

AMILOIDOSI CARDIACA: RICORDIAMOCI DI CERCARLA

**A. Porcari, *L. Falco, °V. Lio, *M. Merlo,
*E. Fabris, §R. Bussani, *G. Sinagra*

***Cardiovascular Department, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata,
University of Trieste (ASUITS), Trieste, Italy.**

°Division of Clinical Cardiology,

Azienda Ospedaliera Universitaria 'Maggiore della Carità', Novara, Italy.

**§Pathology Department, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata,
University of Trieste (ASUITS), Trieste, Italy.**

Abstract

L'amiloidosi è una malattia sistemica da accumulo di materiale proteico extracellulare, che può interessare il cuore, in particolare nelle forme da catene leggere delle immunoglobuline e da transtiretina. Questa patologia, considerata storicamente molto rara, è fortemente sottodiagnosticata ed è oggi noto come in alcune categorie di pazienti la sua prevalenza sia in realtà molto alta (fino al 25% degli ultraottantenni, 32% degli ultrasettantacinquenni con scompenso cardiaco a funzione sistolica conservata, 5% delle Cardiomiopatie ipertrofiche in serie autoptiche). Alcune forme geneticamente determinate di amiloidosi da transtiretina sono particolarmente diffuse in alcune popolazioni, come negli afroamericani di origine caraibica. L'ampio spettro di segni, sintomi e alterazioni degli esami strumentali di primo livello, che si pongono in overlap con numerose altre patologie, fa sì che l'amiloidosi rappresenti una sfida diagnostica per il cardiologo. La possibilità di fare diagnosi con metodiche non invasive (prima fra tutte la scintigrafia con tracciante osseo) e i nuovi promettenti dati su diverse classi di farmaci stanno riaccendendo vivo interesse nei confronti di una patologia finora gravata da una prognosi infausta. In questo quadro, la diagnosi precoce dell'amiloidosi deve essere sempre guidata dal sospetto clinico, deriva spesso da una corretta interazione multidisciplinare tra specialisti diversi e può essere un fattore determinante nel miglioramento della prognosi della malattia. In questa review si fornisce un iter diagnostico pratico a partire da red-flags cliniche particolari allo scopo di incrementare l'accuratezza e la precocità diagnostica dell'amiloidosi.

L'amiloidosi è una malattia sistemica infiltrativa caratterizzata dall'accumulo patologico in sede extracellulare di fibrille insolubili (fig. 1) e resistenti

alla proteolisi, derivate dall'alterato ripiegamento di alcune proteine (ne sono note più di 30) ¹. Il coinvolgimento cardiaco (definito Amiloidosi Cardiaca - AC) è l'evento prognosticamente più rilevante nella storia naturale della malattia ed è anche la principale causa di morte, più frequentemente secondaria ad insufficienza di pompa (bi)ventricolare. I principali precursori proteici responsabili dell'AC sono le catene leggere delle immunoglobuline (AL o forma primaria) e la transtiretina, sia "mutata" (TTRm o forma familiare) che "wild type" (TTRwt). La diversa patogenicità dei precursori si riflette nel divario tra i tassi di sopravvivenza media dall'insorgenza dello scompenso cardiaco in pazienti non trattati: tra 6 e 12 mesi nella AL e tra 24 e 42 mesi nella TTR ².

L'AC è una delle sfide diagnostiche più critiche per il cardiologo clinico moderno. La frammentazione delle conoscenze tra specialisti di ambiti clinici diversi associata alla grande eterogeneità fenotipica della malattia, richiede una competenza specifica e un elevato livello di sospetto per formulare una diagnosi corretta e tempestiva. La convinzione diffusa della AC come malattia rara ed incurabile è smentita dalle più recenti evidenze scientifiche che ritraggono un'epidemiologia profondamente diversa rispetto al passato e in evoluzione, specialmente dopo l'introduzione di metodiche diagnostiche di medicina nucleare. Lo sviluppo di nuovi farmaci in grado di agire a livello molecolare

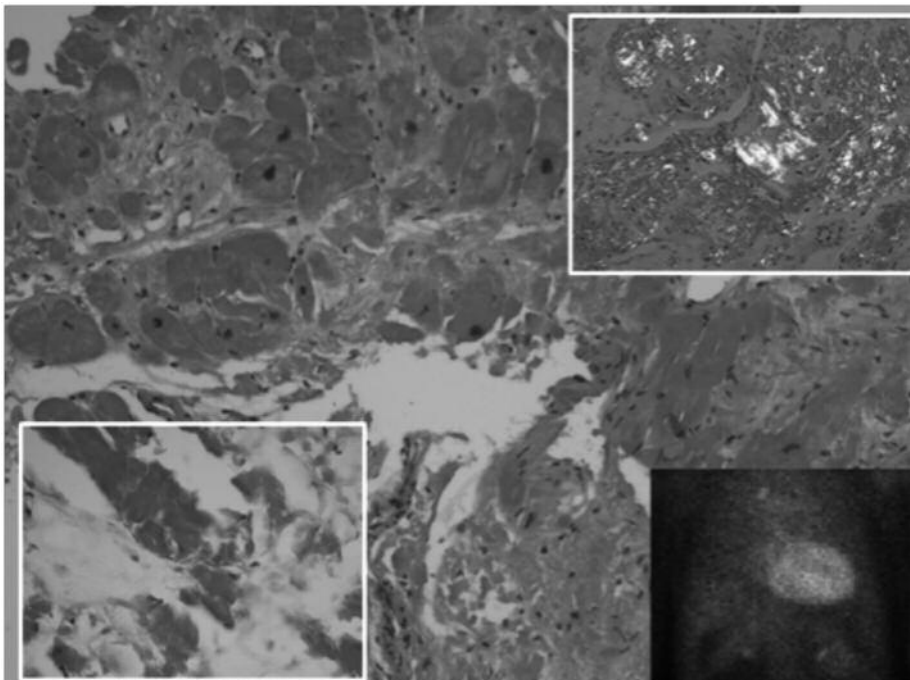


Fig.1. Aspetto istologico di miocardio con infiltrati amiloidotici (Archivio Anatomia Patologica, Università di Trieste, cortesia Prof.ssa Bussani).

Nel riquadro in basso a destra: ipercaptazione miocardica del tracciante osseo alla scintigrafia di un paziente con cardiomiopatia amiloidotica da transtiretina wild-type.

e genetico sta cambiando sensibilmente le strategie terapeutiche e la prognosi di una malattia ad elevata mortalità, specialmente in presenza di coinvolgimento cardiaco. Queste novità in campo diagnostico e terapeutico hanno recentemente acceso un vivo interesse nei confronti di questa condizione.

La prognosi infausta identifica nella diagnosi precoce l'elemento chiave per un tempestivo inizio di terapie specifiche in grado di rallentare la progressione o, laddove possibile, modificare la storia naturale della patologia. Allo stato dell'arte questo resta un punto critico largamente disatteso, poiché il tempo medio dall'esordio clinico alla diagnosi è di due anni nella forma AL. Dati simili emergono per l'ATTR, generalmente diagnosticata entro sei mesi in meno della metà dei pazienti affetti³.

La metamorfosi epidemiologica dell'amiloidosi cardiaca

La comunità scientifica internazionale sta vivendo una fase di estrema dinamicità ed evoluzione nel campo epidemiologico della AC, soprattutto alla luce delle nuove strategie diagnostiche offerte da metodiche non invasive come la scintigrafia miocardica. La possibilità di raggiungere la diagnosi di AC da forma TTR attraverso metodiche di imaging nucleare in alcuni pazienti ben selezionati, senza quindi necessità di conferma istologica, costituisce una grande rivoluzione in campo clinico-assistenziale e sta contribuendo a riscrivere l'epidemiologia di una malattia per lungo tempo dimenticata. La forma AL è stata finora considerata la prima causa di AC, con una prevalenza di 8-12 casi per milione di persone, ma sempre più report della letteratura corrente sottolineano una diffusa ed allarmante sottostima della ATTR. In ampie casistiche autoptiche la presenza di depositi intramiocardici di TTR è stata documentata in più del 25% di soggetti ultraottantenni e in circa il 32% dei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata di età >75 anni (vs 8% di età <75 anni)⁴. Valvulopatie di comune riscontro nella pratica clinica possono nascondere amiloidosi misconosciute, come osservato in casistiche autoptiche di pazienti con stenosi aortica severa sottoposti a TAVI (coinvolgimento miocardico e valvolare, da lieve a severo, nel 33% dei casi)⁵ e di pazienti con stenosi aortica severa calcifica sottoposti a sostituzione valvolare aortica tradizionale, valutati con scintigrafia miocardica (ATTR nel 16% dei casi)⁶. Attualmente si stima che circa il 5% delle cardiomiopatie ipertrofiche sottenda in realtà un'amiloidosi misconosciuta⁷. Gli studi epidemiologici correnti, inoltre, sono gravati da un bias rilevante: la mortalità è infatti più elevata in prossimità dei centri di riferimento e più bassa nelle regioni a maggior densità di popolazione afro-americana⁸ dove si sa che la malattia è invece più frequente perché causata spesso da mutazioni genetiche (la mutazione Val122Ile interessa quasi esclusivamente popolazioni afro-caraibiche con una prevalenza del 3-4%)². Per tali motivi, è ritenuto da molti esperti che la ATTR diverrà probabilmente la forma più frequente di AC nel mondo nei prossimi anni².

Il sospetto clinico: la base di una diagnosi precoce

L'eterogeneità di presentazione clinica, principale responsabile dell'elevata difficoltà diagnostica, consegue alla capacità dell'amiloide di depositarsi

virtualmente in qualunque tessuto, senza una chiara correlazione tra il sito di deposito ed il precursore specifico. Sebbene determinante per la prognosi dei malati, il coinvolgimento cardiaco si iscrive in un quadro di malattia diffusa ad impronta multiorgano (cuore, reni, fegato, tratto gastrointestinale, polmoni, tessuti molli) con una clinica ricca di reperti obiettivi extracardiaci, specialmente nelle fasi iniziali della storia naturale, che portano i pazienti all'attenzione di diversi specialisti non cardiologi, chiamati a confermare il sospetto clinico e ad attivare l'iter diagnostico multidisciplinare, anche a livello cardiaco.

Tra tutti, una menzione particolare merita la sindrome del tunnel carpale, specialmente se bilaterale. Questa, in soggetti di sesso maschile, è altamente suggestiva di ATTR (fino al 50% dei soggetti) e negli studi sembra precedere il coinvolgimento cardiaco di 5-7 anni⁹. La fragilità capillare, l'alterazione della cascata coagulativa da disfunzione epatica, la neuropatia autonoma, le linfoadenopatie e la disfunzione renale progressiva possono essere variabilmente presenti e costituiscono il fenotipo di presentazione clinica dei malati.

Sebbene non esistano segni e sintomi patognomonici e specifici per sottotipo, la forma AL è caratterizzata da infiltrazione dei tessuti molli (es. macroglossia) e coinvolgimento renale pressoché costante, mentre la forma ATTR determina manifestazioni più subdole, come neuropatie periferiche e alterazioni del sistema nervoso con evoluzione neurodegenerativa, talvolta a carattere familiare⁹. Le principali manifestazioni cliniche che possono orientare il sospetto diagnostico sono riportate in tab. I.

Tabella I - Manifestazioni cliniche delle amiloidosi ATTR e AL.

	ATTR	AL
Scompenso cardiaco	+	+
Coronaropatia (frequentemente microvascolare)	+	++
Fibrillazione/Flutter atriale	+	+
Ispessimento valvolare	++	+
Versamento pericardico	+	+
GLS ridotto (con apical sparing)	+	+
Bassi voltaggi QRS	+	++
BAV	+	+
Fragilità capillare	+	+
Alterazioni coagulative (disfunzione epatica)	+	+
Epatomegalia	++	++
Splenomegalia	+	+
Macroglossia	+	++
Porpora periorbitaria	-	++
Disfonia	+	+
Danno renale	+	++
Linfoadenomegalie	-	++
Dolori ossei	-	++
Deficit immunitario	-	++
Incontinenza urinaria	+	+
Disturbi dell'alvo	+	+
Neuropatia sensitiva	++ (ATTRm)	+
Neuropatia motoria	+	+
Sindrome del tunnel carpale	++	+

Legenda: AL = immunoglobulin light chain; ATTR(m) = Amyloid Transthyretin (mutata); GLS = Global Longitudinal Strain; BAV = Blocchi AtrioVentricolari.

Amiloidosi cardiaca: necessità di un iter diagnostico integrato

Il cuore può essere interessato a livello di miocardio, coronarie (più frequentemente nell'amiloidosi AL, in forma non ostruttiva, ma nei casi di ostruzione microvascolare può comportare episodi di angina a coronarie epicardiche sane), endocardio (soprattutto atriale, con pattern "patchy" o diffuso, aumentando l'incidenza di fibrillazione e flutter atriale), valvole (causando insufficienza o stenosi valvolare), epicardio e pericardio parietale (versamento pericardico). Per motivi ancora ignoti, il deposito procede dai segmenti basali del ventricolo fino alle regioni apicali secondo uno schema costante, incrementando il volume totale del muscolo cardiaco fino ad un quadro di ipertrofia ventricolare conclamata a pattern concentrico o prevalentemente settale. Sede di deposito preferenziale è il setto interventricolare posterobasale che, mimando l'aspetto ecocardiografico della cardiomiopatia ipertrofica, introduce un elemento di complessità ulteriore nella già ardua diagnosi differenziale. Con la progressione della malattia il deposito diviene più diffuso, fino al coinvolgimento dell'apice cardiaco⁵. Segni e sintomi legati al coinvolgimento cardiaco, seppur indicatori di uno stadio spesso avanzato di malattia, possono rappresentare la manifestazione clinica d'esordio: la presentazione più frequente è lo scompenso cardiaco in presenza di ventricoli ipertrofici non dilatati (almeno in fase iniziale), con disfunzione diastolica di vario grado e segni di congestione venosa sistemica (turgore giugulare, epatomegalia ed edemi declivi bilaterali). Altri sintomi comprendono: palpitazioni sostenute da aritmie ipercinetiche (es. flutter o fibrillazione atriale), dolore toracico da interessamento del microcircolo coronarico, anche con caratteristiche tipiche per angina, e sincopi ricorrenti da ipotensione ortostatica per disautonomia o infiltrazione del nodo del seno. Come in molti campi della medicina, la diagnosi di AC è un processo fine e strutturato secondo l'esito di esami di primo e secondo livello, come elettrocardiogramma, esami di laboratorio ed ecocardiografia, analizzati in un contesto clinico suggestivo. La tabella II contiene alcuni elementi di forte sospetto clinico da cui deve iniziare un iter diagnostico mirato a confermare la presenza di amiloidosi cardiaca.

La lettura critica dell'elettrocardiogramma è spesso largamente sottovalutata, ma riveste un ruolo di rilievo nella diagnosi di AC. I cardiomiociti a contatto con l'amiloide sono progressivamente defunzionalizzati sia meccanicamente che elettricamente: espressione di questo isolamento elettrico sono i bassi voltaggi periferici e precordiali, più frequenti nel sottotipo AL rispetto all'ATTR (60% vs 20%)¹⁰. Il contrasto con l'ipertrofia dei ventricoli in ecocardiografia costituisce l'elemento di sospetto più significativo per la patologia¹¹.

Alterazioni comunemente rilevabili sono il pattern "pseudo-infartuale" (70% dei casi) caratterizzato da scarsa progressione dell'onda R o da complessi QS¹⁰, blocchi atrio-ventricolari (generalmente di I grado), ritardi di conduzione intraventricolare aspecifici, tachicardie sopraventricolari (fibrillazione o flutter atriale) ed aritmie ventricolari complesse (< 25% dei casi). Analogamente ai bassi voltaggi, l'associazione di blocchi atrio-ventricolari in ventricoli ipertrofici deve porre il sospetto di AC².

Dal punto di vista laboratoristico, la conferma di AC nella forma AL passa attraverso la ricerca della componente monoclonale, nel siero e nelle urine, e l'identificazione del clone plasmacellulare produttore di catene leggere. Gli

Tabella II - “Red Flags” nell’AC.

-
- La diagnosi di AC deve sempre partire da un elevato grado di sospetto clinico.
 - Nei pazienti con scompenso cardiaco a funzione sistolica conservata ed ipertrofia delle pareti bisogna considerare la diagnosi di AC.
 - Pazienti con sospetta HCM vanno sempre valutati criticamente per ricercare elementi clinico-strumentali che possano indirizzare verso una cardiopatia da accumulo (VP, BAV, etc.).
 - Pazienti anziani con IVS in assenza di ipertensione o stenosi valvolare aortica vanno considerati per AC.
 - Bassi voltaggi del QRS all’ECG in presenza di IVS sono sospetti per AC.
 - AC da TTR e MGUS possono coesistere: un’AC in presenza di gammopatia monoclonale non è necessariamente AL.
 - Il GLS nell’AC è spesso notevolmente ridotto (tipicamente con risparmio apicale), anche in presenza di una FEVS normale.
 - Alla risonanza magnetica sia le anomalie di segnale in T1 e l’edema extracellulare in pazienti con IVS sono molto suggestivi di AC. La distribuzione del LGE è eterogenea e la distribuzione subendocardica non è l’unico pattern possibile.
 - L’anamnesi di sindrome del tunnel carpale bilaterale in un uomo con IVS è molto suggestiva di AC ATTRwt.
-

Legenda: AC = Amiloidosi Cardiaca; AL = Immunoglobulin Light chain; ATTR = Amyloid TransThyRetin; ATTRwt = wild-type Amyloid TransThyRetin; BAV = Blocchi AtrioVentricolari; FEVS = Frazione di Eiezione del Ventricolo Sinistro; GLS = Global Longitudinal Strain; HCM = Cardiomiopatia Iperτροφica; IVS = Iperτροφia Ventricolare Sinistra; LGE = Late Gadolinium Enhancement; MGUS = Gammopatia Monoclonale di Incerto Significato; VP = Versamento Pericardico.

esami di primo livello - elettroforesi siero-proteica, beta2 microglobulina e indici di funzione renale - sono negativi nel 30-40% dei pazienti: in tal caso l’immunofissazione sierica e urinaria in combinazione con il dosaggio delle catene leggere libere plasmatiche consentono di rilevare l’attività del clone mi-dollare con una sensibilità prossima al 99%². L’alterazione del normale rapporto kappa-lambda (valori normali tra 0.26 e 1.65) riflette la produzione sbilanciata di una specifica catena leggera¹², spesso ipofunzionale. Tuttavia, un rapporto alterato non è un parametro sufficiente per la diagnosi, potendo riscontrarsi nel 5% della popolazione >65 anni come MGUS¹³, e può talvolta coesistere con una AC da forma TTR. Questi pazienti possono ricevere una diagnosi erronea di forma AL (fino al 10% dei casi)¹².

La tossicità diretta delle proteine preamiloidi sui cardiomiociti comporta livelli sierici di BNP e NT-proBNP particolarmente elevati e “out of proportion” rispetto al grado di scompenso emodinamico dei pazienti e un rilascio troponinico “a plateau”. Non esiste invece un test di laboratorio di primo livello accurato per identificare la forma ATTR ed il dosaggio della transtiretina circolante non è affidabile per la diagnosi².

In conseguenza dell’elevata accessibilità ad esami strumentali, propria dell’attuale era di medicina “fast and high-tech”, l’ecocardiografia sembra essere una risposta rapida e concreta ai quesiti clinici, ma il suo valore diagnostico è proporzionale alla lettura critica dei reperti. Infatti, non esistono criteri ecocardiografici patognomonici di AC. Le alterazioni sono molto suggestive nella malattia avanzata, ma possono essere sfumate negli stadi iniziali, soprattutto in presenza di normali parametri di funzione sistolica. L’ispessimento diffuso del muscolo cardiaco, ad impronta biventricolare, generalmente simmetrico e con trama ad alterata ecogenicità a tipo “granular sparkling”, caratterizza

il quadro ecocardiografico del cuore amiloidotico e costituisce un elemento di elevato sospetto (fig. 2). La forma TTR presenta spessori parietali più aumentati rispetto alla forma AL¹⁴, ma questo criterio non aiuta a differenziare morfologicamente i due sottotipi. Questa “falsa ipertrofia” da infiltrazione amiloidotica può avere in rari casi espressione prevalentemente settale, mimando la cardiopatia ipertensiva o ipertrofica¹³. La disfunzione diastolica è solitamente l’alterazione più precocemente rilevabile in ecocardiografia e coinvolge entrambi i ventricoli, ha un carattere di progressione spiccato dall’alterato rilasciamento ventricolare alla disfunzione restrittiva di alto grado nelle fasi avanzate di malattia (21-88% dei casi di AC)¹⁵. L’incremento delle pressioni di riempimento in un ventricolo destro con disfunzione diastolica comporta inoltre alterazioni del flusso ematico nel sistema venoso cavale e sovraepatico.

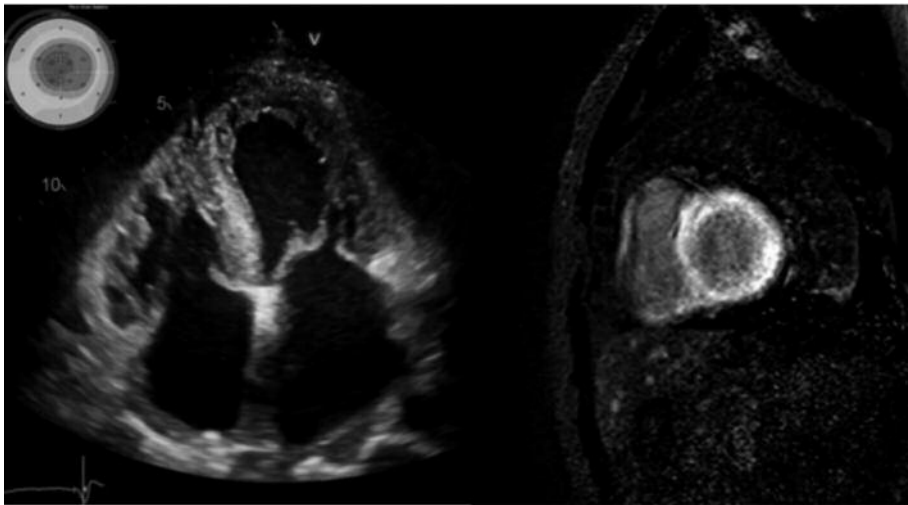


Fig. 2. A sinistra: ecocardiogramma di un paziente affetto da cardiomiopatia amiloidotica AL, proiezione apicale quattro camere. Nel riquadro in alto a sinistra rappresentazione “bull’s eye” del longitudinal strain con il tipico aspetto “apical sparing”. A destra: RM cardiaca di un paziente con cardiomiopatia amiloidotica da transtiretina (sequenza post contrastografica, sezione asse corto basale) con il tipico aspetto di diffuso late gadolinium enhancement subendocardico.

Un segno precoce di coinvolgimento cardiaco è rappresentato dalla riduzione delle velocità miocardiche distrettuali rilevata con lo studio Doppler Tissutale in pazienti con frazione di eiezione conservata e l’aumento del rapporto E/E’, già in fase precoce, può orientare nella difficile diagnostica differenziale con la pericardite costrittiva.

Recenti innovazioni nel campo dell’imaging di deformazione miocardica hanno reso concreta la possibilità di misurare la performance e la meccanica di contrazione ventricolare con l’analisi di strain. Nello specifico, lo strain longitudinale ha delle variazioni distrettuali, essendo più compromesso nei segmenti basali rispetto alle altre regioni ventricolari. Procedendo dai segmenti basali agli apicali, l’analisi di deformazione cardiaca rileva un “gradiente di strain” caratte-

ristico di questa patologia che riflette in termini funzionali l'osservazione bidimensionale della normale cinetica apicale ("apical sparing", fig. 2) ¹⁶.

Il versamento pericardico lieve (fino al 50% dei casi) è un riscontro frequente, secondario all'infiltrazione di amiloide, che interessa anche le valvole atrioventricolari (spesso insufficienti) ed il setto interatriale ¹⁵. Caratteristica è inoltre la dilatazione biatriale, con possibile presenza di trombosi endocavitaria anche in ritmo sinusale come conseguenza di una contrazione atriale poco efficace.

In pazienti selezionati e con funzione renale non gravemente compromessa, la Risonanza Magnetica Cardiaca (RMC) rappresenta un esame altamente informativo per il clinico in sede di diagnosi differenziale, laddove sia identificabile una componente monoclonale in assenza di elementi chiari di coinvolgimento cardiaco alle indagini di primo livello. Pur non essendoci un quadro patognomonico in RMC, secondo molti esperti un enhancement tardivo del gadolinio subendocardico diffuso è altamente suggestivo di AC ² (fig. 2). La valutazione multiparametrica di volume extracellulare, impregnazione tardiva del gadolinio e T1 Mapping consente di stimare il burden amiloidotico, la quota di edema cardiaco e gli adattamenti dei cardiomiociti, rappresentando un utile strumento nel follow-up dei pazienti ².

La conferma del sospetto: la scintigrafia miocardica con tracciante osseo

Nonostante il gold standard diagnostico dell'amiloidosi sia da sempre l'esame istologico da biopsia endomiocardica o extracardiaca (ombelicale, rettale o delle ghiandole salivari), metodiche di medicina nucleare hanno progressivamente messo in discussione questo paradigma. È noto da decenni, infatti, che i traccianti ossei abbiano una spiccata affinità per i depositi miocardici di transtiretina e, in misura minore, per i depositi di catene leggere delle immunoglobuline o altre forme di amiloide (fig. 1, riquadro in basso a destra), e studi di validazione nei confronti dell'esame istologico hanno inequivocabilmente dimostrato elevate sensibilità e specificità diagnostiche della scintigrafia per la cardiomiopatia amiloidotica da TTR ². La combinazione di questo esame con la ricerca di componente monoclonale sierica (come discusso in precedenza) permette, nel paziente con elevato sospetto clinico e imaging di primo livello compatibile, di confermare o escludere con elevatissima accuratezza diagnostica una cardiomiopatia amiloidotica da TTR o AL, ridimensionando di molto il ruolo della biopsia, che su questa base si riserva ai pochi casi dubbi. Su queste basi, in letteratura sono stati proposti alcuni modelli di flow-chart diagnostica ².

Prospettive terapeutiche

Nei confronti dell'amiloidosi, specialmente nella forma ATTR, finoraorfana di terapie in grado di impattare sulla prognosi, vi è attualmente grande fervore per lo sviluppo di nuovi farmaci: molecole in grado di stabilizzare la transtiretina per prevenire la perdita della struttura tetrameric (passaggio chiave della amiloidogenesi), siRNA e oligonucleotidi che silenziano la produzione epatica della proteina, molecole in grado di degradare e rimuovere deposi-

ti già formati. Tra questi farmaci il tafamidis, appartenente alla categoria degli stabilizzanti della TTR, è supportato da recenti solidi dati di efficacia in termini di mortalità ed ospedalizzazioni in trial di fase terza¹⁷. Questi dati sottolineano in maniera definitiva la necessità di una diagnosi precoce dell'amiloidosi cardiaca, data la possibilità nei prossimi anni, di poterne cambiare la storia naturale.

Conclusioni

L'AC è una malattia eterogenea e spesso misconosciuta, in grado di mimare diverse condizioni patologiche. Nonostante le nuove scoperte in campo farmacologico, una diagnosi tardiva incide sensibilmente sulla prognosi dei pazienti e sulla possibilità di intraprendere terapie disease-modifying (es. trapianto di fegato in ATTR o trapianto di midollo in AL) capaci di guarire o rallentare la progressione della malattia. Conoscere il complesso quadro di segni e sintomi correlati all'amiloidosi consente di accendere il sospetto clinico e, di conseguenza, di avviare il congruo iter diagnostico e terapeutico.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Merlini G, Bellotti V.* Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med.* United States; 2003 Aug; 349(6):583-96
- 2) *Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C.* Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation* 2017 Apr; 135(14):1357-77
- 3) *Lousada I, Comenzo RL, Landau H, Guthrie S, Merlini G.* Light Chain Amyloidosis: Patient Experience Survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Adv Ther* 2015 Oct; 32(10):920-8
- 4) *Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD et al.* Left Ventricular Amyloid Deposition in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *JACC Hear Fail* 2014 Apr; 2(2):113-22
- 5) *Maleszewski JJ.* Cardiac amyloidosis: pathology, nomenclature, and typing. *Cardiovasc Pathol* 2015 Nov; 24(6):343-50
- 6) *Castañó A, Narotsky DL, Hamid N et al.* Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017 Oct; 38(38):2879-87
- 7) *Damy T, Costes B, Hagège AA et al.* Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J* 2016 Jun; 37(23):1826-34
- 8) *Alexander KM, Orav J, Singh A et al.* Geographic Disparities in Reported US Amyloidosis Mortality From 1979 to 2015. *JAMA Cardiol* 2018 Jul; 3:865-870
- 9) *Falk RH.* Diagnosis and Management of the Cardiac Amyloidoses. *Circulation* 2005 Sep; 112(13):2047-60
- 10) *Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, Maurer MS.* Prevalence and Prognostic Significance of Low QRS Voltage Among the Three Main Types of Cardiac Amyloidosis. *Am J Cardiol* 2014 Oct; 114(7):1089-93
- 11) *Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I et al.* Left Ventricular Structure and Function in Transthyretin-Related Versus Light-Chain Cardiac Amyloidosis. *Circulation* 2014 May; 129(18):1840-9

- 12) *Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA et al.* Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet* 2010 May; 375(9727):1721-8
- 13) *Finocchiaro G, Pinamonti B, Merlo M et al.* Focus on cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Med* 2013 Apr; 14(4):281-8
- 14) *Dungu JN, Valencia O, Pinney JH et al.* CMR-based differentiation of AL and ATTR cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014 Feb; 7(2):133-42
- 15) *Klein AL, Hatle LK, Burstow DJ et al.* Doppler characterization of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1989 Apr; 13(5):1017-26
- 16) *Ternacle J, Bodez D, Guellich A et al.* Causes and Consequences of Longitudinal LV Dysfunction Assessed by 2D Strain Echocardiography in Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016 Feb; 9(2):126-38
- 17) *Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B et al.* Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018 Sep; 379(11):1007-16