pacientes suelen presentar) y/o arritmias con un corazón con poca reserva funcional. Los depósitos alteran la regulación adrenérgica del corazón, así como la regulación basal y la respuesta cardiaca a la estimulación neurohormonal²⁶. Frecuentemente se observa desaparición de la hipertensión arterial (HTA) si el paciente era previamente hipertenso, con desarrollo de hipotensión postural secundaria a la excesiva diuresis o la neuropatía autonómica¹⁵.

La aparición de síncope de esfuerzo tiene un pronóstico infausto, ya que es un marcador de miocardiopatía restrictiva severa y se asocia a una mortalidad elevada en los 3 meses siguientes, normalmente en relación con muerte súbita²⁷.

Arritmias

La presencia de fibrilación auricular es frecuente debido a la dilatación progresiva de las aurículas y la fisiología restrictiva²⁸. Cuando la fibrilación auricular está presente se asocia a una alta incidencia de tromboembolias.

Aunque las arritmias ventriculares son frecuentes, son causa infrecuente de síncope y no suelen ser el síntoma de presentación²⁹.

Pese a lo que se piensa habitualmente, los bloqueos auriculoventriculares de alto grado y la disfunción sintomática del nodo son raros³⁰. Aunque el nodo sinusal puede estar afectado por los depósitos, los trastornos de la conducción son más propios del sistema His-Purkinje, con la función del nodo auriculoventricular normalmente preservada.

La muerte súbita, aunque frecuente en estos pacientes²⁹, suele deberse más a disociación electromecánica que al desarrollo de arritmias ventriculares.

Otros

Formas más raras de presentación son el taponamiento cardiaco por depósito de amiloide en el pericardio³¹ o la acumulación desproporcionada de amiloide en el septo interventricular que asemeja una miocardiopatía hipertrófica³². Aunque la obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo puede ocurrir³³, es rara. Se ha señalado que la distribución septal asimétrica es más propia de pacientes con formas hereditarias que con amiloidosis AL³².

Por último, destacar que un accidente cerebrovascular puede ser la primera manifestación en un número significativo de casos³⁴. En la mayoría de las ocasiones, el origen del accidente cerebrovascular es cardioembólico en relación con la formación de trombos intracardiacos.

CLÍNICA EXTRACARDIACA

Aunque su presencia varía en función del tipo de amiloidosis, en nuestra experiencia, casi siempre hay algún otro órgano afectado, en mayor o menor grado. La presencia de síntomas extracardiacos es un elemento importante a la hora de plantear el diagnóstico de esta entidad y, por lo tanto, se debe investigar específicamente.

Múltiples signos dermatológicos se han relacionado con la amiloidosis cardiaca; destacan los depósitos cutáneos de amiloide, la casi patognomónica púrpura periorbitaria y la fragilidad capilar (que, junto con el déficit de factores de coagulación, da lugar a hematomas cutáneos)³⁵.

La presencia de macroglosia (un 10-20% de los pacientes con amiloidosis AL), puede producir disgeusia o disfonía. La combinación de macroglosia y púrpura periorbitaria tiene baja sensibilidad (10-20%), pero alta especificidad para establecer el diagnóstico³⁶.

En ocasiones los pacientes refieren la presencia de uñas quebradizas y de crecimiento lento, que orienta también hacia la naturaleza sistémica de la enfermedad.

Los síntomas neurológicos incluyen historia (incluso familiar) de síndrome del túnel carpiano, polineuropatía sensitiva y autonómica.

El malestar en el hipocondrio derecho puede deberse tanto a congestión hepática como a infiltración hepática por amiloide³⁷.

Finalmente, la afección renal es la norma en determinadas amiloidosis (AA, AFib) y no infrecuente en otras (AL). La proteinuria, incluso en rango nefrótico (≥ 3 g/24 h), no es inhabitual y su comprobación es un test sencillo que puede levantar la primera sospecha del diagnóstico.

DIAGNÓSTICO

Sospecha clínica

El cardiólogo debe plantearse el diagnóstico (fig. 2) de amiloidosis cardiaca ante todo paciente que presente IC diastólica, miocardiopatía restrictiva o engrosamiento de las paredes ventriculares en ausencia de alteración valvular o HTA (o HTA que se resuelve espontáneamente).

La presencia de síntomas extracardiacos y/o antecedentes familiares clásicos (neuropatía, síndrome de túnel carpiano, IC cerca de la quinta década, etc.) también deben orientar al diagnóstico.

Evaluación cardiaca

Ecocardiograma

Mediante ecocardiografía se puede encontrar diferentes signos de esta enfermedad, aunque los clásicos (fig. 3) sólo son propios de las fases avanzadas de la enfermedad³⁸. El hallazgo más precoz es el engrosamiento de las pared ventricular izquierda (particularmente en ausencia de HTA), con evidencia de disfunción diastólica asociada^{38,39}. La presencia de paredes engrosadas, obviamente, tiene poca especificidad, ya que se encuentra también en otras afecciones cardiacas como la cardiopatía hipertensiva, la miocardiopatía hipertrófica y otras enfermedades infiltrativas del corazón (hemocromatosis, sarcoidosis, enfermedad de Fabry, etc.). La presencia de un patrón «granular» del miocardio se ha propuesto como un signo propio de esta entidad^{39,40}; sin embargo, su utilidad es limitada, ya que también aparece en otras causas de hipertrofia⁴⁰, su sensibilidad es baja⁴⁰ y sólo es valorable en ausencia de segundo harmónico. La disfunción diastólica, en cambio, es el hallazgo ecocardiográfico por antonomasia de esta

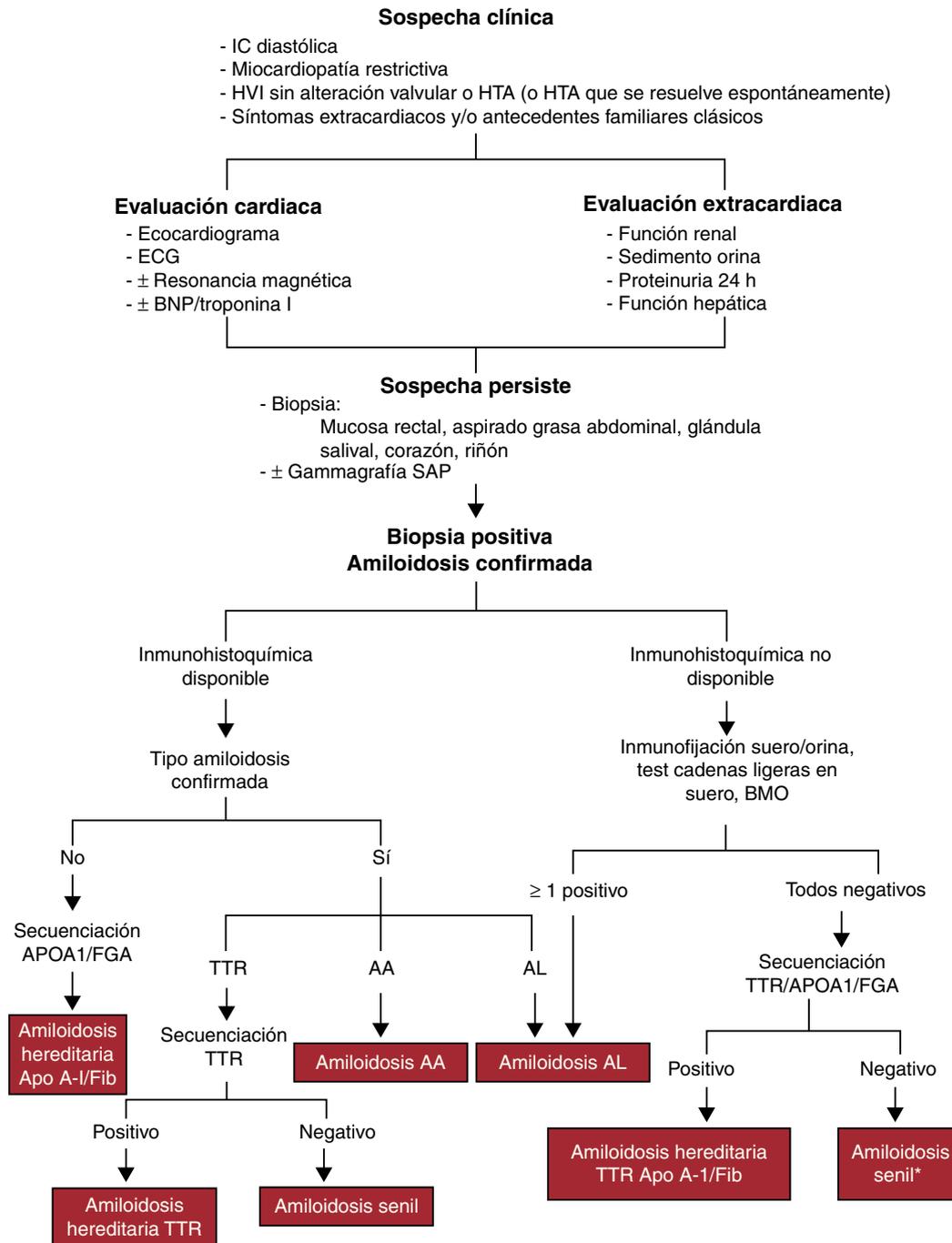


Figura 2. Proceso diagnóstico de amiloidosis cardíaca. APOA1: apolipoproteína A-I; BMO: biopsia de médula ósea; BNP: péptido natriurético cerebral; ECG: electrocardiograma; FGA: fibrinógeno A; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IC: insuficiencia cardíaca; SAP: componente P de amiloide sérico; TTR: transtiretina. *Si se han descartado procesos inflamatorios/infecciosos crónicos que pudieran producir amiloidosis A.

enfermedad y está presente, en algún grado, en prácticamente todos los pacientes³⁸. Los depósitos amiloides afectan a la distensibilidad del ventrículo, lo que se traduce en una disminución de la velocidad del flujo a través de la válvula mitral en la fase inicial de la diástole (disminución de la onda E) y un aumento en la fase tardía (aumento de la onda A) por mayor dependencia en la contracción auricular en el llenado ventricular. La disminución en la relación E:A es un signo precoz de la afección. Sin embargo, según los ventrículos se vuelven menos distensibles, la presión intraauricular aumenta y del mismo modo la velocidad inicial de llenado, dando lugar a una seudonormalización de la relación E:A.

Finalmente, en fases avanzadas, lo habitual es encontrar un patrón de llenado restrictivo, con un tiempo de deceleración de la onda E reducido y baja velocidad de la onda A, unido a anomalías en el flujo de las venas pulmonares⁴¹.

El uso de Doppler tisular y *strain rate* puede ser de especial interés en esta enfermedad. Así, mediante Doppler tisular se encuentra reducción en las velocidades diastólicas tanto en fases tempranas como tardías de la enfermedad, y permite su identificación incluso cuando prácticamente no hay hipertrofia ventricular⁴². El *strain rate* permite documentar precozmente la afección cardíaca al detectar un deterioro en la función contráctil

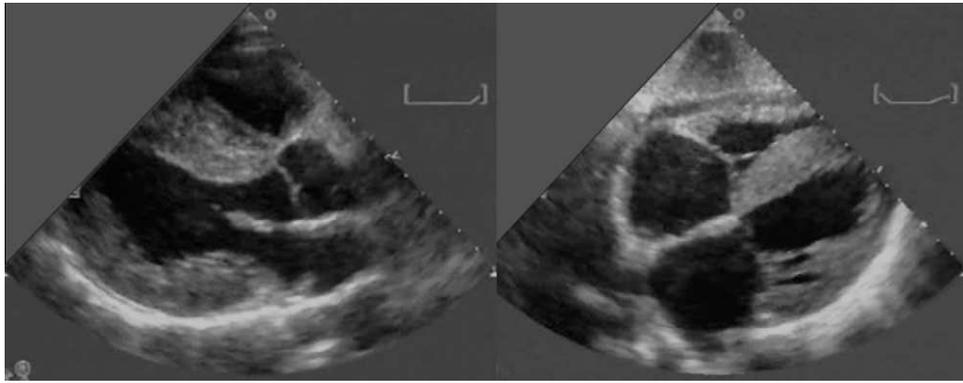


Figura 3. Ecocardiograma característico de paciente con amiloidosis por transtiretina. Izquierda: eje paraesternal longitudinal. Derecha: plano subcostal. Obsérvese el grosor aumentado del septo interventricular, ambos ventrículos y el septo interauricular. También es evidente un derrame pericárdico ligero. Cortesía del Laboratorio de Imagen Cardíaca del Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bolonia, Italia.

longitudinal⁴³, y sus hallazgos se han relacionado incluso con el desarrollo posterior de IC y con la posibilidad de diferenciar distintos tipos de amiloidosis⁴⁴.

Otros hallazgos ecocardiográficos incluyen la presencia de valvas engrosadas, derrame pericárdico ligero, dilatación biauricular y engrosamiento del septo interauricular. Aunque todos estos signos se describen en un 40-60% de los pacientes (con excepción del engrosamiento del septo interauricular, que es menos frecuente), se trata de series muy seleccionadas con pacientes que se encuentran en fases avanzadas de la enfermedad. La disfunción sistólica, por su parte, tampoco aparece hasta fases avanzadas.

Electrocardiograma

La serie más amplia descrita hasta la fecha de ECG en pacientes con amiloidosis confirmada mediante biopsia²⁸ encontró que sólo el 46% de los pacientes presentaban el hallazgo clásico de bajos voltajes (amplitud de QRS $\leq 0,5$ mV en todas las derivaciones de miembros o ≤ 1 mV en todas las precordiales). De hecho, se encontraron signos electrocardiográficos de hipertrofia ventricular (definida mediante criterios de Cornell o Sokolov) en el 16% de los pacientes. Otros hallazgos incluyeron la presencia habitual de patrón de pseudoinfarto (sin infarto en el ecocardiograma) en el 47% de los pacientes. El 76% de los pacientes no presentaron ningún trastorno de la conducción, y sólo el 3% presentó bloqueos auriculoventriculares de segundo o tercer grado (el 21%, de primer grado) y el 14,5%, bloqueo de rama (el 9% de rama derecha y el 5,5% de rama izquierda). Fibrilación auricular o *flutter* sólo se encontró en el 10% de los pacientes. Ninguna de las variables electrocardiográficas tuvo implicaciones pronósticas en ese trabajo. Se ha evaluado la posibilidad de combinar los hallazgos del ECG y el ecocardiograma, y se halló que la combinación de bajos voltajes y engrosamiento ventricular era más sensible en el diagnóstico de amiloidosis que ambas pruebas por separado^{39,45}. En nuestra experiencia, la prevalencia de bajos voltajes es significativamente menor en pacientes con amiloidosis por TTR frente a pacientes con amiloidosis AL (el 30 frente al 50%). Esta observación subraya la importancia de ahondar en el diagnóstico ante cualquier sospecha clínica de amiloidosis, incluso en ausencia de los hallazgos «típicos».

Resonancia magnética

La resonancia magnética (RM) permite una caracterización morfológica excelente (especialmente útil cuando hay limitaciones técnicas en las imágenes ecocardiográficas⁴⁶), con alta

reproducibilidad y la ventaja añadida de permitir el estudio mediante la técnica de realce tardío con gadolinio (fig. 4). El depósito de amiloide afecta específicamente a la cinética de distribución del gadolinio entre la sangre y el miocardio. Así, tras la administración de gadolinio se encuentra un mayor acortamiento del T1 subendocárdico y de la diferencia entre la señal en T1 de subendocardio y de sangre. Esta menor diferencia entre el subendocardio y la sangre se considera que refleja la rápida captación de gadolinio por los depósitos amiloides del miocardio y su desaparición rápida de la sangre. El patrón de captación de gadolinio en los pacientes con amiloidosis cardíaca se describió inicialmente como subendocárdico y general (sin afección circunscrita a un territorio coronario, como ocurre en la cardiopatía isquémica)⁴⁷. Posteriormente se ha comprobado que el patrón de captación de gadolinio también puede ser parcheado localizado o transmural^{48,49} y que incluso existen pacientes que, pese a presentar depósitos cardíacos de amiloide, no muestran captación alguna de gadolinio⁴⁸⁻⁵⁰. Cabe destacar, además, que la selección del tiempo de inversión T1 puede ser especialmente difícil en algunos casos y que, pese a emplear múltiples secuencias T1, no se logre anular apropiadamente la señal miocárdica, lo que impide determinar el patrón de captación de gadolinio del miocardio⁴⁹. Algunos trabajos han relacionado la existencia de un patrón de captación general y subendocárdico con fases más avanzadas de la enfermedad⁴⁹. De hecho, aunque no está establecido por completo el papel diagnóstico de la RM, la coexistencia de este patrón de captación «típico» junto con la demostración de amiloide en otro órgano puede ya interpretarse como sinónimo de afección cardíaca amiloide y, por lo tanto, se puede evitar la biopsia cardíaca^{51,52}. Desgraciadamente, todavía desconocemos qué papel puede tener la RM en el diagnóstico en fases precoces de la enfermedad^{49,51}. En cuanto al papel pronóstico de la RM, no parece que la presencia y la extensión de los depósitos de gadolinio tengan influencia en la evolución de estos pacientes^{50,53,54}, pero son necesarios trabajos más amplios, ya que se ha señalado que otras técnicas, como la cartografía T1, podrían caracterizar mejor la cantidad de amiloide intersticial y ofrecer importante información pronóstica⁵⁴.

Confirmación del diagnóstico de amiloidosis cardíaca

La confirmación del diagnóstico de amiloidosis cardíaca requiere la demostración de depósito amiloide en una biopsia, si bien esta no tiene que ser necesariamente cardíaca.

Si hay signos ecocardiográficos típicos y se demuestra el depósito de amiloide en otros tejidos, el diagnóstico de amiloidosis cardíaca puede darse como válido.

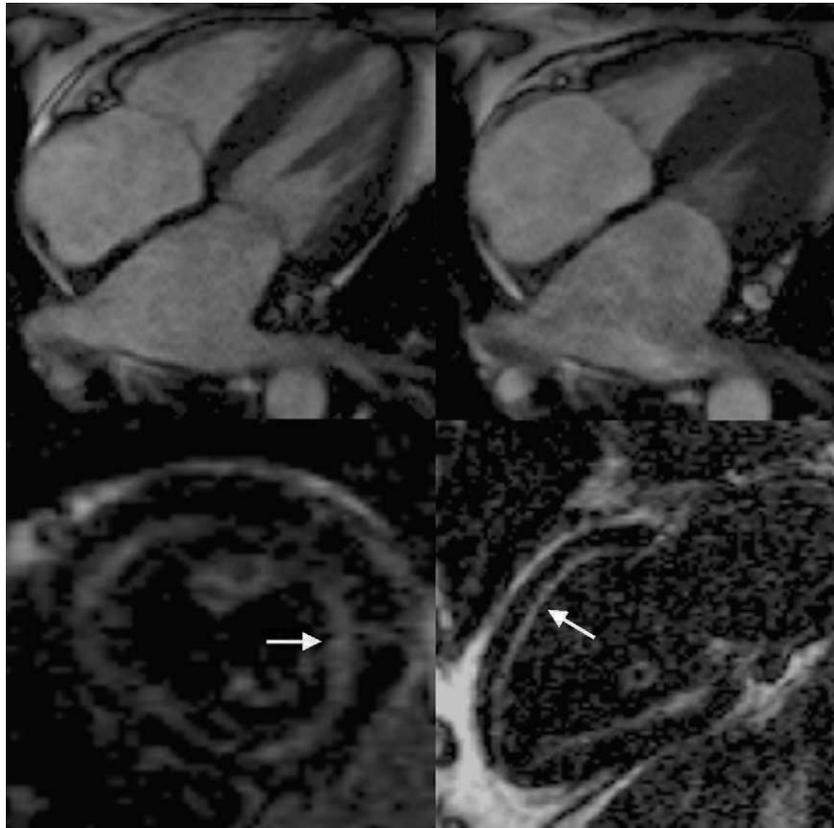


Figura 4. Resonancia magnética de 2 pacientes con amiloidosis. Imágenes superiores: planos de cine de cuatro cámaras en diástole (izquierda) y sístole (derecha). Obsérvese la importante hipertrofia ventricular con pobre contracción longitudinal y la gran dilatación biauricular. Imágenes inferiores: tras administración de gadolinio eje corto (izquierda) y apical de dos cámaras (derecha), que muestran captación de contraste a nivel subendocárdico (flechas). Cortesía del Dr. J. Moon, *The Heart Hospital*, Londres, Reino Unido.

Otros tejidos, más accesibles que el cardíaco y habitualmente utilizados son la mucosa rectal⁵⁵ (sensibilidad del 75-85%) o el aspirado de grasa abdominal, que es incluso más sensible (84-88%) y no tiene riesgo de sangrado o perforación⁵⁶.

Nosotros, al igual que otros centros⁵⁷, hemos utilizado en ocasiones la biopsia de glándula salival, con excelentes resultados incluso en pacientes con aspirado de grasa abdominal negativo.

Si la biopsia de otros tejidos es negativa y la sospecha persiste, la biopsia cardíaca es necesaria. Cuatro muestras endomiocárdicas aseguran una sensibilidad del 100% para la detección de la enfermedad⁵⁸.

Diagnóstico del tipo de amiloidosis

Dado que el pronóstico y, especialmente, el tratamiento de esta enfermedad dependen del tipo de amiloidosis, una vez establecido el diagnóstico de amiloidosis cardíaca, es fundamental conocer frente a qué subtipo nos encontramos.

Existen diferentes técnicas inmunohistoquímicas⁵⁹ y de inmunofluorescencia⁶⁰ que permiten distinguir el tipo de material amiloide, si bien no están disponibles en todos los centros y, cuando lo están, no suelen incluir subtipos inhabituales de amiloidosis hereditarias. Tampoco distinguirán entre los dos tipos por depósito de TTR (amiloidosis senil y hereditaria por TTR), para lo que habrá que recurrir al análisis genético a fin de descartar alguna mutación.

Si no se ha podido realizar determinación de subtipo en la biopsia, habrá que descartar amiloidosis AL mediante la exclusión de una discrasia productora de cadenas ligeras. Para ello se recomienda

realizar inmunofijación en suero y orina, más que electroforesis, ya que la cantidad de paraproteína puede ser pequeña y la inmunofijación tiene mayor sensibilidad. Los kits para detección de cadenas ligeras en plasma tienen todavía más sensibilidad (10 veces superior que la inmunofijación)⁶¹. Estos kits son un test cuantitativo que mide las concentraciones de cadenas ligeras libres kappa y lambda (normal, 3,3-19,4 y 5,7-26,3 mg/dl, respectivamente) y la relación kappa/lambda (normal, 0,26-1,65)¹⁹. Como las cadenas ligeras se eliminan por vía renal, ambas estarán elevadas si hay afección renal, pero será el valor de la relación kappa/lambda lo que nos indique si hay producción monoclonal de una de ellas. Una relación kappa/lambda < 0,26 indica la existencia de una población clonal productora de cadenas lambda (lo más frecuente) y una relación > 1,65 indica una población productora kappa. Se ha demostrado que la combinación de una relación kappa/lambda anormal y una reacción de inmunofijación positiva tiene un 99% de sensibilidad para el diagnóstico de amiloidosis AL⁶². En estos casos, la biopsia de médula ósea nos dará la respuesta final acerca de la discrasia sanguínea productora de la paraproteína.

Es importante tener en cuenta que hasta en el 10% de los sujetos mayores de 70 años puede encontrarse de forma incidental una banda monoclonal en la inmunofijación («gammapatía monoclonal de significado incierto»). El kit para detección de cadenas ligeras en plasma dará normal en estos casos⁶³ y habrá que realizar otras pruebas para excluir las otras formas de amiloidosis (incluyendo el análisis de ADN para diferenciar las hereditarias de la amiloidosis senil).

Un último comentario merecen las pruebas nucleares. Tradicionalmente la gammagrafía de detección del componente P de amiloide sérico (SAP) se ha empleado en centros especializados

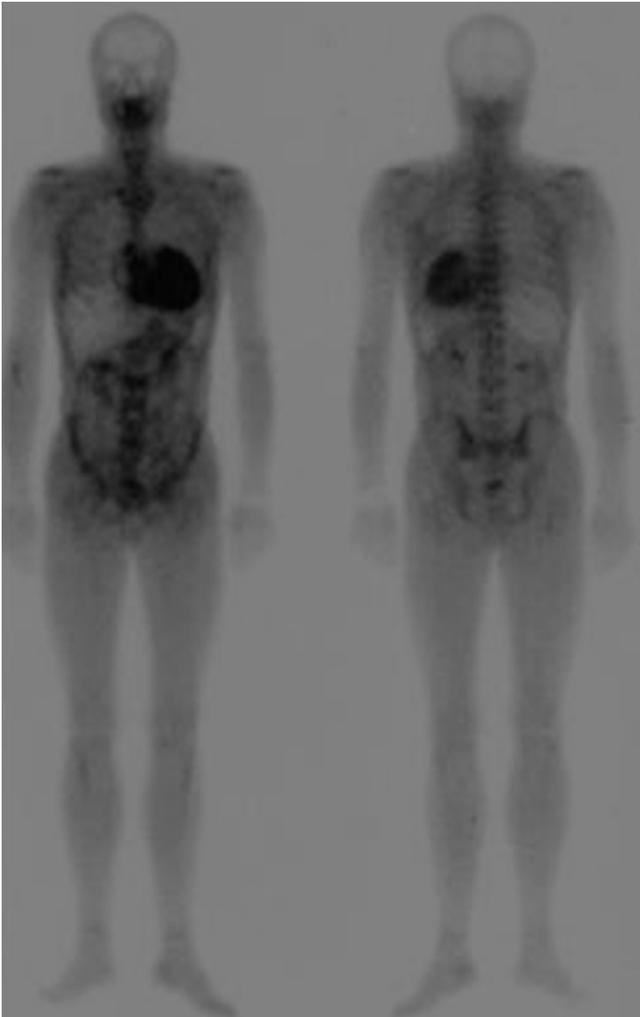


Figura 5. Gammagrafía con ^{99m}Tc -DPD en un paciente con amiloidosis por transtiretina. Se observa intensa captación del radiotrazador a nivel cardiaco con captación ósea atenuada.

para evaluar la extensión sistémica de los depósitos de amiloide e incluso para monitorizar la respuesta al tratamiento⁶⁴. Dado que el marcado del SAP no está disponible comercialmente, que esta técnica tiene poca sensibilidad en los pacientes con amiloidosis TTR y que, además, no permite caracterizar los depósitos en estructuras dinámicas como el corazón, su utilidad en la amiloidosis cardiaca es limitada⁶⁴.

La gammagrafía con tecnecio difosfato (^{99m}Tc -DPD) se ha propuesto como una técnica interesante para distinguir entre los depósitos cardiacos de amiloide TTR frente a los de la amiloidosis AL⁶⁵. Los corazones de los pacientes con amiloidosis TTR (ya sea hereditaria o senil) captarían ^{99m}Tc -DPD, mientras que los de aquellos con amiloidosis AL no lo captarían (fig. 5). Tras varios años aplicando esta técnica, hemos comprobado que, cuando la captación es abundante o nula, efectivamente nos permite discriminar las dos etiologías, pero que hasta un tercio de los sujetos con amiloidosis AL presentan captación ligera a nivel cardiaco⁶⁶.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la amiloidosis cardiaca consta de dos facetas: por un lado, el tratamiento de los síntomas cardiacos y, por otro, el de la enfermedad de base productora de la proteína amiloidótica.

Tratamiento cardiaco

La base del tratamiento es la administración de diuréticos para controlar los síntomas congestivos. Si el paciente tiene afección renal importante, con disminución de la concentración de albúmina a consecuencia del síndrome nefrótico, pueden ser necesarias dosis muy altas de diuréticos. El control del peso y el balance hídrico diario (con ajuste de los diuréticos según las variaciones) es muy importante en estos pacientes para prevenir ingresos.

No existen datos acerca del uso de fármacos bloqueadores beta, pero asociados a la neuropatía autonómica que pueden tener estos pacientes, pueden causar hipotensión y bradicardia.

Los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina y los antagonistas del receptor de la angiotensina II suelen tolerarse pobremente (salvo en la amiloidosis senil) y deben usarse con cuidado, ya que incluso en dosis bajas pueden causar hipotensión severa (también en relación con la neuropatía autonómica).

Tanto la digoxina como algunos antagonistas del calcio se unen a los depósitos de amiloide y, por lo tanto, su administración es complicada, pues es muy difícil controlar sus concentraciones. Como resultado de la unión de la digoxina a los depósitos de amiloide, puede producirse intoxicación digitalica incluso con concentraciones séricas normales.

Debe iniciarse terapia anticoagulante si se documentan trombos intracardiacos, fibrilación auricular o ausencia de contracción auricular en el ecocardiograma⁶⁷. Algunos autores recomiendan anticoagular sistemáticamente si la velocidad de la onda A transmitral es ≤ 20 cm/s¹⁹.

La amiodarona suele tolerarse bien si se decide su uso para intentar mantener el ritmo sinusal.

Aunque la muerte súbita no es infrecuente, parece que se relaciona más con disociación electromecánica que con arritmias ventriculares, de modo que la utilidad del desfibrilador en esta población no está clara⁶⁸. En la serie más larga publicada (19 receptores de desfibrilador)⁶⁸ sólo 2 sujetos recibieron descargas apropiadas, mientras que ocurrieron 6 casos de muerte súbita por disociación electromecánica (uno en un paciente que sufrió previamente una descarga apropiada).

La indicación de marcapasos, por su parte, debe seguir las recomendaciones generales. Sin embargo, dado que en estos pacientes coexisten otros factores que agravan episodios de bajo gasto cardiaco (neuropatía autonómica e hipoalbuminemia), el umbral para implantar estos dispositivos suele ser muy bajo.

Tratamiento de la enfermedad de base

Amiloidosis AL

El tratamiento definitivo supone la administración de quimioterapia destinada a eliminar o controlar la discrasia productora de la paraproteína amiloidótica⁶⁹⁻⁷¹. La quimioterapia puede detener la formación de amiloide y conducir a la regresión de los depósitos en muchos pacientes^{69,70}. Existen diversos regímenes utilizados en los pacientes con amiloidosis AL, entre ellos pautas que implican la utilización de nuevos fármacos como el rituximab o el bortezomib. La terapia intensiva con altas dosis de melfalán asociada al trasplante de médula ósea (TMO) es el procedimiento de elección en la amiloidosis AL, aunque acarrea una mortalidad alta (10-25%)^{19,70}. La afección cardiaca es uno de los mayores condicionantes de la respuesta satisfactoria a este tratamiento⁷¹, de modo que se considera que los pacientes con IC descompensada, fracción de eyección $< 40\%$ o presión arterial sistólica < 90 mmHg no deben someterse a TMO. Además, los pacientes con afección significativa de dos o más órganos tienen una morbimortalidad

elevada y, por lo tanto, no parecen buenos candidatos para este procedimiento⁷². En nuestra opinión, dada la complejidad de estos pacientes, para lograr un manejo óptimo es fundamental su tratamiento en centros con experiencia donde haya colaboración estrecha entre diferentes especialistas⁷³.

Amiloidosis hereditarias

En estas enfermedades, el único procedimiento efectivo para tratar la fuente productora de la proteína amiloidótica es el trasplante hepático (TxH). Desde que en 1991 se hiciera el primer TxH a un paciente con amiloidosis hereditaria TTR, se han realizado más de 700 de estos trasplantes. El resultado suele ser bueno y el hígado de estos pacientes se puede emplear para TxH a receptores subóptimos (trasplante dominó). Desgraciadamente, se ha comprobado que el trasplante dominó puede conllevar el desarrollo de amiloidosis en el receptor⁷⁴. En familias con varios miembros que han sufrido amiloidosis cardiaca y con otros miembros que son portadores de la mutación, hemos encontrado problemas en establecer cuándo es el momento óptimo para realizar el TxH que prevenga la afección cardiaca irreversible². La opinión de los centros con más experiencia es que no debe realizarse el TxH hasta que no haya afección clínica significativa de un órgano o sistema.

Amiloidosis AA

El tratamiento de la enfermedad inflamatoria/infecciosa de base en la amiloidosis AA reduce las concentraciones plasmáticas de AAs y mejora el pronóstico espectacularmente¹⁸. Los nuevos fármacos biológicos (inhibidores del factor de necrosis tumoral y la interleucina 1) suprimen la respuesta aguda en pacientes con enfermedades autoinmunitarias y previenen el desarrollo de amiloidosis AA⁷⁵. Por su parte, el tratamiento con colchicina en los pacientes con fiebre mediterránea familiar también previene el desarrollo de la enfermedad.

Trasplante cardiaco

Cuando la afección cardiaca es muy grave, el trasplante cardiaco (TxC) y los dispositivos de asistencia ventricular se convierten en la única alternativa para prolongar de forma significativa la supervivencia de estos pacientes. Sin embargo, los dispositivos de asistencia ventricular se han usado sólo de manera anecdótica en esta situación clínica, y el TxC se ha realizado esporádicamente ante la posibilidad de progresión de la enfermedad en otros órganos y recurrencia de la amiloidosis en el injerto.

Aunque muchos de los centros trasplantadores del mundo rechazan a estos pacientes, se trata de una opción factible si se comprueba que la afección amiloidótica significativa sólo afecta al corazón.

En pacientes con amiloidosis AL y afección aislada del corazón (por la que no podrían someterse a TMO), se ha realizado con éxito TxC seguido de altas dosis de quimioterapia postrasplante y TMO⁷⁶. Aunque la supervivencia a 1 año en algunas series es cercana al 80%, el dificultoso manejo de la inmunosupresión durante el TMO⁷³, así como otras complicaciones, nos hace recomendar este abordaje como una terapia a realizar sólo en centros con experiencia.

En el caso de las amiloidosis familiares, si se plantea la realización de TxC, este tendrá que ir asociado a la realización de un TxH que podrá ser simultáneo o secuencial al TxC^{73,77,78}. Aunque se ha señalado que los depósitos cardiacos de amiloide mutado podrían actuar como «captadores» de proteína nativa⁷⁹, creemos que no existe suficiente evidencia para sustentar en esto la

necesidad de realizar trasplante simultáneo de hígado y corazón, lo que evidentemente añade un riesgo significativo y prácticamente el único beneficio que aporta es logístico.

En 2009 se publicó la experiencia española en el TxC de pacientes con amiloidosis entre 1984 y 2008⁷⁸. Durante ese periodo recibieron trasplante por amiloidosis 25 pacientes (el 0,4% del total de TxC) de los que 13 sufrían amiloidosis AL; 10, amiloidosis hereditarias por TTR y 2, amiloidosis AA. De los 10 pacientes con ATTR, 5 fueron sometidos a TxH, 3 fallecieron antes de recibirlo y 2 no se sometieron a él. La mortalidad aguda (primer mes post-TxC) de los pacientes con amiloidosis no fue diferente de la del grupo general, pero la supervivencia crónica era sensiblemente menor (el 36 frente al 64% a los 5 años)⁷⁸. Por subgrupos, los pacientes con ATTR fueron los que mejor pronóstico mostraron, aunque probablemente esto está condicionado a que sólo 3 pacientes con amiloidosis AL se sometieron a TMO⁷⁸.

Nuevas terapias

Varias moléculas que actúan sobre los depósitos de amiloide se han presentado en los últimos años como potenciales tratamientos para estos pacientes⁸⁰. Algunas actúan eliminando el componente SAP de los depósitos de amiloide con el fin de que esto reduzca los agregados de amiloide y facilite su eliminación⁸¹. Estudios para evaluar la dosis y la tolerabilidad de alguna de estas moléculas están en marcha actualmente.

Otro abordaje prometedor es la estabilización de la molécula de TTR para evitar su pliegue anormal y su depósito mediante la administración de diflunisal o ácido flumenámico (antiinflamatorios que estabilizan la forma tetramérica de TTR) o nuevas moléculas (Fx-1006A). Un ensayo internacional sobre diflunisal (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00294671>) está ahora en marcha para pacientes con amiloidosis familiar TTR, pero sólo los pacientes con afección neuropática y sin afección cardiaca significativa son incluidos. Varios ensayos que evalúan la efectividad de Fx-1006A en pacientes con afectación neuropática o cardiaca (sólo pacientes con la mutación Val122Ile o la forma senil) se han completado recientemente. Los resultados todavía no han sido publicados.

CONCLUSIONES

La amiloidosis cardiaca es una entidad que agrupa en sí diversas enfermedades en función del subtipo del precursor amiloidótico. Puede aparecer aislada o, como es más frecuente, en asociación a afección de otros órganos y sistemas. Dado que el cardiólogo puede ser el primer profesional que se enfrenta a esta enfermedad, debe conocer los distintos subtipos de amiloidosis que pueden producir afección cardiaca y plantear el diagnóstico de esta entidad ante todo paciente con clínica compatible.

Aunque ningún test no invasivo es 100% diagnóstico en esta enfermedad, la combinación de una historia familiar o clínica (cardiaca y/o extracardiaca) y los hallazgos ecocardiográficos y alteraciones en el ECG compatibles hacen de este diagnóstico una opción muy probable.

El diagnóstico precoz es fundamental en algunas formas de amiloidosis (AL y AA), ya que su tratamiento puede detener e incluso revertir el desarrollo de la enfermedad. La correcta identificación de las formas hereditarias de amiloidosis también es clave para planificar un tratamiento adecuado y una correcta evaluación de los familiares.

Actualmente se está investigando en nuevas terapias destinadas a estabilizar los precursores amiloideos y eliminar los depósitos.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno

BIBLIOGRAFÍA

- Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003;349:583-96.
- García-Pavía P, Avellana P, Bornstein B, Heine-Suñer D, Cobo-Marcos M, Gómez-Bueno M, et al. Abordaje familiar en la amiloidosis cardiaca hereditaria por transtiretina. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:523-6.
- Merlini G, Westermark P. The systemic amyloidoses: clearer understanding of the molecular mechanisms offers hope for more effective therapies. *J Intern Med*. 2004;255:159-78.
- Shah KB, Inoue Y, Mehra MR. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. *Arch Intern Med*. 2006;166:1805-13.
- Brenner DA, Jain M, Pimentel DR, Wang B, Connors LH, Skinner M, et al. Human amyloidogenic light chains directly impair cardiomyocyte function through an increase in cellular oxidant stress. *Circ Res*. 2004;94:1008-10.
- Smith RR, Hutchins GM. Ischemic heart disease secondary to amyloidosis of intramyocardial arteries. *Am J Cardiol*. 1979;44:413-7.
- James TN. Pathology of the cardiac conduction system in amyloidosis. *Ann Intern Med*. 1966;65:28-36.
- Thomas PK. Genetic factors in amyloidosis. *J Med Genet*. 1975;12:317-26.
- Moriguchi M, Terai C, Koseki Y, Kaneko H, Uesato M, Nishikawa T, et al. Genotypes at SAA1 locus correlate with the clinical severity of AA-amyloidosis. *Amyloid*. 2001;8:115-20.
- Connors LH, Lim A, Prokava T, Roskens VA, Costello CE. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. *Amyloid*. 2003;10:160-84.
- Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev*. 2001;81:741-66.
- Soares ML, Coelho T, Sousa A, Holmgren G, Saraiva MJ, Kastner DL, et al. Haplotypes and DNA sequence variation within and surrounding the transthyretin gene: genotype-phenotype correlations in familial amyloid polyneuropathy (V30M) in Portugal and Sweden. *Eur J Hum Genet*. 2004;12:225-37.
- Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, Bybee A, Gilbertson JA, Gillmore JD, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med*. 2002;346:1786-91.
- Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120:1203-12.
- Dubrey SW, Cha K, Anderson J, Chamathri B, Reisinger J, Skinner M, et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *QJM*. 1998;91:141-57.
- Rapezzi C, Riva L, Quarta CC, Perugini E, Salvi F, Longhi S, et al. Gender-related risk of myocardial involvement in systemic amyloidosis. *Amyloid*. 2008;15:40-8.
- Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol*. 1995;32:45-59.
- Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet*. 2001;358:24-9.
- Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation*. 2005;112:2047-60.
- Eriksson M, Schonland S, Yumlu S, Hegenbart U, Von Hutten H, Gioeva Z, et al. Hereditary apolipoprotein AI-associated amyloidosis in surgical pathology specimens: identification of three novel mutations in the APOA1 gene. *J Mol Diagn*. 2009;11:257-62.
- Stangou AJ, Banner NR, Hendry BM, Rela M, Portmann B, Wendon J, et al. Hereditary fibrinogen A (alpha)-chain amyloidosis: phenotypic characterization of a systemic disease and the role of liver transplantation. *Blood*. 2010;115:2998-3007.
- Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Gallelli I, Lorenzini M, et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:398-408.
- Jacobson DR, Pastore RD, Yaghoubian R, Kane I, Gallo G, Buck FS, et al. Variant-sequence transthyretin (isoleucine 122) in late-onset cardiac amyloidosis in black Americans. *N Engl J Med*. 1997;336:466-73.
- 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;40:232-9.
- Al Suwaidi J, Velianou JL, Gertz MA, Cannon III RO, Higano ST, Holmes Jr DR, et al. Systemic amyloidosis presenting with angina pectoris. *Ann Intern Med*. 1999;131:838-41.
- Volpi A, Cavalli A, Maggioni AP, Maturri L, Rossi L. Cardiac amyloidosis involving the conduction system and the aortocoronary neuroreceptors. *Clinicopathologic correlates*. *Chest*. 1986;90:619-21.
- Chamathri B, Dubrey SW, Cha K, Skinner M, Falk RH. Features and prognosis of exertional syncope in light-chain associated AL cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 1997;80:1242-5.
- Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, Kyle RA, Tajik AJ, Grogan M. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol*. 2005;95:535-7.
- Falk RH, Rubinow A, Cohen AS. Cardiac arrhythmias in systemic amyloidosis: correlation with echocardiographic abnormalities. *J Am Coll Cardiol*. 1984;3:107-13.
- Mathew V, Olson LJ, Gertz MA, Hayes DL. Symptomatic conduction system disease in cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 1997;80:1491-2.
- Navarro JF, Rivera M, Ortuno J. Cardiac tamponade as presentation of systemic amyloidosis. *Int J Cardiol*. 1992;36:107-8.
- Morner S, Hellman U, Suhr OB, Kazzam E, Waldenstrom A. Amyloid heart disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. *J Intern Med*. 2005;258:225-30.
- Presti CF, Waller BF, Armstrong WF. Cardiac amyloidosis mimicking the echocardiographic appearance of obstructive hypertrophic myopathy. *Chest*. 1988;93:881-3.
- Zubkov AY, Rabinstein AA, Dispenzieri A, Wijdicks EF. Primary systemic amyloidosis with ischemic stroke as a presenting complication. *Neurology*. 2007;69:1136-41.
- Rubinow A, Cohen AS. Skin involvement in generalized amyloidosis. A study of clinically involved and uninvolved skin in 50 patients with primary and secondary amyloidosis. *Ann Intern Med*. 1978;88:781-5.
- Burroughs EI, Aronson AE, Duffy JR, Kyle RA. Speech disorders in systemic amyloidosis. *Br J Disord Commun*. 1991;26:201-6.
- Park MA, Mueller PS, Kyle RA, Larson DR, Plevak MF, Gertz MA. Primary (AL) hepatic amyloidosis: clinical features and natural history in 98 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82:291-8.
- Selvanayagam JB, Hawkins PN, Paul B, Myerson SG, Neubauer S. Evaluation and management of the cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2101-10.
- Rahman JE, Helou EF, Gelzer-Bell R, Thompson RE, Kuo C, Rodriguez ER, et al. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:410-5.
- Falk RH, Plehn JF, Deering T, Schick Jr EC, Boinay P, Rubinow A, et al. Sensitivity and specificity of the echocardiographic features of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 1987;59:418-22.
- Abdalla I, Murray RD, Lee JC, Stewart WJ, Tajik AJ, Klein AL. Duration of pulmonary venous atrial reversal flow velocity and mitral inflow a wave: new measure of severity of cardiac amyloidosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 1998;11:1125-33.
- Koyama J, Ray-Sequin PA, Davidoff R, Falk RH. Usefulness of pulsed tissue Doppler imaging for evaluating systolic and diastolic left ventricular function in patients with AL (primary) amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2002;89:1067-71.
- Koyama J, Ray-Sequin PA, Falk RH. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2003;107:2446-52.
- Ogiwara F, Koyama J, Ikeda S, Kinoshita O, Falk RH. Comparison of the strain Doppler echocardiographic features of familial amyloid polyneuropathy (FAP) and light-chain amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2005;95:538-40.
- Simons M, Isner JM. Assessment of relative sensitivities of noninvasive tests for cardiac amyloidosis in documented cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 1992;69:425-7.
- Dominguez A, Garrido N, Maceira A. Cardiorresonancia magnética en la amiloidosis. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1132-3.
- Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, Moon JC, Perugini E, Harding I, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2005;111:186-93.
- Perugini E, Rapezzi C, Piva T, Leone O, Bacchi-Reggiani L, Riva L, et al. Non-invasive evaluation of the myocardial substrate of cardiac amyloidosis by gadolinium cardiac magnetic resonance. *Heart*. 2006;92:343-9.
- 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;3:155-64.
- Austin BA, Tang WH, Rodriguez ER, Tan C, Flamm SD, Taylor DO, et al. Delayed hyper-enhancement magnetic resonance imaging provides incremental diagnostic and prognostic utility in suspected cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:1369-77.
- Selvanayagam JB, Leong DP. MR imaging and cardiac amyloidosis: Where to go from here? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3:165-7.
- Vogelsberg H, Mahrholdt H, Deluigi CC, Yilmaz A, Kispert EM, Greulich S, et al. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1022-30.
- Mekinian A, Lions C, Leleu X, Duhamel A, Lamblin N, Coiteux V, et al. Prognosis assessment of cardiac involvement in systemic AL amyloidosis by magnetic resonance imaging. *Am J Med*. 2010;123:864-8.
- Maceira AM, Prasad SK, Hawkins PN, Roughton M, Pennell DJ. Cardiovascular magnetic resonance and prognosis in cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10:54.
- Kyle RA, Spencer RJ, Dahlin DC. Value of rectal biopsy in the diagnosis of primary systemic amyloidosis. *Am J Med Sci*. 1966;251:501-6.
- Libbey CA, Skinner M, Cohen AS. Use of abdominal fat tissue aspirate in the diagnosis of systemic amyloidosis. *Arch Intern Med*. 1983;143:1549-52.
- Caporali R, Bonacci E, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Morbini P, Montecucco C. Safety and usefulness of minor salivary gland biopsy: retrospective analysis of 502 procedures performed at a single center. *Arthritis Rheum*. 2008;59:714-20.
- Pellikka PA, Holmes Jr DR, Edwards WD, Nishimura RA, Tajik AJ, Kyle RA. Endomyocardial biopsy in 30 patients with primary amyloidosis and suspected cardiac involvement. *Arch Intern Med*. 1988;148:662-6.

59. Kholova I, Niessen HW. Amyloid in the cardiovascular system: a review. *J Clin Pathol.* 2005;58:125-33.
60. Collins AB, Smith RN, Stone JR. Classification of amyloid deposits in diagnostic cardiac specimens by immunofluorescence. *Cardiovasc Pathol.* 2009;18:205-16.
61. Abraham RS, Katzmann JA, Clark RJ, Bradwell AR, Kyle RA, Gertz MA. Quantitative analysis of serum free light chains. A new marker for the diagnostic evaluation of primary systemic amyloidosis. *Am J Clin Pathol.* 2003;119:274-8.
62. Katzmann JA, Abraham RS, Dispenzieri A, Lust JA, Kyle RA. Diagnostic performance of quantitative kappa and lambda free light chain assays in clinical practice. *Clin Chem.* 2005;51:878-81.
63. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Clark RJ, Bradwell AR, Melton III LJ, et al. Presence of monoclonal free light chains in the serum predicts risk of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol.* 2004;127:308-10.
64. Hazenberg BP, Van Rijswijk MH, Piers DA, Lub-de Hooge MN, Vellenga E, Haagsma EB, et al. Diagnostic performance of ¹²³I-labeled serum amyloid P component scintigraphy in patients with amyloidosis. *Am J Med.* 2006;119:324-55.
65. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using ^{99m}Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1076-84.
66. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Longhi S, Pettinato C, Leone O, et al. Usefulness and limitations of (99m)Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38:470-8.
67. Dubrey S, Pollak A, Skinner M, Falk RH. Atrial thrombi occurring during sinus rhythm in cardiac amyloidosis: evidence for atrial electromechanical dissociation. *Br Heart J.* 1995;74:541-4.
68. Kristen AV, Dengler TJ, Heigenbart U, Schonland SO, Goldschmidt H, Sack FU, et al. Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk for sudden cardiac death. *Heart Rhythm.* 2008;5:235-40.
69. Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore JD, Carr-Smith HD, Bradwell AR, Pepys MB, et al. Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy. *Br J Haematol.* 2003;122:78-84.
70. Goodman HJ, Gillmore JD, Lachmann HJ, Wechalekar AD, Bradwell AR, Hawkins PN. Outcome of autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis in the UK. *Br J Haematol.* 2006;134:417-25.
71. Skinner M, Santhorawala V, Seldin DC, Dember LM, Falk RH, Berk JL, et al. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann Intern Med.* 2004;140:85-93.
72. Comenzo RL, Gertz MA. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood.* 2002;99:4276-82.
73. Gómez-Bueno M, Segovia J, García-Pavía P, Barceló JM, Krsnik I, Sánchez-Turrión V, et al. Amiloidosis cardiaca: la importancia del manejo multidisciplinario. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:698-702.
74. Stangou AJ, Heaton ND, Hawkins PN. Transmission of systemic transthyretin amyloidosis by means of domino liver transplantation. *N Engl J Med.* 2005;352:2356.
75. Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, Allanore Y, Berenbaum F, Fautrel B, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2019-24.
76. Dey BR, Chung SS, Spitzer TR, Zheng H, Macgillivray TE, Seldin DC, et al. Cardiac transplantation followed by dose-intensive melphalan and autologous stem-cell transplantation for light chain amyloidosis and heart failure. *Transplantation.* 2010;90:905-11.
77. Pilato E, Dell'Amore A, Botta L, Arpesella G. Combined heart and liver transplantation for familial amyloidotic neuropathy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;32:180-2.
78. Roig E, Almenar L, González-Vílchez F, Rabago G, Delgado J, Gómez-Bueno M, et al. Outcomes of heart transplantation for cardiac amyloidosis: subanalysis of the spanish registry for heart transplantation. *Am J Transplant.* 2009;9:1414-9.
79. Dubrey SW, Davidoff R, Skinner M, Bergethon P, Lewis D, Falk RH. Progression of ventricular wall thickening after liver transplantation for familial amyloidosis. *Transplantation.* 1997;64:74-80.
80. Sekijima Y, Kelly JW, Ikeda S. Pathogenesis of and therapeutic strategies to ameliorate the transthyretin amyloidosis. *Curr Pharm Des.* 2008;14:3219-30.
81. Pepys MB, Herbert J, Hutchinson WL, Tennent GA, Lachmann HJ, Gallimore JR, et al. Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. *Nature.* 2002;417:254-9.