

ORIGINAL

Caso clínico-patológico: varón con miocardiopatía e insuficiencia cardiaca rápidamente progresiva

Clinico-pathologic case: male with myocardiopathy and rapidly progressive cardiac failure

Luisa Martín Fajardo¹, Bartomeu Colom Oliver², Marta Noris Mora³, Manuel del Río Vizoso¹, Carles Saus Sarrias², Andrés Grau Sepúlveda³

Servicio de ¹Medicina Interna, ²Anatomía Patológica y ³Cardiología, Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca

Correspondencia

Manuel del Río Vizoso

Unidad de Hospitalización a Domicilio, Planta 0, módulo F.

Hospital Universitario Son Espases.

Carretera de Valldemossa, 79

07010 Palma de Mallorca.

Recibido: 22 – XII – 2012

Aceptado: 16 – I – 2013

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.28.01.29

Resumen

Se presenta el caso de un varón de 66 años, sin alergias medicamentosas conocidas. Fumó durante más de 40 años, actualmente exfumador. Sin antecedentes familiares de patología cardíaca. En diciembre de 2011 presenta disnea progresiva a los moderados-mínimos esfuerzos que le obliga a acudir en diversas ocasiones a los servicios de urgencias. Se le diagnostica de neumonía del lóbulo medio del pulmón derecho e inicia tratamiento antibiótico empírico. El paciente acude recientemente a Urgencias por edema en miembros inferiores y aumento de peso. Tras ingresar, la evolución inicial es buena y muestra mejora de la disnea y reducción del edema. Se realiza una prueba específica que proporciona el diagnóstico y se inicia el tratamiento correspondiente. El caso se presenta en el foro de las sesiones clinicopatológicas del Hospital Son Espases

Palabras clave: amiloidosis, insuficiencia cardiaca diastólica, patrón restrictivo, rojo congo.

Abstract

The case is that of a 66 year old male, with no known drug allergies. He is an ex smoker for over 40 years. He has no family history of heart disease. In December/2011 he present with progressive dyspnea at moderate-small efforts and is admitted several times to the ER. He is diagnosed with right middle lobe pneumonia, and an empiric antibiotic treatment is started. The patient is recently admitted to the ER for increased edema of the lower limbs and weight gain. After admission, the initial evolution is good, showing improvement of his dyspnea and reduction of the edema. An specific test is ordered that provides a diagnosis and treatment is established accordingly.

The case is discussed in the context of a clinico-pathologic general session at Hospital Son Espases

Key words: amyloidosis, diastolic cardiac insufficiency, restrictive pattern, congo red.

Caso clínico

Varón de 66 años, sin alergias medicamentosas conocidas. Ex fumador desde hace más de 40 años. Enolismo de grado ligero. No presenta hipertensión arterial ni Diabetes Mellitus. Cifras de colesterol en el límite. No antecedentes familiares de cardiopatía. Colectectomizado. Herniorrafia umbilical. Hipertrofia benigna de próstata.

Situación basal: clase funcional II de la NYHA. Disnea a moderados esfuerzos (es capaz de caminar 1.5 horas por llano y despacio sin problemas, sube 1 piso de escaleras). No presenta ortopnea ni episodios de disnea paroxística nocturna (DPN).

Tratamiento habitual: Bisoprolol 2.5 mg 1/2 comp/24h, Ivabradina 5 mg 1/2-0-1/2, Furosemida 40 mg 1-1-0, Enalapril 5mg 1/2-0-0, Fluoxetina 20mg 1-0-0, Dutasteride/Tamsulosina 0,5/0.4 mg 1-0-0, Zolpidem 10mg 0-0-1

En diciembre de 2011 inicia cuadro de disnea progresiva por el que consultó en varias ocasiones en Urgencias. Presentaba disnea a moderados-pequeños esfuerzos junto con derrame pleural, atribuyéndose el proceso a neumonía de lóbulo medio derecho, recibiendo tratamiento antibiótico empírico.

En enero de 2012 aparecen de forma progresiva edemas en EEII por los que es valorado en su hospital de área. El ecocardiograma transtorácico mostraba hipertrofia ventricular izquierda severa (SIV 20mm y PP 18mm) con función sistólica de ventrículo izquierdo en el límite (FE 49%), patrón diastólico restrictivo con E/Ea de 23 e IT ligera con gradiente VA derecho de 37 mmHg, VCI 23mm y dilatación de ventrículo derecho, sugestivo de hipertensión pulmonar moderada. La determinación de NT-proBNP fue de 9000 pg/ml.

Se inicia tratamiento tónico-deplectivo con IECAs, diuréticos, antialdosterónicos y betabloqueantes, inicialmente con buena repuesta, aunque con el paso del tiempo va precisando dosis mayores de diuréticos para controlar los edemas.

En marzo de 2012 se realiza RMN cardíaca que confirma la hipertrofia miocárdica biventricular asociada a derrame pericárdico y pleural derecho. Hiperintensidad de señal global del miocardio en las secuencias de realce tardío, con imposibilidad de inversión de la señal.

Enfermedad Actual

Acude a Urgencias por aumento de edemas en MMII y ganancia de peso. El paciente refiere desde hace 2 días aumento de los edemas en MMII, ganancia de 2 kg de peso y aparición de edemas en muslos y genitales. Refiere también disminución de la diuresis. Niega empeoramiento de la clase funcional, ortopnea o DPN. No se detecta transgresión dietética ni farmacológica. Cumplía restricción hídrica de 1 litro de agua al día.

Exploración física

Peso en Urgencias 91 kg (peso un mes antes 88.3 kg). TA 118/63 mm Hg. FC 72 lpm. Saturación de oxígeno aire ambiente 97%. No soplos carotídeos. Ingurgitación yugular presente.

Cardiaca: ruidos cardíacos rítmicos, no se objetivan soplos.

Respiratoria: murmullo vesicular conservado

Abdominal: no se palpan masas ni organomegalias. Signos leves de ascitis. Peristaltismo conservado. No presenta signos de irritación peritoneal.

Extremidades inferiores: edemas con fóvea hasta cintura y edema escrotal. Pulsos presentes y simétricos.

Pruebas complementarias

Analítica: Leucocitos 7270/ul, Hemoglobina 14.4 g/dl, Hematocrito 41.9%, VCM 75.9 fl, HCM 26.1 pg, Plaquetas 126000/ul. Glucosa 117 mg/dl, Urea 92 mg/dl, Creatinina 1.63 mg/dl, Sodio 133 mmol/l, Potasio 4.1 mmol/l. Urato 11,4 Colesterol 236 Proteínas totales 47,4 Albúmina 27,2 Calcio 7,7 Cloro 90 Proteína C reactiva 0,57.

Orina de 24 h: Diuresis 2700 Aclaramiento de creatinina 60,58 Creatinina en orina 42 mg/dl Proteínas totales 4,41g/L resto normal.

Electrocardiograma: ritmo sinusal a 71 lpm. Intervalo PR

de 160 ms, eje QRS 90ms. Bajo voltaje frontal. No presenta alteraciones de la repolarización.

Radiografía de tórax (proyecciones posteroanterior y lateral): cardiomegalia. No hay signos de hipertensión venocapilar pulmonar. Pinzamiento de ambos senos costofrénicos.

Ecografía Renal: derrame pleural bilateral. Ascitis escasa. Hígado y bazo sin alteraciones. Páncreas no accesible. Riñones ligeramente aumentados de tamaño (11.5 cm) con aumento de la ecogenicidad cortical compatible con nefropatía inespecífica. No presenta hidronefrosis. Vejiga urinaria moderadamente repleccionada sin alteraciones significativas. Próstata adenomatosa de 117cc de volumen.

Evolución

La evolución inicial es buena, presentando mejoría de su disnea y disminución de los edemas en extremidades. Se realiza prueba que proporciona el diagnóstico y se instaura tratamiento. La evolución posterior es tórpida, presentando de forma progresiva anasarca y sintomatología general inespecífica (mareos, náuseas, anorexia). Finalmente, entra en situación de insuficiencia renal anúrica y empiezan a aparecer arritmias ventriculares siendo *exitus* por episodio de fibrilación ventricular.

Discusión

Se trata de un paciente varón de 66 años de edad, exfumador y con cifras de colesterol en el límite alto como único antecedente patológico de interés. No tenía antecedentes familiares de cardiopatía. Presenta una clínica rápidamente progresiva de disnea junto con edematización generalizada con mala respuesta al tratamiento farmacológico tónico-deplectivo con IECAs, diuréticos, antialdosterónicos y betabloqueantes.

Estas manifestaciones clínicas son probablemente secundarias a una insuficiencia cardíaca congestiva, cumpliendo los Criterios de Framingham (**Tabla 1**) y presentando un Nt-ProBNP elevado, además de a un síndrome nefrótico, ya que presentaba hipoproteïnemia con hipoalbuminemia junto con proteinuria de 4.41 g/24 horas y la ecografía renal revelaba unos riñones ligeramente aumentados de tamaño con incremento de la ecogenicidad cortical compatible con nefropatía inespecífica.

Las pruebas complementarias ponen de manifiesto una insuficiencia cardíaca de predominio diastólico con patrón de flujo de llenado restrictivo e hipertrofia miocárdica biventricular, que junto con un bajo voltaje frontal del complejo QRS en el electrocardiograma y una hiperintensidad de señal global del miocardio en las secuencias de realce tardío con Gadolinio en la RMN cardíaca, nos lleva a pensar que nuestro paciente presenta una cardiopatía restrictiva infiltrativa o por depósito. Las principales entidades responsables se enumeran en la siguiente tabla.¹⁻³

Cardiopatías restrictivas infiltrativas o por depósito

Sarcoidosis
Hemocromatosis
Enfermedad de Fabry
Enfermedad de Gaucher
Mucopolisacaridosis
Amiloidosis
Glucogenosis
Oxalosis miocárdica

Sarcoidosis

La sarcoidosis, enfermedad infiltrativa granulomatosa con afectación multisistémica, puede dar lugar a afectación renal en forma de proteinuria y afectación cardiaca en un 5% de los casos expresándose como insuficiencia cardiaca congestiva, bloqueos cardiacos, arritmias ventriculares, síncope o muerte súbita. Sin embargo nuestro paciente no tiene las manifestaciones pulmonares típicas y presentes en el 90% de los casos de sarcoidosis. Además la granulomatosis miocárdica presenta cierto tropismo por las porciones basales expresándose ecocardiográficamente como una hipocinesia difusa y un realce parcheado afectando a la pared basal y lateral cardiaca en la RMN cardiaca.^{4,5}

Hemocromatosis

La hemocromatosis, trastorno de almacenamiento del hierro, puede generar cardiopatía restrictiva por acumulación de un exceso de hierro junto con otras manifestaciones, como diabetes mellitus, hipogonadismo o alteración de la función hepática, ninguna de ellas presentes en nuestro paciente. La RMN cardiaca detectaría y cuantificaría la infiltración del hierro miocárdico en secuencias T2 siendo necesaria una biopsia hepática para establecer un diagnóstico definitivo.

Enfermedad de Fabry

La enfermedad de Fabry también puede provocar afectación miocárdica. Se trata de un trastorno autosómico recesivo ligado al cromosoma X debido al déficit de la enzima lisosomal alfa-galactosidasa, produciendo un acúmulo lisosomal de glicoesfingolípidos con manifes-

taciones multisistémicas secundarias: acroparestesias, angioqueratomas (rasgo clínico más característico), hipohidrosis-anhidrosis, alteraciones oculares como la córnea verticilata, manifestaciones gastrointestinales, pulmonares y renales con alteración glomerular (proteinuria y a veces microhematuria) o alteración tubular, pudiendo desarrollar una insuficiencia renal progresiva. El inicio de las manifestaciones clínicas suele ocurrir en la infancia, aunque la aparición de las manifestaciones cardiacas suele ser más tardías, en torno a la cuarta década de la vida. La incidencia estimada es 1/40.000 – 1/100.000, aunque puede ser mayor ya que existen formas incompletas que afectan preferentemente a un órgano con falta de los síntomas más característicos de la enfermedad, lo que dificulta el diagnóstico.

Por tanto podríamos estar delante de una variante cardiaca de la enfermedad de Fabry, pero el resultado de las pruebas complementarias no apoyan el diagnóstico, ya que la ecocardiografía mostraría un aspecto binario del miocardio creando una apariencia de dos capas, y la RMN cardiaca una hiperintensidad focal de la pared media infero-lateral en la secuencia de realce tardío.^{6,7}

Otras enfermedades por depósito lisosomal

Otras entidades por depósito lisosomal que pueden producir cardiopatía restrictiva, todas ellas con herencia autosómica recesiva, son:

- La enfermedad de Gaucher, la más frecuente de este tipo de enfermedades, puede dar lugar, en la edad adulta (Tipo I), a infiltración difusa del miocardio ventricular y a esclerosis glomerular con insuficiencia renal progresiva, generando además alteraciones en otros órganos como bazo, hígado, médula ósea o pulmones, indemnes en nuestro paciente.⁸
- Las mucopolisacaridosis son trastornos de inicio en edad infantil, crónicos, progresivos y multisistémicos, que originan retraso mental, rasgos faciales típicos, opacidad corneal, disostosis, organomegalia, signos y síntomas todos ellos ausentes en nuestro paciente.
- La glucogenosis tipo 2 o enfermedad de Pompe es causa de afectación cardiaca restrictiva y afectación renal,

Tabla 1. Criterios de Framingham para el diagnóstico de Insuficiencia Cardiaca

Mayores	Menores
Disnea paroxística nocturna	Edema en Miembros Inferiores
Distensión venosa yugular	Tos nocturna
Crepitantes	Disnea de esfuerzo
Cardiomegalia	Hepatomegalia
Edema agudo de pulmón	Derrame pleural
Ritmo de Galope por tercer ruido	Capacidad vital disminuida en un tercio
Aumento presión venosa (> 16 cm H2O)	Taquicardia (> 120 lpm)
Reflujo hepato - yugular	
Criterio Mayor o Menor	
Adelgazamiento mayor o igual a 4,5 kg de peso después de 5 días de tratamiento	
Diagnóstico	
Dos criterios mayores o uno mayor y dos menores	

pero además conlleva afectación secundaria al depósito lisosomal a nivel de músculo liso y esquelético, hígado, pulmones y sistema nervioso.

Oxalosis Miocárdica

Un raro trastorno autosómico recesivo, la oxalosis miocárdica, produce afectación cardíaca restrictiva y afectación renal como consecuencia del depósito de ácido oxálico secundario a una mayor producción del mismo. Suele aparecer sobre la segunda década de la vida. El electrocardiograma mostraría complejo QRS normales, bloqueo AV completo y alteraciones en la conducción intraventricular, y a nivel ecocardiográfico hipertrofia biventricular simétrica junto con un moteado ecodenso más prominente en músculos papilares.

Las cardiopatías restrictivas endomiocárdicas, como son la Endocarditis de Löffler y la Fibrosis Endomiocárdica, dan lugar a un amplio engrosamiento del endocardio pero localizado únicamente en la zona apical y regiones subvalvulares de uno o ambos ventrículos.

Amiloidosis

Por último cabe comentar la amiloidosis, grupo de entidades caracterizadas por depósito extracelular de una proteína fibrilar denominada amiloide como resultado del mal plegamiento de la proteína. La afectación cardíaca puede estar presente en todas las formas de Amiloidosis, especialmente en las primarias, donde aparece hasta en un 50% de los casos. Puede expresarse como insuficiencia cardíaca diastólica (se puede observar disfunción sistólica en fases avanzadas de la enfermedad como consecuencia del progresivo depósito del amiloide), arritmias ventriculares y supraventriculares o trastornos de conducción. Tiene una elevada morbi-mortalidad y es rápidamente progresiva, una vez que aparecen los síntomas de fallo cardíaco la supervivencia media es inferior a los seis meses.

Provoca afectación multisistémica, con manifestaciones como neuropatía periférica, neuropatía autonómica y nefropatía con afectación glomerular: proteinuria, nefromegalia e insuficiencia renal sin hipertensión arterial, o afectación tubulovascular.

En cuanto a las pruebas complementarias, los resultados típicos de la afectación amiloidótica cardíaca coinciden con los resultados de nuestro paciente, siendo característico los voltajes bajos del complejo QRS en el electrocardiograma, el engrosamiento de las paredes ventriculares con velos aurículo-ventriculares engrosados dando lugar a regurgitación mitral o tricúspide en la ecocardiografía y el patrón típico en la secuencia de realce tardío de hiperintensidad global y difusa particularmente a nivel subendocárdico en la RMN cardíaca.⁹⁻¹¹

Diagnóstico de presunción

Después de todo lo expuesto anteriormente, creo que la primera posibilidad diagnóstica es la amiloidosis, dada la clínica de insuficiencia cardíaca rápidamente progresiva junto con nefropatía con afectación glomerular y los resultados de las pruebas complementarias compatibles.

Estudio anatomopatológico

La primera biopsia de este paciente recibida en nuestro servicio correspondía a una biopsia de grasa abdominal para descartar amiloidosis. Se trataba de una cuña renal de 1 cm de diámetro máximo, en la que se realizaron tinciones de hematoxilina, Rojo Congo e inmunohistoquímica para Amiloide A, resultando negativas. La biopsia de grasa abdominal en comparación con la biopsia directa de los órganos afectados es un procedimiento seguro, poco invasivo y costoso. Con una sensibilidad que se estima en algunos trabajos en torno al 70% y una especificidad del 90%. Se han realizado también estudios de grasa abdominal con aspiración con aguja fina con especificidad cercana a 100% aunque con sensibilidad de alrededor del 20%. La sensibilidad de la biopsia es variable según la serie y depende de múltiples variables como tipos de población, gravedad de la enfermedad amiloide, tipo de microscopio, calidad del polarizador, experiencia del intérprete, oscuridad del ambiente o incluso el tiempo empleado en el estudio por parte del observador. En todo caso, existe marcada variabilidad entre

Tabla 3. Características ecocardiográficas y radiológicas de las principales sospechas diagnósticas

	Hallazgos Ecocardiográficos	RMN Cardíaca – Realce tardío Gadolinio
Sarcoidosis	-Espesor de la pared variable, afectación principal del septo basal -Hipocinesia difusa	-Patrón desigual, paredes basal y lateral del Ventrículo Izquierdo
Hemocromatosis	-Puede no ser capaz de distinguir hemocromatosis cardíaca -Dilatación del ventrículo izquierdo	-Puede detectar y cuantificar la infiltración de hierro miocárdico con secuencias T2
Enfermedad de Fabry	-Aspecto binario creando una apariencia de dos capas de la miocardio	-Hiperintensidad focal pared media infero-lateral
Amiloidosis	-Engrosamiento de las paredes ventriculares -Cavidades ventriculares pequeñas -Velos AV engrosados con regurgitación mitral o tricúspide -Moteado característico	-Hiperintensidad global y difusa particularmente a nivel subendocárdico

observadores. El uso de la inmunohistoquímica aumenta la sensibilidad ¹².

La segunda muestra que se recibió en nuestro Servicio de este paciente correspondía a una biopsia endomiocárdica que incluía 8 fragmentos de 1 mm de diámetro máximo. Uno de los fragmentos se fijó en glutaraldehído para microscopía electrónica, uno se congeló a menos 80° para eventuales estudios posteriores y los seis restantes se procesaron en parafina con las técnicas de nuestro protocolo para biopsia endomiocárdica (hematoxilina, PAS, Tricrómico de Masson, Orceína, Rojo Congo, Cristal Violeta e inmunohistoquímica para Amiloide A, CD45, CD20 y CD3). Los cortes de hematoxilina mostraban cuatro fragmentos de parénquima que incluía endocardio y miocardio en donde se apreciaba expansión del intersticio por un material pálido eosinófilo que separaba las fibras musculares y se disponía a nivel subendocárdico. Los miocardiocitos aparecían desordenados con núcleos ligeramente hiper cromáticos, de tamaño variable, de aspecto reactivo. No se observaban zonas de isquemia ni inflamación. El material descrito tenía una distribución intersticial y resultaba intensamente positivo con Cristal Violeta, Rojo Congo, con viraje a verde manzana con luz polarizada. La inmunohistoquímica para Amiloide A resultaba negativa. Con técnica de Tri-

crómico de Masson y de plata se observaba además del material amiloide, incremento de tejido fibroso intersticial. **(Figuras 1, 2, 3, 4)**

El material procesado para microscopía electrónica mostraba el mismo patrón con incremento de fibras de colágeno y depósitos de miofibrillas de entre 8 y 10 nanómetros de diámetro, de disposición desordenada, no ramificadas.

Nuestro diagnóstico fue de amiloidosis cardíaca de patrón predominantemente intersticial, con inmunohistoquímica para Amiloide A negativo. Por lo que se orientó como probable amiloidosis AL ¹³. La afectación cardíaca por amiloidosis puede presentar varios patrones histológicos, que con frecuencia coexisten: intersticial, nodular, endocárdico o vascular ^{14,15}. En la amiloidosis senil el patrón es típicamente vascular. En la tabla 1 se indican esquemáticamente los patrones histológicos de afectación cardíaca en distintos tipos de amiloidosis.

La determinación del tipo de amiloide no es posible mediante microscopio electrónico, pues todos los tipos son similares. El diagnóstico del tipo específico se basa en inmunohistoquímica (Amiloide A, cadenas Kappa y Lambda) o por métodos más complejos como microdissección con láser y posterior espectrometría de masas ¹⁶.

Figura 1. Hematoxilina Eosina 2x

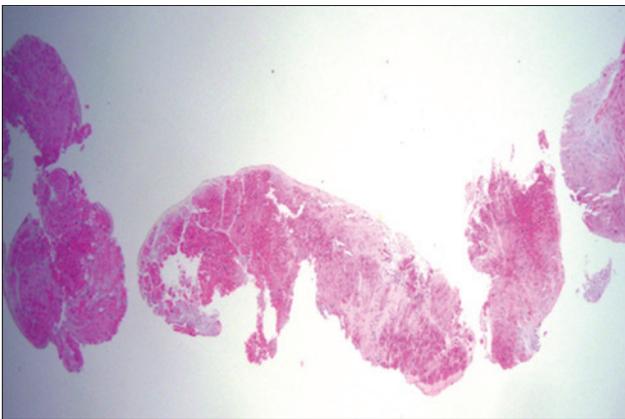


Figura 2. Hematoxilina Eosina x10 Expansión del intersticio por materia eosinófilo pálido

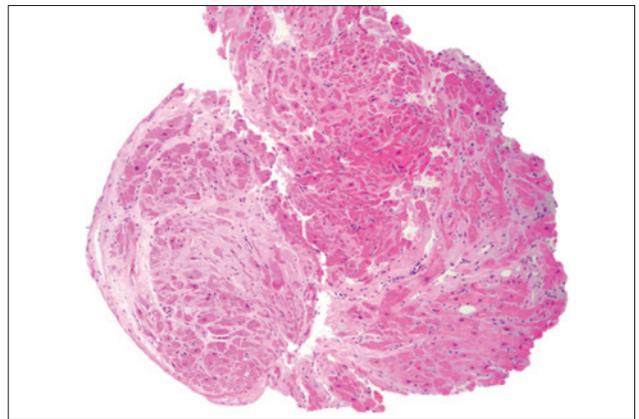


Figura 3. HE x 20

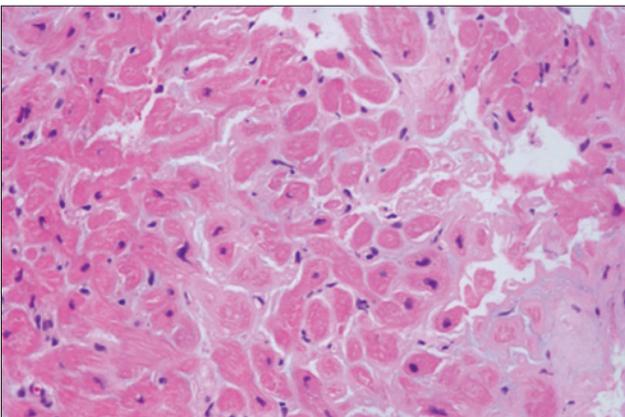
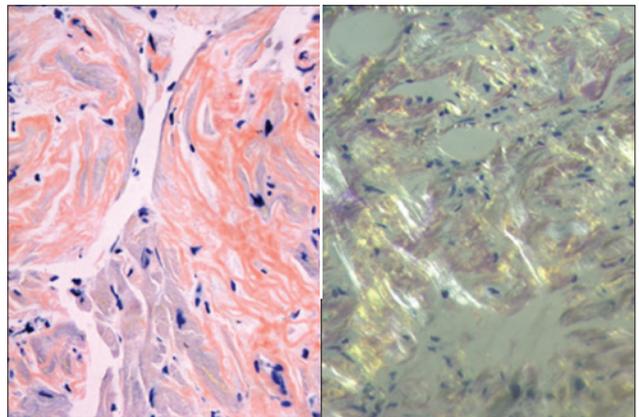


Figura 4. Rojo Congo y Rojo Congo con luz polarizada



Amiloidosis cardiaca: tipos y hallazgos relacionados según la proteína precursora

TIPO	EDAD	Proteína precursora	% Pacientes afectados con infiltración cardíaca	% Pacientes afectados con ins. cardiaca sintomática	% Pacientes con dco. de cardiopatía amiloide por biosia	Afectación extracardiaca
Senil	≥70	Transtiretina (Asc) ATTR	100%	bajo	20%	Vasos
Familiar	60	Transtiretina ATTR	Probablemente >50%	20-50%	5%	Nervios, órganos endocrinos, vísceras. Excepto hígado, riñones.
Primaria	60	Cadenas ligeras	alto	20-30%	75%	Multiorgánico
Secundaria	50	SAA	Desconocido	0	0	Multiorgánico
Auricular aislada	≥80	AANF	100%	0	0	Ninguna
Por hemodiálisis	variable	β -2-microglobulina	60-70%	0	0	Pequeños vasos

Bibliografía

- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2012; 33:1787-1847.
- Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, et al. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2005; 26:1461-1474.
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008; 29:270-276.
- Schulte W, Kirsten D, Drent M, Costabel U. Cardiac involvement in sarcoidosis. *Eur Respir Mon* 2005;32: 130-149.
- Soejima K, Yada H. The work-up and management of patients with apparent or subclinical cardiac sarcoidosis: with emphasis on the associated heart rhythm abnormalities. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20:578-583.
- Hoigné P, Attenhofer Jost CH, Duru F, et al. Simple criteria for differentiation of Fabry disease from amyloid heart disease and other causes of left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol* 2006; 413-422.
- Pieroni M, Chimenti C, De Cobelli F, et al. Fabry's disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1663-1671.
- Grabowski GA. Recent clinical progress in Gaucher disease. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17:519-524.
- Mörner S, Hellman U, Suhr OB, et al. Amyloid heart disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. *J Intern Med* 2005; 258:225-30.
- Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation* 2005; 112:2047-2060.
- Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, et al. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol* 2005; 95: 535-7.
- Hallous RA, Lavrovskaya E, Mody D, Lager D, Truong L. Diagnosis and typing of systemic amyloidosis: The role of abdominal fat pad fine needle aspiration biopsy. *CytoJournal* 2009; 6:24
- Arbustini E, Merlini G, Gavazzi A, Grasso M, Diegoli M, Fasani R, Bellotti V, Marinone G, Morbini P, Dal Bello B et al. Cardiac immunocyto-derived (AL) amyloidosis: an endomyocardial biopsy study in 11 patients. *Am Heart J*. 1995 Sep; 130(3 Pt 1):528-36
- Allen Burke, Fabio Tavora Practical cardiovascular pathology. Ed. Wolkers-Kluwer/LW&W 2011.
- Wittich CM, Neben-Wittich MA, Mueller PS, Gertz MA, Edwards WD. Deposition of amyloid proteins in the epicardial coronary arteries of 58 patients with primary systemic amyloidosis. *Cardiovasc Pathol*. 2007 Mar-Apr; 16(2):75-8
- Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, Theis JD, Bergen HR 3rd, Dogan A. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood* 2009 Dec 3; 114(24):4957-9