



Revista Uruguaya de Cardiología
ISSN: 0797-0048
ISSN: 1688-0420
suc@adinet.com.uy
Sociedad Uruguaya de Cardiología
Uruguay

Riva, Eloísa
Diagnóstico de amiloidosis sistémica. Bases hematológicas útiles para el cardiólogo clínico
Revista Uruguaya de Cardiología, vol. 37, núm. 1, 2022
Sociedad Uruguaya de Cardiología
Montevideo, Uruguay

DOI: <https://doi.org/10.29277/cardio.37.1.11>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=479771193013>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

Diagnóstico de amiloidosis sistémica. Bases hematológicas útiles para el cardiólogo clínico

Eloísa Riva¹

Resumen

Las amiloidosis son un grupo heterogéneo de patologías caracterizado por el depósito extracelular de proteínas fibrilares anormalmente plegadas que se depositan en los tejidos y ocasionan su disfunción. La calidad y expectativa de vida depende del órgano afectado y del grado de compromiso, la afectación cardíaca es la principal determinante de la sobrevida y calidad de vida. El diagnóstico requiere la biopsia tisular y tipificación de la proteína. Su detección tardía se asocia a inferior pronóstico y sobrevida. La forma más común de amiloidosis es la causada por depósito de cadenas livianas monoclonales (AL), para la cual nuevos agentes de inmuno y quimioterapia dirigidas a suprimir la clona de células plasmáticas han demostrado mejorar la sobrevida. Para la amiloidosis por transtiretina (ATTR), segunda en frecuencia, existen terapias estabilizadoras de la proteína y terapias dirigidas a detener su síntesis a través del silenciamiento genético. Esta revisión se dirige a describir las bases hematológicas útiles para el cardiólogo clínico.

Palabras clave: AMILOIDOSIS
CADENAS LIGERAS
TRANSTIRETINA
CARDIOMIOPATÍA RESTRICTIVA
INSUFICIENCIA CARDÍACA

Diagnosis in systemic amyloidosis. Useful hematological bases for the clinical cardiologist

Abstract

The amyloidoses are a heterogeneous group of diseases caused by the extracellular deposition of abnormally folded fibrillar proteins in organs and tissues, causing their dysfunction. The quality and life expectancy depend on the affected organ, with cardiac involvement being the main determinant of survival and quality of life. Diagnosis requires tissue biopsy and protein typing. Its late detection is associated with a lower prognosis and survival. The most common form of amyloidosis is caused by monoclonal light chain (AL) deposition, for which new immunological agents and chemotherapy aimed at suppressing plasma cell cloning have been shown to improve survival. For transthyretin amyloidosis (ATTR), the second in frequency, there are protein-stabilizing therapies and therapies aimed at stopping its synthesis through genetic silencing. This review focuses on the hematological bases for the clinical cardiologist.

Key words: AMYLOIDOSIS
LIGHT CHAIN
TRANSTHYRETIN
RESTRICTIVE CARDIOMYOPATHY
HEART FAILURE

1. Cátedra de Hematología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Udelar. Montevideo, Uruguay. Correo electrónico: eloisariva@hotmail.com

La autora declara no tener conflictos de intereses.

Recibido Oct 12, 2021; aceptado Mar 14, 2022

Diagnóstico de amiloidose sistémica. Bases hematológicas úteis para o cardiologista clínico

Resumo

As amiloidoses são um grupo heterogêneo de patologias caracterizadas pela deposição extracelular de proteínas fibrilares anormalmente dobradas, que se depositam nos tecidos, causando sua disfunção. A qualidade e expectativa de vida dependem do órgão afetado e do grau de comprometimento, sendo o acometimento cardíaco o principal determinante da sobrevida e qualidade de vida. O diagnóstico requer biópsia tecidual e tipagem de proteínas. Sua detecção tardia está associada a um menor prognóstico e sobrevida. A forma mais comum de amiloidose é causada pela deposição monoclonal de cadeia leve (AL), para a qual novos agentes imuno e quimioterápicos destinados a suprimir a clonagem de plasmócitos demonstraram melhorar a sobrevida. Para a amiloidose por transtirretina (ATTR), segunda em frequência, existem terapias estabilizadoras de proteínas e terapias destinadas a interromper sua síntese por meio do silenciamento genético. Esta revisão enfoca a amiloidose sistêmica, com foco em bases hematológicas úteis para o cardiologista clínico.

Palavras chave: AMILOIDOSE
CADEIAS LEVES
TRANSTIRRETINA
CARDIOMIOPATIA RESTRITIVA
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Introducción

Las amiloidosis son patologías infrecuentes causadas por proteínas anormalmente plegadas que se depositan en diversos órganos, fundamentalmente en el corazón y en el riñón. La más frecuente está causada por cadenas livianas libres de inmunoglobulinas producidas por plasmocitos aberrantes en la médula ósea. En las últimas décadas, se han incorporado herramientas de diagnóstico, tanto en la evaluación inmunoproteica como en la imagen cardíaca, que han mejorado la sospecha clínica y facilitado el seguimiento de compromiso de órgano. La espectrometría de masa se ha consolidado como el estándar para la tipificación de la proteína causante de la enfermedad. Además, han surgido nuevos tratamientos que modifican el curso de la enfermedad, interrumpiendo en diversas etapas el fenómeno de amiloidogénesis.

Nos enfocaremos en el presente artículo en el estudio diagnóstico desde el punto de vista hematológico.

Revisión del tema

Las amiloidosis son un grupo heterogéneo de patologías causadas por agregación y depósito de proteínas anómalas autólogas en distintos tejidos, sea de forma localizada o sistémica, adquirida o hereditaria⁽¹⁾. Existen más de 30 proteínas patogénicas, y todas se caracterizan por el depósito de fibrillas con plegamiento anómalo, de entre 7 nm y 13 nm de diámetro en la microscopía electrónica. Además, se identifican componentes no fibrilares (glucosaminoglicanos) y amiloide séri-

co P en el depósito⁽²⁾. La estructura del amiloide otorga una propiedad característica en la tinción con Rojo Congo, que provoca una birrefringencia verde manzana cuando se observa con la luz polarizada. De todas las proteínas amiloidogénicas, las más frecuentes son las cadenas livianas de inmunoglobulinas (AL), la transtirretina (ATTR) en su forma nativa o mutada, y el amiloide sérico A (AA), vinculado a enfermedades crónicas inflamatorias o infecciosas⁽¹⁾.

Las manifestaciones clínicas dependen del tipo de fibrilla depositada y el grado de compromiso tisular. Los dos subtipos más frecuentes (AL y ATTR) suelen generar compromiso cardíaco⁽³⁾.

La sospecha clínica suele surgir de la presencia de insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección (FEVI) preservada, hipertrofia ventricular izquierda (HVI) no explicada, y/o evidencia de compromiso de otros órganos, como proteinuria, insuficiencia renal, neuropatía periférica, trastornos digestivos, sangrado y/o disautonomía como síntomas frecuentes^(2,5).

El diagnóstico tardío se asocia con inferior sobrevida y calidad de vida⁽⁶⁾, por lo cual aumentar el índice de sospecha para detectarla en fase precoz es crucial.

Fisiopatología

Los mecanismos por los cuales las proteínas autólogas normales sufren un cambio conformacional hacia la forma patogénica son variados, involucrando aumento de síntesis por inflamación crónica o por discrasias de células plasmáticas, mutaciones de proteínas y envejecimiento, así

como la disfunción de los sistemas de control del plegamiento proteico. El daño de órgano se genera por la precipitación y el depósito de las proteínas anómalas que provoca una alteración mecánica tisular, así como por citotoxicidad directa de las proteínas circulantes, causantes de inflamación, estrés oxidativo y activación de la apoptosis. La amiloidosis AL se debe a la producción de una proteína monoclonal inestable producida por plasmocitos aberrantes de la médula ósea. El compromiso cardíaco es frecuente, se observa en más de 50% de los casos; es el principal determinante de morbilidad y mortalidad de la enfermedad, con una sobrevivencia sin tratamiento inferior a 6 meses para AL y 3-5 años en ATTR⁽⁷⁾.

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica suele ser inespecífica, lo cual determina un retraso diagnóstico superior a un año desde el inicio de los síntomas en el 40% de los pacientes⁽⁸⁾.

Los pacientes referidos a hematología son principalmente aquellos con sospecha de amiloidosis AL, usualmente derivados por presentar un proteinograma patológico en el estudio de manifestaciones no hematológicas o durante el seguimiento de una gammopatía monoclonal.

La amiloidosis AL representa el 71% de las amiloidosis, con una incidencia aproximada de 10 casos por millón de habitantes por año⁽⁹⁾. Es un trastorno de células plasmáticas clonales, escasamente proliferativas, productoras de fragmentos de cadenas livianas de inmunoglobulinas (FLC) inestables, habitualmente lambda (75%). Esas FLC generan toxicidad directa e infiltración de tejidos ocasionando su falla, con compromiso multiorgánico en la mayoría (69%) de los pacientes⁽¹⁰⁾.

La infiltración plasmocitaria medular suele ser baja (mediana 6-7%), y puede presentarse asociada a mieloma múltiple o a otras neoplasias de linfocitos B.

El compromiso cardíaco se presenta típicamente como una cardiomiopatía restrictiva, con IC sintomática (20% al debut), cardiomegalia y arritmias. Astenia, adinamia, fatiga e intolerancia al ejercicio son síntomas inespecíficos reportados con frecuencia. La hipotensión o intolerancia a antihipertensivos habituales son hechos frecuentes y de pobre pronóstico.

La afección renal está presente en casi 70% de los pacientes, y suele manifestarse por albuminuria o síndrome nefrótico, y en 45% con insuficiencia renal⁽¹⁰⁾.

El compromiso neurológico puede ocasionar una neuropatía sensitiva axonal, con afectación

usualmente simétrica, distal de miembros, ocasionalmente dolorosa. La neuropatía autonómica se manifiesta por hipotensión ortostática, impotencia sexual y trastornos gastrointestinales (constipación o diarrea)⁽¹⁰⁾.

Puede ocurrir diarrea o sangrado por compromiso digestivo. La infiltración hepática se expresa por hepatomegalia y aumento de la fosfatasa alcalina. Otros signos clásicos son macroglosia, pseudohipertrofia muscular, aumento de partes blandas submandibulares, síndrome del túnel carpiano, púrpura facial y sangrados por deficiencia de factor X.

Los pacientes que al diagnóstico ya presentan compromiso significativo de órgano tienen inferior sobrevivencia y calidad de vida. En pacientes con gammopatía monoclonal de significado incierto (MGUS) con ratio FLC elevado, así como en pacientes con hipertrofia ventricular de causa no definida, la búsqueda de amiloidosis es necesaria para lograr un diagnóstico precoz, para lo que se recomienda el estudio sistemático con albuminuria, fosfatasa alcalina y NT-proBNP⁽⁷⁾.

Diagnósticos diferenciales

Amiloidosis por transtiretina: la transtiretina es una proteína de síntesis hepática, transportadora de tiroxina y vitamina A. Por envejecimiento o por mutaciones autosómicas dominantes esta proteína se disocia en productos intermedios que se agregan y depositan en diversos órganos, en particular en el corazón⁽¹¹⁾.

Amiloidosis por transtiretina nativa (ATTRwt): se presenta como IC por cardiopatía hipertrófica, infiltrativa, con FEVI conservada hasta etapas muy avanzadas de la enfermedad. Es frecuente la disfunción autonómica. Esta entidad predomina en hombres, mayores de 60 años, afrodescendientes y es frecuente que asocien estenosis del canal lumbar, estenosis aórtica de bajo gradiente y bajo flujo, y rotura espontánea tendinosa⁽¹²⁾. Se estima que 10-15% de los hombres mayores con IC tienen una ATTRwt⁽¹²⁾. El centellograma miocárdico tiene una sensibilidad y valor predictivo positivo de 98% para diagnóstico de ATTRwt en pacientes sin componente monoclonal.

Amiloidosis por transtiretina hereditaria (ATTRh): existen más de 120 mutaciones patogénicas del gen de la transtiretina, con distribución geográfica marcada. La mutación Val30Met es la más frecuente en ciertas regiones (Suecia, Japón), y se presenta habitualmente como polineuropatía, si bien puede generar compromiso cardíaco. La variante ATTRh que más afecta el corazón es la Val122Ile, observada en 3-4% de la población

afrodescendiente en Estados Unidos⁽¹³⁾. El diagnóstico se realiza por la secuenciación del gen ATTR o bien la búsqueda directa de la mutación, si se conocía previamente el antecedente familiar.

Dada la edad de presentación, las ATTR pueden asociar gammapatía monoclonal; la más frecuente es la gammapatía monoclonal de significado incierto. Más de 20% de los pacientes con ATTRwt presentan pico monoclonal en el proteinograma⁽¹⁾. Para evitar un diagnóstico y tratamiento inadecuados la tipificación de la proteína causante es esencial.

Amiloidosis reactiva (AA): el compromiso cardíaco en amiloidosis AA puede observarse en fases muy avanzadas. Son pacientes con antecedente de una enfermedad inflamatoria con pobre control (por ejemplo, artritis reumatoidea, espondiloartropatías y enfermedades intestinales) y compromiso renal severo al momento en que el compromiso cardíaco se manifiesta⁽¹⁴⁾. Las patologías inflamatorias crónicas también pueden cursar con un componente monoclonal en el proteinograma, lo que genera dudas diagnósticas.

Valoración paraclínica

Ante la sospecha de amiloidosis, desde el punto de vista hematológico, los pasos para la evaluación son:

1. Diagnóstico y tipificación del amiloide.
2. Evaluación de compromiso de órganos.
3. Evaluación pronóstica.

1. Diagnóstico y tipificación del amiloide: el diagnóstico de amiloidosis exige su identificación en biopsia tisular. En AL, el aspirado de grasa subcutánea tiene una sensibilidad de 84-88%, la biopsia rectal 75-85%, la médula ósea 50% y las glándulas salivales menores 58%. La sensibilidad diagnóstica es muy inferior para las amiloidosis no AL. En un estudio de 216 pacientes con amiloidosis sistémica, la sensibilidad del aspirado de grasa subcutánea fue 84% para AL, 45% en ATTRh y 15% en ATTRwt⁽¹⁵⁾. Este procedimiento inocuo, de bajo costo y de realización ambulatoria, es el de elección para iniciar el estudio.

La biopsia del órgano afectado es la de mejor sensibilidad diagnóstica (> 90% renal, hepática y cardíaca); por su invasividad, se reserva para casos dudosos. En ocasiones, el paciente es derivado por el informe de biopsia de órgano, lo cual hace innecesarias las anteriores para el diagnóstico.

La muestra debe ser evaluada por patólogo entrenado. En la tinción con hematoxilina-eosina el amiloide se identifica como un depósito extracelular, amorfo, eosinófilo con birrefringencia ver-

Tabla 1. Criterios diagnósticos de amiloidosis AL (deben incluirse todos).

1. Síndrome sistémico asociado a amiloide: renal, cardíaco, hepático, gastrointestinal, neurológico.
2. Confirmación histopatológica de amiloide con tinción con Rojo Congo: biopsia de grasa subcutánea, glándulas salivales, recto, médula ósea y eventualmente órgano afectado. Biopsia hepática no recomendada por riesgo de sangrado.
3. Tipificación por espectrometría de masa o inmunomicroscopía electrónica.
4. Confirmación de proceso clonal de células plasmáticas: PEF, inmunofijación en suero y orina 24 h, sFLC y evaluación de médula ósea –mielograma con inmunofenotipo, citogenético incluyendo 17p-, t(4;14), t(14;16), t(11;14) y biopsia de médula ósea–.

PEF: proteinograma electroforético; sFLC: cadenas livianas libres en suero.

de manzana característica en la tinción con Rojo Congo, cuando se observa en el microscopio de luz polarizada.

Identificada la presencia de amiloide, se debe proceder a tipificar la proteína causante⁽⁷⁾. Las técnicas utilizadas son: inmunofluorescencia, inmunohistoquímica, inmunomicroscopía electrónica y espectrometría de masa.

Inmunofluorescencia: tiene un alto valor predictivo positivo (100%), pero la necesidad de evaluación en tejido en fresco y su baja especificidad la hacen poco prácticas.

Inmunohistoquímica: tiene alta sensibilidad para diagnóstico de AA y ATTR, pero no para AL, debido a que los cambios conformacionales de las proteínas la hacen menos reactivas a los anticuerpos utilizados⁽¹⁶⁾.

Inmunomicroscopía electrónica: tiene elevada sensibilidad, con la desventaja de ser una técnica laboriosa, artesanal, y lenta, disponible únicamente en centros de referencia⁽¹⁷⁾.

Espectrometría de masa: es el estudio ideal, identifica la proteína involucrada con alta sensibilidad (100%) y especificidad (98%). Tiene como desventajas su elevado costo, la baja disponibilidad y el requisito de realizar la microdissección láser de la zona infiltrada en la biopsia⁽¹⁸⁾. Por el momento, esta técnica no se encuentra disponible con este fin en Uruguay.

Estudios inmunoproteicos y de identificación de la clona plasmocitaria para el diagnóstico de amiloidosis AL:

Proteinograma electroforético en suero: permite evidenciar y cuantificar el componente proteico monoclonal, que se visualiza como pico o banda estrecha en el trazado.

Tabla 2. Criterios de compromiso de órgano en amiloidosis AL (XII International Symposium on Amyloidosis):

Órgano afectado	%	Criterios de compromiso
Corazón	70	Septum interventricular >12 mm sin otra causa, NT-proBNP > 332 ng/L en ausencia de falla renal o fibrilación auricular
Riñón	70	Proteinuria 24 h > 0,5 g
Hígado	22	Hepatomegalia > 15 cm Fosfatasa alcalina > 1,5 veces el valor normal
Sistema nervioso	14	Neuropatía periférica sensitivo-motora o autonómica
Tejidos blandos	13	Macroglosia, artropatía, púrpura cutáneo, miopatía, adenomegalias, síndrome del túnel carpiano

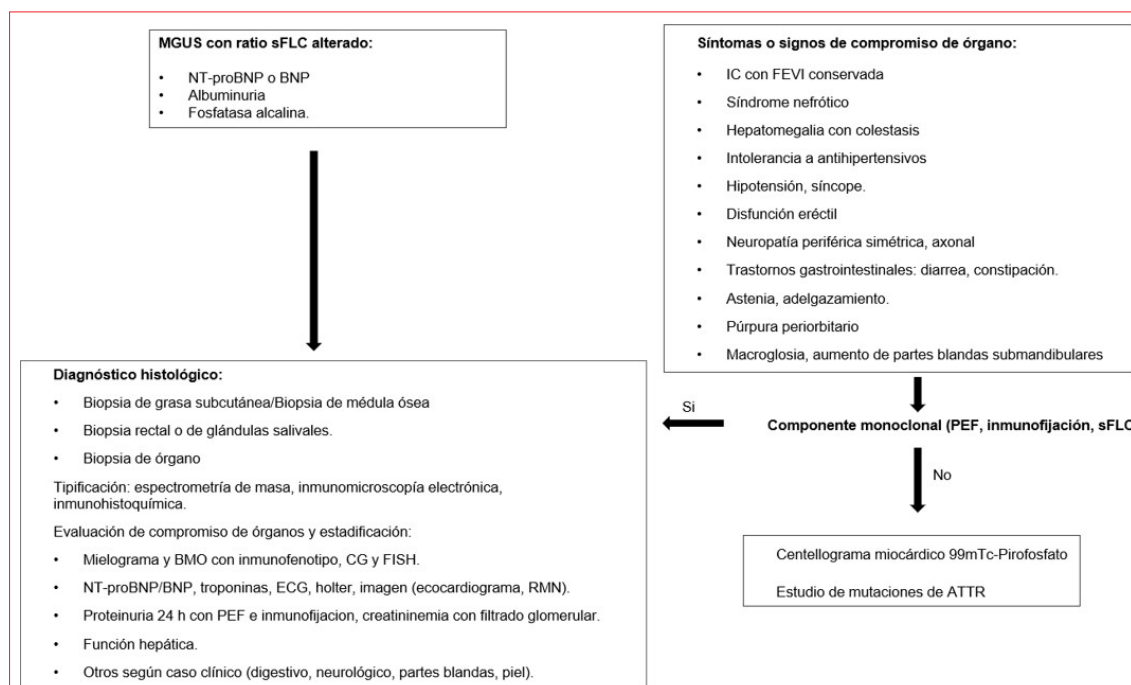


Figura 1. Algoritmo de estudio del paciente con sospecha de amiloidosis AL.

Inmunofijación en suero: permite tipificar el componente monoclonal (IgG, IgA o IgM; kappa o lambda).

Cadenas livianas libres en suero: la inmunoglobulina monoclonal secretada por los plasmocitos puede ser una proteína intacta (inmunoglobulina entera) o solamente cadenas livianas (monómeros o dímeros de κ o λ). Habitualmente el componente monoclonal identificado en el proteinograma de las amiloidosis es pequeño, < 20 g/l en 70% de los pacientes, y en 20% no evidente. Las cadenas livianas libres son indispensables para el diagnóstico, tienen valor pronóstico y, por su corta vida media, son el parámetro requerido para controlar la respuesta al tratamiento.

La combinación de proteinograma electroforético e inmunofijación en suero y orina, y cadenas livianas libres en suero logran una sensibilidad de

100% para identificar una proteína monoclonal en pacientes con amiloidosis AL.

Cuantificación de las inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM): permite detectar la presencia de inmunoparesis (descenso de 1 o más), asociado a mayor riesgo infeccioso.

Proteinuria de 24 h con proteinograma e inmunofijación: permite detectar, cuantificar y tipificar las proteínas involucradas, con valor pronóstico para el tiempo a la diálisis.

Detección de la clona plasmocitaria: se realiza mediante aspirado (mielograma) y biopsia de médula ósea, para evaluar el porcentaje de plasmocitos (> 10% es un parámetro adverso y condiciona el tratamiento), inmunofenotipo para confirmar la clonalidad (kappa o lambda), citogenético convencional y FISH para detección de aberrancias citogenéticas, de las cuales la más frecuente es la

t(11;14), presente en 46% de las AL, y las de mal pronóstico la t(14;16), t(4;14) y del17p⁽¹⁹⁾.

La combinación de biopsia de médula ósea y biopsia de grasa subcutánea permite detectar el 87% de las amiloidosis.

En la tabla 1 se muestran los criterios diagnósticos y en la figura 1 un algoritmo de estudio sugerido ante sospecha de amiloidosis AL.

2. Evaluación de compromiso de órganos: incluye la valoración cardíaca, renal, neurológica, hepática, de partes blandas y digestiva, lo que será abordado en este especial (tabla 2).

3. Evaluación pronóstica: la elección del tratamiento y el pronóstico vital dependen fundamentalmente de la severidad del compromiso cardíaco. En AL, la combinación de diferencial de FLC (involucradas - no involucradas) > 18 mg/dl, NT-proBNP > 1800 pg/ml y troponina T > 0,025 ng/ml permite diferenciar 4 grupos de riesgo en amiloidosis AL con sobrevida a 5 años entre 14% (3 factores presentes) y 59% (0 factor presente). El NT-proBNP > 8500 pg/ml se asocia con corta sobrevida, inferior a 6 meses, requerimiento de ajustes de dosis de tratamiento específico y contraindicación para trasplante de progenitores hematopoyéticos^(20,21).

El filtrado glomerular < 50 ml/min y la proteinuria > 5 g se correlacionan con la probabilidad de diálisis a 2 años (0%, 7% y 60% a 2 años), aunque sin impacto en la sobrevida global⁽²²⁾.

El manejo terapéutico de la amiloidosis AL incluye tratamientos dirigidos a detener y/o revertir el proceso amiloidogénico, y tratamiento de soporte de los síntomas de compromiso sistémico, lo cual será abordado en este especial.

Conclusiones

Las amiloidosis son un grupo heterogéneo de enfermedades provocadas por el depósito de proteínas mal plegadas. La tipificación del amiloide es esencial para definir el tratamiento y el pronóstico.

La evaluación inmunoproteica y de médula ósea, así como los biomarcadores cardíacos, son esenciales para el adecuado manejo terapéutico.

Se debe estudiar amiloidosis en toda gammapatía monoclonal de significado incierto con ratio FLC elevado que asocie albuminuria, fosfatasa alcalina elevada o aumento del NT-proBNP, así como en pacientes con IC con FEVI conservada.

Eloísa Riva, ORCID 0000-0002-4750-034X

Editor responsable: Dr. Ignacio Batista

Bibliografía

1. Wechalekar A, Gillmore J, Hawkins P. Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016; 387(10038):2641-54. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01274-X.
2. Falk R, Comenzo R, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med* 1997; 337(13):898-909. doi: 10.1056/NEJM199709253371306.
3. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Virot P, et al. Cardiac amyloidosis: updates in diagnosis and management. *Arch Cardiovasc Dis* 2013; 106(10):528-40. doi: 10.1016/j.acvd.2013.06.051.
4. Zhang K, Stockerl-Goldstein K, Lenihan D. Emerging Therapeutics for the Treatment of Light Chain and Transthyretin Amyloidosis. *JACC Basic Transl Sci* 2019; 4(3):438-48. doi: 10.1016/j.jacbts.2019.02.002.
5. Bodez D, Galat A, Guellich A, Deux J, Rosso J, Le Bras F, et al. Les amyloses cardiaques: les reconnaître et les prendre en charge. *Presse Med* 2016; 45(10):845-55. doi: 10.1016/j.lpm.2016.07.001.
6. Falk R. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation* 2005; 112(13):2047-60. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.489187.
7. Merlini G, Palladini G. Light chain amyloidosis: the heart of the problem. *Haematologica* 2013; 98(10):1492-5. doi: 10.3324/haematol.2013.094482.
8. Kourelis T, Kumar S, Go R, Kapoor P, Kyle R, Buadi F, et al. Immunoglobulin light chain amyloidosis is diagnosed late in patients with preexisting plasma cell dyscrasias. *Am J Hematol* 2014; 89(11):1051-4. doi: 10.1002/ajh.23827.
9. Kyle R, Linos A, Beard C, Linke R, Gertz M, O'Fallon W, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 1992; 79(7):1817-22.
10. Obici L, Perfetti V, Palladini G, Moratti R, Merlini G. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1753(1):11-22. doi: 10.1016/j.bbapap.2005.08.014.
11. Colon W, Kelly J. Partial denaturation of transthyretin is sufficient for amyloid fibril formation in vitro. *Biochemistry* 1992; 31(36):8654-60. doi: 10.1021/bi00151a036.
12. Ruberg F, Grogan M, Hanna M, Kelly J, Maurer M. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC State-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(22):2872-91. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.003.
13. Ando Y, Coelho T, Berk J, Cruz M, Ericzon B, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8:31. doi: 10.1186/1750-1172-8-31.
14. Papa R, Lachmann H. Secondary, AA, Amyloidosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2018; 44(4):585-603. doi: 10.1016/j.rdc.2018.06.004.
15. Quarta C, González-López E, Gilbertson J, Botcher N, Rowczenio D, Petrie A, et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J* 2017; 38(24):1905-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehx047.

16. Schönland S, Hegenbart U, Bochtler T, Mangatter A, Hansberg M, Ho A, et al. Immunohistochemistry in the classification of systemic forms of amyloidosis: a systematic investigation of 117 patients. *Blood* 2012; 119(2):488-93. doi: 10.1182/blood-2011-06-358507.
17. Arbustini E, Verga L, Concardi M, Palladini G, Obici L, Merlini G. Electron and immuno-electron microscopy of abdominal fat identifies and characterizes amyloid fibrils in suspected cardiac amyloidosis. *Amyloid* 2002; 9(2):108-14.
18. Vrana J, Gamez J, Madden B, Theis J, Bergen H3rd, Dogan A. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood* 2009; 114(24):4957-9. doi: 10.1182/blood-2009-07-230722.
19. Ozga M, Zhao Q, Benson D, Elder P, Williams N, Bumma N, et al. The effect of cytogenetic abnormalities on organ involvement and survival in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2019; 134(Suppl 1):1833. doi: 10.1182/blood-2019-124206.
20. Dispenzieri A, Gertz M, Kyle R, Lacy M, Burritt M, Therneau T, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004; 22(18):3751-7. doi: 10.1200/JCO.2004.03.029.
21. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy M, Hayman S, Buadi F, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 2012; 30(9):989-95. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5724.
22. Fotiou D, Theodorakakou F, Kastiris E. Biomarkers in AL amyloidosis. *Int J Mol Sci* 2021; 22(20):10916. doi: 10.3390/ijms222010916.