

## O Que Há de Novo na Amiloidose Cardíaca?

### What's New in Cardiac Amyloidosis?

Priscila Cestari Quagliato, Elry M. Vieira Segundo Neto, Jorge Eduardo Assef, Rodrigo B. de Mattos Barretto, Edilaide de Barros Correia, Felício Savioli Neto, Hui Tzu Lin-Wang, Mario Hiroyuki Hirata, Paola Emanuela Poggio Smanio

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP - Brasil

### Resumo

A amiloidose caracteriza-se pela deposição localizada ou sistêmica de proteínas com estrutura terciária instável, que se agregam e formam as fibrilas amiloidóticas. A amiloidose cardíaca é uma condição frequentemente subdiagnosticada e causa importante de insuficiência cardíaca. Existem mais de 30 tipos de proteínas amiloides conhecidas, mas somente cinco frequentemente infiltram o coração, causando a amiloidose cardíaca. São elas: imunoglobulina de cadeia leve, imunoglobulina de cadeia pesada, transtirretina, amiloide sérica A e apolipoproteína AI, sendo em sua maioria nas formas de imunoglobulina de cadeia leve ou transtirretina. De acordo com o tipo de proteína fibrilar depositado, a amiloidose cardíaca possui diferentes cursos clínicos, prognóstico e formas distintas de tratamento. Nesta revisão abordamos novas técnicas, que possibilitam o diagnóstico desta entidade, principalmente em situações de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e cardiopatias restritivas. O diagnóstico precoce é fundamental na definição da melhor abordagem terapêutica e no prognóstico desses pacientes.

### Introdução

A amiloidose caracteriza-se pela deposição localizada ou sistêmica de proteínas com estrutura terciária instável, que se agregam e formam as fibrilas amiloidóticas. Estas fibrilas são insolúveis e notavelmente resistentes à proteólise, sendo capazes de se depositarem no coração, nos rins, no fígado, no trato gastrointestinal, nos pulmões e nas partes moles. Estes depósitos de proteína fibrilar resultam em disfunção do órgão ou tecido afetado.<sup>1</sup>

A Amiloidose Cardíaca (AC) é uma cardiopatia frequentemente subdiagnosticada e uma causa importante de insuficiência cardíaca. Existem mais de 30 tipos de proteínas amiloides conhecidas, mas somente cinco frequentemente infiltram o coração, causando cardiopatia. São elas: Imunoglobulina de Cadeia Leve (AL), imunoglobulina de cadeia pesada, Transtirretina (TTR), amiloide sérica A e apolipoproteína AI.

### Palavras-chave

Amiloidose/fisiopatologia; Insuficiência Cardíaca; Amilóide; Ecocardiografia Doppler; Amiloidose de Cadeia Leve de Imunoglobulina; Tratamento Farmacológico.

Correspondência: Priscila Cestari Quagliato •

Av. Dr. Dante Pazzanese, 500. CEP 05410-000, Vila Mariana, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: cestari.fpriscila@gmail.com

DOI: 10.5935/2318-8219.20180029

As formas AL e TTR são as mais comuns e possuem diferentes cursos clínicos, prognóstico e formas distintas de tratamento.<sup>1</sup> Na forma AL, as fibrilas são compostas por imunoglobulinas de cadeia leve produzidas por população de clones das células plasmáticas, localizada na medula óssea. Assim, seu tratamento é baseado em quimioterápicos que tenham como alvo a célula plasmática. Na forma TTR, os depósitos são formados por monômeros ou dímeros anômalos da proteína tetramérica de produção hepática TTR, cuja origem pode ser relacionada a mutações genéticas de origem familiar (TTRmutada ou TTRm) ou a forma Selvagem/Senil (TTRs). Mais de cem mutações conhecidas são relacionadas à TTRm, relacionadas à herança autossômica dominante, que podem acometer indivíduos de qualquer idade, predominante homens de mais idade.<sup>2</sup>

### Amiloidose cardíaca forma AL

A AC relacionada a depósitos de AL é responsável por cerca de 70% dos casos.<sup>3</sup> É causada por clones de células plasmáticas que infiltram a medula óssea em menos de 10% da celularidade total, o que a diferencia do mieloma múltiplo. Apesar do pequeno tamanho, os clones podem iniciar danos devastadores em múltiplos órgãos por meio do depósito de proteínas de cadeia leve. Todos os órgãos podem ser acometidos, com exceção do sistema nervoso central.<sup>3</sup>

A observação de que pacientes submetidos à quimioterapia apresentavam importante recuperação clínica a despeito da ausência de redução dos depósitos amiloides sugere que o dano miocárdico não está direta e exclusivamente relacionado ao depósito das proteínas fibrilares em si, mas provavelmente à exposição às proteínas de cadeia leve circulantes.<sup>4</sup>

### Amiloidose cardíaca na forma TTR

A proteína TTR é composta por 127 aminoácidos, produzida pelo fígado e circula na forma de um homotetrâmero, agindo como transportador para tiroxina e como proteína de ligação do retinol. No entanto, a desestabilização da proteína TTR promove a dissociação em monômeros, que adquirem a forma fibrilar e se depositam nos tecidos.<sup>4</sup>

A AC TTR pode ser adquirida ou associada à TTRs (anteriormente conhecida como “amiloidose sistêmica senil”), ou hereditária, associada a variantes no gene da TTR, chamada de TTR mutante. A TTRm está relacionada a mais de cem mutações gênicas. O alelo mais comum nos Estados Unidos, causado por uma substituição de valina por isoleucina na posição 122 (Val122Ile), é encontrado em 3,4% dos afro-americanos.<sup>5-8</sup> A frequência de Val122Ile em populações com insuficiência cardíaca permanece em grande parte desconhecida. No estudo BEST (BEST-Blocker Evaluation of Survival Trial), em que a AC foi um critério de

exclusão, a prevalência de Val122Ile foi tão alta quanto 10% entre os afro-americanos com mais de 60 anos de idade com insuficiência cardíaca classes III-IV e uma Fração de Ejeção (FE) de 35% ou menos. Em outro estudo de caso-controle com portadores Val122Ile assintomáticos, este alelo parece conferir risco significativo para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Uma vez sintomáticos, os portadores de Val122Ile com insuficiência cardíaca têm um pior prognóstico, com sobrevida mediana de pouco mais de 2 anos. Em conjunto, entre afro-americanos que apresentam insuficiência cardíaca e FE preservada, a mutação TTR Val122Ile pode ser uma causa subdiagnosticada.<sup>5</sup>

Um estudo retrospectivo identificou as mutações mais frequentes em portadores de polineuropatia amiloidótica, relacionada à TTRm. Dos 448 pacientes testados, sendo 128 de origem brasileira, 90,6% eram portadores da mutação TTRVal30Met,<sup>9</sup> mais frequente em descendentes de portugueses, e 4,7% possuíam mutações Aps38Tyr; TTR Ile107Val; TTR Val71Ala e TTR Val122Ile.<sup>10</sup>

### Epidemiologia

A amiloidose da forma AL é uma condição rara com prevalência estimada de 8 a 12 por milhão, com cerca de 3.000 novos casos diagnosticados por ano nos Estados Unidos, sendo 30 a 50% associados a acometimento miocárdico, e de 10 a 15% em associação ao mieloma múltiplo.<sup>11-15</sup> A prevalência da AC da forma TTR é incerta. Esses casos são subdiagnosticados, pois condições antes atribuídas ao envelhecimento normal, provavelmente sejam decorrentes de depósito amiloide cardíaco, levando à insuficiência cardíaca com FE preservada, estenose aórtica e fibrilação atrial do idoso.<sup>5</sup> Dentre portadores de insuficiência cardíaca com FE preservada, dados de autópsia revelam depósitos de amiloide em 32% quando a idade ultrapassa 75 anos e somente em 8% nos mais jovens.<sup>15,16</sup>

### Manifestações clínicas

As principais manifestações clínicas estão relacionadas aos órgãos infiltrados. A AC é o protótipo da miocardiopatia infiltrativa. Cerca de 80% dos pacientes têm a manifestação cardíaca representada pela insuficiência cardíaca com FE preservada. Algumas manifestações clínicas são o alerta para a pesquisa de amiloidose (*red flags*): presença de insuficiência cardíaca associada ao aumento da espessura miocárdica, principalmente quando não há dilatação das cavidades esquerdas e/ou queda da FE; derrame pericárdico, bloqueio atrioventricular, aumento da espessura do septo interventricular e/ou valvular, alterações de deformidade com preservação apical ao ecocardiograma; história de síndrome do túnel do carpo bilateral (especialmente em homens), ruptura traumática do tendão do bíceps, dor neuropática sem explicação, hipotensão ortostática e diagnóstico de hipertrofia ventricular sem causa aparente.<sup>1</sup>

### Diagnóstico

O eletrocardiograma geralmente apresenta complexos QRS de baixa voltagem. Entretanto, esta alteração apresenta

uma prevalência que varia de 60% na forma AL a 20% na TTR.<sup>17,18</sup> A “marca registrada” da AC é a desproporção entre a hipertrofia ventricular e a voltagem do QRS.<sup>18</sup>

O ecodopplercardiograma é uma importante ferramenta diagnóstica. Os achados mais frequentes pela técnica convencional são aumento simétrico da espessura ventricular, cavidades de dimensões preservadas, aumento do átrio esquerdo com FE preservada e aumento das pressões pulmonares. A FE está preservada até os estágios finais da doença. O derrame pericárdico pode estar presente em até 50% dos casos, e cerca de 80% apresenta sinais de disfunção diastólica quando o Doppler é utilizado. A técnica *speckle tracking* acrescenta sensibilidade ao diagnóstico, uma vez que tanto o *strain* longitudinal (SL) quanto o radial (SR) estão alterados na AC. Quarta et al.<sup>19</sup> demonstraram correlação inversa entre SL global e FE do Ventrículo Esquerdo (FEVE), com  $r = -0,55$  e  $p < 0,001$ ; correlação positiva entre SL global e espessura média da parede do VE ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,001$ ); e fraca correlação inversa entre tempo de desaceleração global SL e a onda E ( $r = -0,39$ ;  $p < 0,001$ ). A AC TTRm mostrou a correlação mais forte entre o SL global e a FEVE ( $r = -0,61$ ;  $p < 0,001$ ) e média de espessura da parede do VE ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,001$ ), enquanto que a AC TTR esteve mais associada à correlação entre SL e onda E – tempo de desaceleração ( $r = -0,43$ ;  $p = 0,009$ ). Entre os pacientes com amiloidose AL, encontramos correlação direta fraca entre valores da cadeia leve *lambda* e relação E/A (ventricular precoce/ tardio taxa de velocidade de enchimento; *Spearman*  $p = 0,44$ ;  $p = 0,002$ ). Não foram encontradas correlações entre os valores da cadeia leve (*kappa* ou *lambda*) e da espessura da parede, FEVE ou RS/SL. Interessantemente, o SL apical não se altera na AC.<sup>19,20</sup>

A ressonância magnética utilizando a técnica de realce tardio com gadolínio é capaz de localizar os focos de acometimento e, ainda, quantificar o volume extracelular que pode refletir os depósitos amiloides. O realce tardio subendocárdico ou transmural difuso pode caracterizar a AC e predir mortalidade.<sup>22</sup> O acometimento pode não se restringir ao VE, com extensão ao ventrículo direito e átrios. Dzung et al.<sup>23</sup> criaram um escore de avaliação do realce tardio na AC capaz de diferenciar as formas AL e TTR: o QUALE SCORE. A AC forma TTR possui um realce tardio mais proeminente, predominantemente da forma transmural e com extensão ao ventrículo direito em comparação à forma AL, estando associada a maior índice de massa ventricular, maiores volumes e menor FEVE. Um gradiente aumentado entre a base e o ápex, comum na forma TTR correlacionou-se com os achados ecocardiográficos de *strain* reduzido na porção basal, tanto em suas formas longitudinal e como radial, associada à preservação apical (*apical sparing*).<sup>20</sup>

Diversos estudos demonstraram a capacidade da cintilografia com Tc99m 2,3-Dicarboxipropano-1,1-Difosfonado (DPD-Tc-99m), Tc99m Metilenodifosfonado (MDP-Tc99m) e Tc99m Pirofosfato (PYP-Tc99m) em discriminar o subtipo de amiloide, diferenciando as formas AL da TTR. Entretanto, o mecanismo fisiopatológico relacionado à afinidade de marcadores ósseos da cintilografia às fibrilas de amiloide não é conhecido.<sup>23,24</sup> Entre as décadas de 1970 e 1980, a observação de que a concentração destes traçadores na área

cardíaca estava relacionada à AC, posteriormente comprovada pela biópsia endomiocárdica, trouxe ao cenário desta patologia rara mais uma ferramenta diagnóstica não invasiva.<sup>23,24</sup> Uma das hipóteses para a ligação destes marcadores ósseos às fibrilas amiloides seria a maior quantidade de cálcio presente na proteína TTR em relação à AL.<sup>2</sup> Dos três marcadores, os dois com melhor desempenho são o DPD-Tc99m e o PYP-Tc99m. Como o DPD-Tc99m não está disponível no território nacional, o PYP-Tc99m será o foco desta discussão.

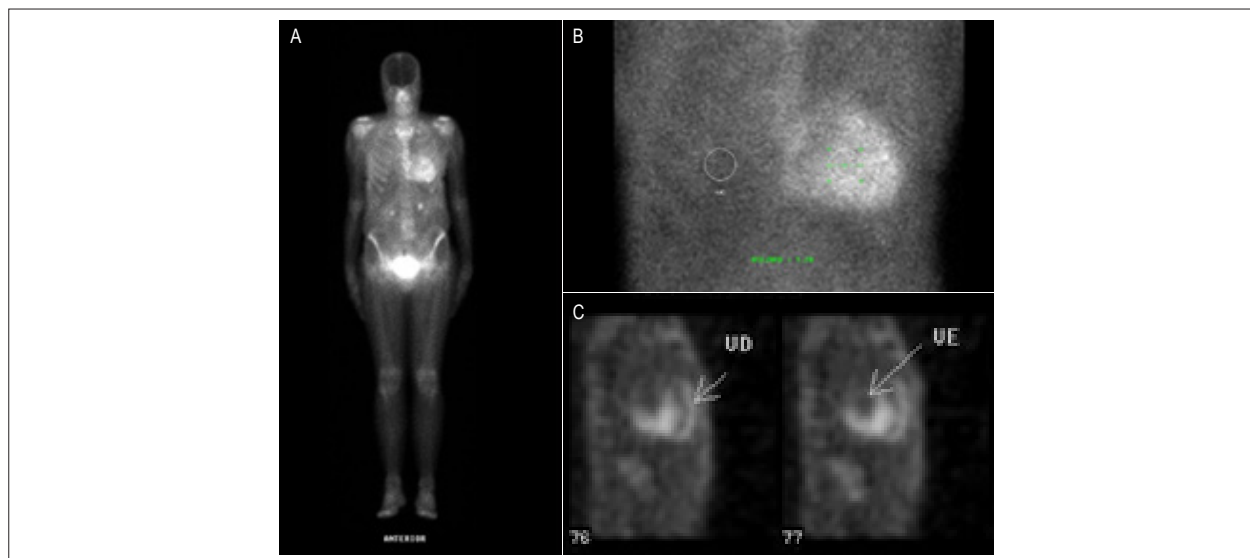
A técnica do exame é relativamente simples, sem nenhum tipo de preparo específico e de baixo custo. O marcador ósseo é injetado em veia periférica. Imagens do tórax são adquiridas com intervalo de 1 hora após. Nesta imagem desenham-se duas *Region of Interest* (ROIs), sendo uma delas sobre a área cardíaca e o outra, espelhada, localizada no hemitórax contralateral, no campo pulmonar. As contagens (ou seja, quantidade de material radioativo concentrado nestas áreas) são medidas nas duas ROIs, e uma relação entre a captação no hemitórax esquerdo e no hemitórax direito é calculada. Relações maiores que 1,5 possuem sensibilidade de 84,6% e especificidade de 94,5% para o diagnóstico de AC na forma TTR.<sup>2</sup> Três horas após a injeção, são adquiridas imagens de corpo inteiro nas projeções anterior e posterior, associadas à aquisição de imagens tomográficas (*Single-Photon Emission Computed Tomography* – SPECT) do tórax. As imagens SPECT são úteis para melhor localizar quais cavidades cardíacas estão infiltradas por proteína amiloide. A intensidade de concentração do PYP-Tc99m na área cardíaca correlaciona-se com o subtipo de amiloide. O grau de concentração é comparado à captação óssea do gradil costal, sendo grau 3 de maior intensidade que os arcos costais; grau 2, de igual a intensidade de concentração dos arcos; grau 1, com concentração inferior à dos arcos; e grau zero, sem concentração cardíaca significativa do traçador.

Concentrações intensas (graus 2 a 3, Figura 1) estão fortemente associadas à AC do tipo TTR, de tal forma que alguns autores sugerem o descarte da biópsia cardíaca nestas situações, uma vez que foram encontrados valores de sensibilidade de 90% e especificidade de 97% para o diagnóstico de AC na forma TTR.<sup>26</sup> Concentrações menos intensas (grau 1, Figura 2) ou ausentes sugerem a forma AL quando há suspeita clínica. Em ambas as situações é recomendada a complementação com a pesquisa laboratorial detalhada a seguir, para descartar e/ou confirmar a presença dos anticorpos de cadeia leve relacionados à AC forma AL.

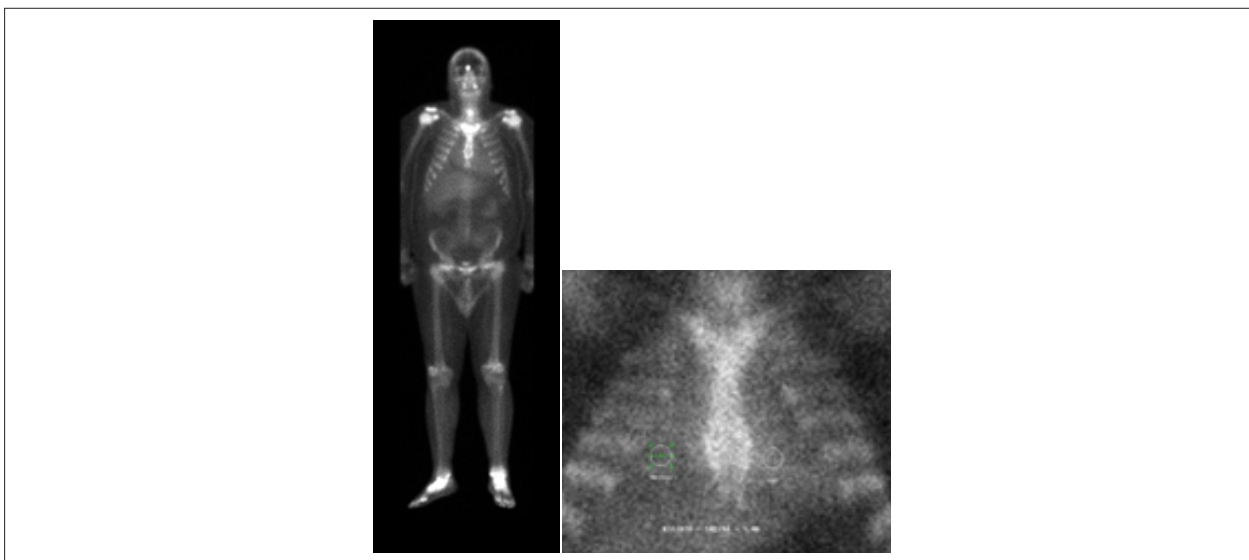
### Diagnóstico laboratorial e patológico

O diagnóstico laboratorial da forma AL inclui a pesquisa dos anticorpos de cadeia leve por eletroforese de proteínas no soro e na urina, uma vez que um porcentual da amiloidose AL está associado ao mieloma múltiplo. A imunofixação da urina e do sangue, e a quantificação da parte livre da cadeia leve do anticorpo (*freelite*) complementam a investigação laboratorial da forma AL. Valores anormais de *freelite* no soro não fecham o diagnóstico de AL, já que 5% da população com idade acima de 65 anos pode possuir gamopatia monoclonal de significado indeterminado. A relação  $\kappa/\lambda$  pode se alterar em portadores de insuficiência renal, uma vez que são filtradas pelo glomérulo, de forma que alguns autores sugerem um valor de normalidade diferente para pacientes renais crônicos, o que torna o diagnóstico mais desafiador nesta população.<sup>1</sup>

A dosagem da Porção N-Terminal do Pró-Hormônio do Peptídeo Natriurético do Tipo B (NT-proBNP) é um excelente marcador de disfunção da AC. A cadeia leve circulante exerce particularmente um efeito tóxico na proteína quinase que promove a expressão do NT-proBNP, de forma que seus valores são maiores na forma AL em comparação à TTRm e TTRs.<sup>1</sup>



**Figura 1** – Exemplo de cintilografia com PYP-Tc99m para pesquisa de amiloidose cardíaca, a qual foi fortemente positiva (grau 3), sugerindo a forma transtirretina (relação do grau de captação do pirofosfato-Tc99m entre hemitórax esquerdo e direito foi igual a 1,78). (A) Varredura de corpo inteiro com intensa captação cardíaca do radiofármaco. (B) Regiões de interesse, com círculos desenhados para medir o grau de captação. (C) Imagens tomográficas (SPECT) detalhando a concentração do traçador não somente no ventrículo esquerdo, mas também com acometimento do ventrículo direito, posteriormente confirmada pela presença de mutação na análise genética. Fonte: acervo pessoal do autor.



**Figura 2** – Exemplo de cintilografia com PYP-Tc99m para pesquisa de amiloidose cardíaca, a qual foi fracamente positiva (grau 1), indicando provável subtipo de amiloidose de cadeia leve (relação do grau de captação do pirofosfato-Tc99m entre hemitórax esquerdo/direito = 1,06), posteriormente confirmada pelos achados laboratoriais. Fonte: acervo pessoal do autor.

Diante destes dados laboratoriais, a sequência diagnóstica ideal, pde acordo com Maurer et al.,<sup>1</sup> seria o algoritmo descrito na Figura 3.

A biópsia endomiocárdica é o padrão-ouro para o diagnóstico da AC. Considerando a limitação das amostras retiradas do septo interventricular no ventrículo direito pela técnica de punção venosa central (em centro cirúrgico ou sala de hemodinâmica) e a complexidade de uma biópsia do VE, associada aos riscos inerentes ao procedimento como perfuração ventricular com tamponamento cardíaco, lesão do folheto valvar tricúspideo, arritmias ventriculares e/ou hematoma no sítio de punção, esta opção diagnóstica deve ser cuidadosamente selecionada e, por vezes, até dispensada.<sup>25</sup> A positividade da amostra no Vermelho do Congo fecha o diagnóstico de infiltração amiloide, mas não diferencia seus subtipos. A espectrometria de massa possui elevada sensibilidade e especificidade para diferenciar os subtipos de fibrilas amiloides, mas é uma técnica ainda pouco disponível. Assim, a importância dos métodos diagnósticos não invasivos ganha ainda mais valor.

O rastreamento familiar é fundamental, assim como o diagnóstico do caso índice. Nos casos hereditários, a orientação genética se faz necessária.

### Tratamento

Até há pouco tempo, a forma de amiloidose TTR não apresentava outra opção terapêutica que não o transplante coração/fígado, um procedimento de alta complexidade e morbimortalidade. Recentemente, por meio da percepção da estabilização da AC em pacientes portadores de neuropatia amiloidótica familiar – associada à TTRm, iniciou-se uma série de estudos investigando a ação dos estabilizadores de TTR no acometimento miocárdico. Alguns dados preliminares já mostram associação

independente de medicamentos estabilizadores de TTR como o tafamidis e o diflunisal, em pacientes com AC forma TTR com o resultado composto de sobrevivência e transplante cardíaco ortotópico.<sup>26</sup> Estudo multicêntrico prospectivo (ATTRACT)<sup>27</sup> testando a eficácia do tafamidis na AC forma TTR está em vias de ser publicado e deve trazer novas perspectivas a este grupo de pacientes.

A forma AL já possui terapêutica quimioterápica estabelecida e a decisão do esquema terapêutico dependente de fatores clínicos e genéticos associados. A translocação t(11;14) é observada em 50% dos pacientes e associada a uma pior resposta ao tratamento com bortezomibe e imunomoduladores, mesmo após a adição de ciclofosfamida. Nestes casos a opção por melfalan oral ou transplante autólogo deve ser cogitada. O ganho de 1q21 é menos frequente na AL do que no mieloma múltiplo, mas pode ser encontrado em até 20% dos casos. Esta mutação está associada a piores resultados com a terapia oral com melfalan e dexametasona sem a adição de bortezomibe.<sup>3</sup> Pelo menos três V $\lambda$  genes contribuem para a codificação da maioria das cadeias leves  $\lambda$ : IGLV2-14, IGLV6-57 e IGLV3-1. O gene LV1-44 está associado ao acometimento miocárdico, principal determinante de sobrevida.<sup>4</sup> Geralmente a forma AL tem seu tratamento orientado pelo hematologista.

### Conclusão

A amiloidose cardíaca deve ser pesquisada pelo cardiologista, sempre quando estiver diante de achados de restrição, aumento de espessura ventricular e/ou insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. A existência de métodos diagnósticos menos invasivos corrobora para o diagnóstico precoce e melhora do prognóstico desses pacientes.

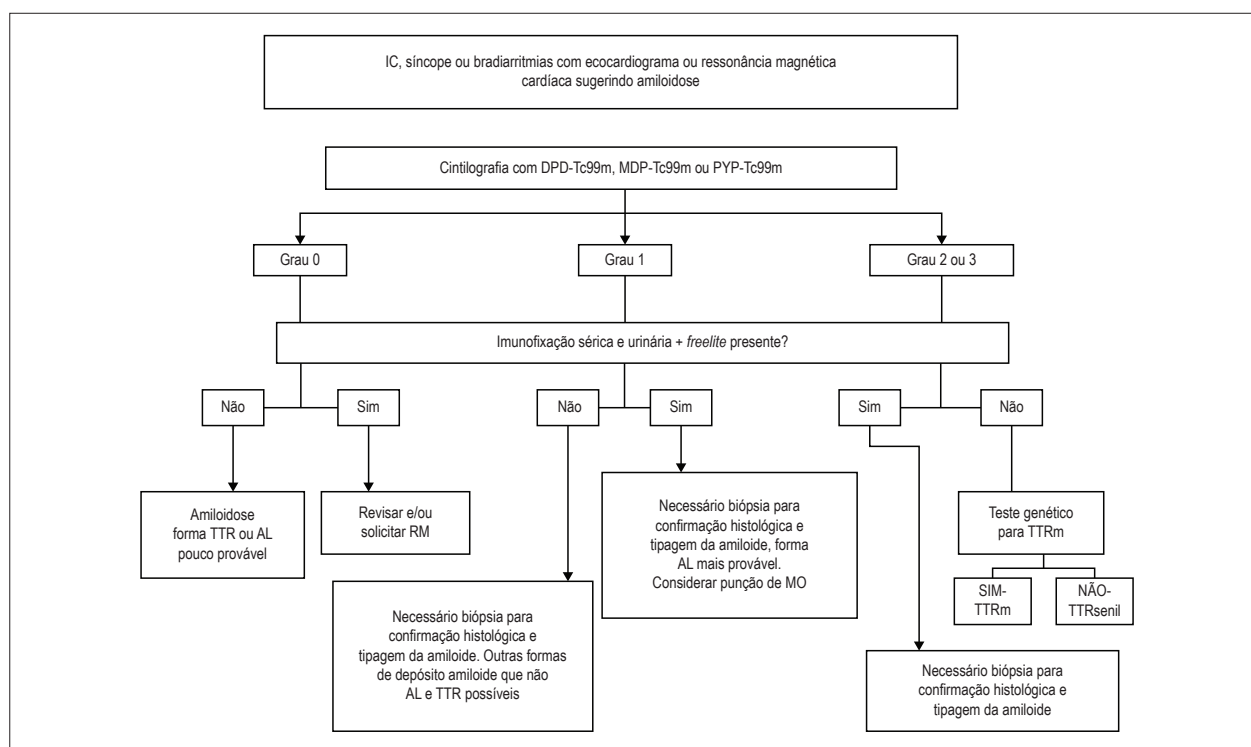


Figura 3 – IC: insuficiência cardíaca; DPD-Tc-99m: Tc99m 2,3-dicarboxipropano-1,1-difosfonado; MDP-Tc99m: Tc99m metilenodifosfonado; PYP-Tc99m: Tc99m pirofosfato; TTR: transtiretina; AL: imunoglobulina de cadeia leve; RM: ressonância magnética; MO: medula óssea.

## Contribuição dos autores

Redação do manuscrito: Quagliato PC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Quagliato PC.

## Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Referências

- Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2017;135(14):1357-77.
- Bokhari S, Castano A, Pozniakoff T, Deslisle S, Latif F, Maurer MS. <sup>99m</sup>Tc-Pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(2):195-201.
- Milani P, Merlini G, Palladini G. Light chain amyloidosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018;10(1):e2018022.
- Comenzo R, Zhang Y, Martinez C, Osman K, Herrera G. The tropism of organ involvement in primary systemic amyloidosis: contributions of IgV(L) germ line gene use and clonal plasma cell burden. *Blood*. 2001;98(3):714-20.
- Ton VK, Mukherjee M, Judge DP. Transthyretin cardiac amyloidosis: pathogenesis, treatments, and emerging role in heart failure with preserved ejection fraction. *Clin Med Insights Cardiol*. 2014;8(Suppl 1):39-44.
- Yamashita T, Hamidi A K, Yazaki M, Benson MD. A prospective evaluation of the transthyretin Ile122 allele frequency in an African-American population. *Amyloid*. 2005;12(2):127-30.
- Connors LH, Lim A, Prokaeva T, Roskens VA, Costello CE. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. *Amyloid*. 2003;10(3):160-84.
- Jacobson DR, Pastore RD, Yaghubian 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(7):466-73.

9. Lavigne-Moreira C, Marques VD, Gonçalves MVM, de Oliveira MF, Tomaselli PJ, Nunez JC, et al. The genetic heterogeneity of hereditary transthyretin amyloidosis in sample of the Brazilian population. *J Peripher Nerv Syst.* 2018;23(2):134-7.
10. Sekijima Y, Yoshida K, Tokuda T, Ikeda SI. Familial transthyretin amyloidosis. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al. Gene reviews. Seattle(WA): University of Washington; 1993-2018. [Internet]. [Cited in 2017 Jan 10] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1194/>.
11. Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallon WM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood.* 1992;79(7):1817-22.
12. Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, Lachmann HJ, Venner CP, Gibbs SD, et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol.* 2013;161(4):525-32.
13. Hemminki K, Li X, Försti A, Sundquist J, Sundquist K. Incidence and survival in non-hereditary amyloidosis in Sweden. *BMC Public Health.* 2012;129 Nov 13;12: 974.
14. Mughtar E, Buadi FK, Dispenzieri A, Gertz MA. Immunoglobulin light-chain amyloidosis: from basics to new developments in diagnosis, prognosis and therapy. *Acta Haematol.* 2016;135(3):172-90.
15. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola IL, Sulkava R, Hardy J, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Ann Med.* 2008;40(3):232-9.
16. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, Dogan A, Grogan DR, Dunlay SM, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2014;2(2):113-22.
17. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet.* 2016;387(10038):2641-54.
18. Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, Maurer MS. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol.* 2014;114(7):1089-93.
19. Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, Kruger J, Longhi S, Ferlito M, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2014;129(16):1840-9.
20. Mussinelli R, Salinaro F, Alogna A, Boldrini M, Raimondi A, Musca F, et al. Diagnostic and prognostic value of low QRS voltages in cardiac AL amyloidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2013;18(3):271-80.
21. Wan K, Sun J, Han Y, Liu H, Yang D, Li W. Increased prognostic value of query amyloid late enhancement score in light-chain cardiac amyloidosis *Circ J.* 2018; 82(3): 739-46.
22. Dzungu JN, Valencia O, Pinney JH, Gibbs SD, Rowczenio D, Gilbertson JA, et al. CMR-based differentiation of AL and ATTR cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014; 7(2): 133-42.
23. Chen W, Dilsizian V. Molecular imaging of amyloidosis: will the heart be the next target after the brain? *Curr Cardiol Rep.* 2012;14(2):226-33.
24. Janssen S, Piers DA, van Rijswijk MH, Meijer S, Mandema E. Soft-tissue uptake of 99mTc-diphosphonate and 99mTc-pyrophosphate in amyloidosis. *Eur J Nucl Med.* 1990;16(8-10):663-70.
25. Gillmore JM, Maurer MS, Falk RH, Merlin G, Damy I, Dispenzieri A, et al. Non-biopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation.* 2016;133(24):2404-12.
26. Rosenblum H, Castano A, Alvarez J, Goldsmith J, Helmke S, Maurer MS. TTR stabilizers and improved survival. *Circ Heart Fail.* 2018;11(4):e004769.
27. Maurer MS. Design and rationale of the phase 3 ATTR-ACT Clinical Trial (Tafamidis In Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial). *Circ Heart Fail.* 2017;10(6):pii:e003815.