

Características Clínicas, Eletrocardiográficas e Ecocardiográficas na Amiloidose Cardíaca Significativa Detectada apenas à Necrópsia: Comparação com Casos Diagnosticados em Vida

Clinical, Electrocardiographic and Echocardiographic Findings in Significant Cardiac Amyloidosis Detected Only at Necropsy: Comparison with Cases Diagnosed in Life

Paulo Sampaio Gutierrez¹, Fábio Fernandes², Charles Mady², Maria de Lourdes Higuchi¹

Laboratório de Anatomia Patológica¹ e Unidade Clínica de Miocardiopatias da Divisão de Clínica² – Instituto do Coração (InCor) – Hospital das Clínicas da FMUSP – São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: Ainda hoje os casos de amiloidose cardíaca, em sua maioria, não são diagnosticados.

Objetivo: Revelar fatores relacionados à dificuldade no diagnóstico de amiloidose.

Métodos: Comparação entre os dados clínicos, eletrocardiográficos e ecocardiográficos de 17 pacientes nos quais a amiloidose foi detectada apenas à necrópsia (grupo I) e os de outros 9, nos quais a doença foi percebida em vida (grupo II). As variáveis quantitativas foram avaliadas pelo teste t e as qualitativas, pelo teste exato de Fisher, com nível de significância de $p < 0,05$.

Resultados: Houve diferenças quanto a idade (grupo I: 75,29 + 11,61 anos; grupo II: 58,67 + 11,07 anos), associação com outra doença cardíaca (grupo I: 52,94%; grupo II: 0%), baixa voltagem à eletrocardiografia (grupo I: 17,65%; grupo II: 66,67%) e disfunção diastólica à ecocardiografia (grupo I: 7,69%; grupo II: 62,50%). Algum grau de espessamento da parede ventricular esquerda (“hipertrofia”) foi encontrado em 75% dos casos de diagnóstico post-mortem e em 100% dos casos in vivo, porém a espessura da parede foi menor no grupo I (parede livre: 1,20 + 0,28 cm no grupo I vs. 1,53 + 0,18 cm no grupo II). Disfunção sistólica estava presente em 57,89% dos casos, sem diferença significativa entre os grupos.

Conclusão: A amiloidose é diagnosticada quando os padrões clínico, eletrocardiográfico e ecocardiográfico são “típicos”, mas na maioria dos casos o quadro não é assim, especialmente em idosos, em decorrência de associação com outras doenças, de falta de disfunção diastólica à ecocardiografia e de hipertrofia de grau leve. (Arq Bras Cardiol 2008;90(3):211-216)

Palavras-chave: Amiloidose / diagnóstico, miocárdio / patologia, eletrocardiografia, ecocardiografia.

Summary

Background: Currently, many cases of heart amyloidosis still fail to be diagnosed.

Objective: To disclose factors related to the difficulty in attaining the diagnosis of cardiac amyloidosis.

Methods: We compared the clinical, electrocardiographic and echocardiographic data of 17 patients in whom amyloidosis was diagnosed only at the necropsy (group I) with data from 9 patients in whom the disease was diagnosed in life (group II). The quantitative variables were compared by t-test and qualitative ones by Fisher's exact test. Significance was set at $p \leq 0.05$.

Results: The two groups showed differences regarding age (group I: 75.29 ± 11.61, group II: 58.67 ± 11.07 years), association with other cardiac disease (group I: 52.94%, group II: 0%), low voltage at the ECG (group I: 17.65%, group II: 66.67%), and diastolic dysfunction at the echocardiogram (group I: 7.69%, group II: 62.50%). Some degree of left ventricular thickening was found in 75% of necropsy cases and 100% of controls ($p=0.23$), but wall thickness was lower in group I (free left ventricular wall: 1.20 ± 0.28 cm versus 1.53 ± 0.18cm in group II, $p=0.01$). Systolic dysfunction was present in 57.89% of the cases, without significant difference between the groups.

Conclusion: Amyloidosis is diagnosed when the clinical, ECG, and echocardiogram patterns are “typical”, but most of the cases fail to be diagnosed, especially in elderly people, due to the association with other cardiac diseases, lack of diastolic dysfunction at the echocardiogram and only a slightly thickened ventricular wall. (Arq Bras Cardiol 2008;90(3):191-196)

Key words: Amyloidosis / diagnosis; myocardium / pathology; electrocardiography; echocardiography.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Paulo Sampaio Gutierrez •

Laboratório de Anatomia Patológica - Instituto do Coração (InCor) - Hospital das Clínicas da FMUSP - Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 - 05403-000 - São Paulo, SP - Brasil
E-mail: anppaulo@incor.usp.br

Artigo recebido em 1/6/07; revisado recebido em 28/6/07; aceito em 11/10/07.

Introdução

A amiloidose cardíaca é uma doença bem reconhecida, caracterizada pela deposição extracelular de proteínas beta-fibrilares insolúveis. O envolvimento cardíaco pode ocorrer em diferentes formas da doença, como na amiloidose senil ou na associada a proteína de cadeia leve de anticorpos¹. O miocárdio torna-se firme e não-complacente². O depósito amilóide pode ser restrito ao septo atrial, como é relativamente comum em idosos, ou mais difuso, comprometendo os ventrículos. Nesta última situação, pode ocasionar insuficiência cardíaca, com prognóstico reservado e não bem caracterizado pelos marcadores clássicos^{1,3}. A amiloidose cardíaca é habitualmente evidenciada quando, em pacientes com esse diagnóstico sintromico, a área cardíaca é relativamente pequena e há alterações, tais como baixa voltagem à eletrocardiografia e padrão restritivo-infiltrativo à ecocardiografia, especialmente se houver amiloidose sistêmica conhecida ou se outras doenças do coração tiverem sido descartadas.

A despeito de avanços em métodos complementares, o diagnóstico da amiloidose cardíaca é ainda bastante problemático. Em nosso hospital, observa-se que, exceto se a deposição estiver ligada a doença subjacente conhecida ou tiver caráter familiar, muitos casos são ainda detectados apenas à necrópsia. Essa dificuldade também é mencionada por outros autores⁴⁻⁶. O problema pode ainda ser percebido pelo fato de, em uma grande série de biópsias endomiocárdicas feitas para estabelecer causas de miocardiopatia, ter sido encontrada amiloidose cardíaca em 18% dos casos, sem identificação prévia da doença⁷.

O objetivo deste estudo foi comparar os achados clínicos, eletrocardiográficos e ecocardiográficos em pacientes com amiloidose diagnosticada à necrópsia com outros nos quais o diagnóstico foi obtido em vida.

Material e métodos

Nos arquivos de necrópsias do Laboratório de Anatomia Patológica do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor), foram selecionados casos de 1977 a 2004 nos quais a amiloidose foi considerada a causa principal da morte ou, na presença de outra doença cardíaca, contribuinte significativo para ela. Não foram incluídos os casos nos quais o patologista julgou ser o depósito amilóide um achado incidental, como, por exemplo, no septo atrial de idosos ou mesmo nos ventrículos, se restrito a poucos focos esparsos. A porcentagem de área do miocárdio ocupada por amilóide nos casos de associação com outras doenças foi similar àquela presente nos casos de amiloidose isolada.

Nenhum dos pacientes tinha doença subjacente à amiloidose, tais como as que levam à deposição de cadeias leves de anticorpos.

Os prontuários clínicos e os laudos de necrópsia foram revistos. As seguintes informações foram anotadas: idade; gênero; pressão arterial sistólica e diastólica e frequência cardíaca na entrada; presença de qualquer doença cardíaca associada; presença de insuficiência cardíaca ou choque; síncope; e intoxicação digitalica. Com relação à

eletrocardiografia, os dados a seguir foram selecionados como possivelmente relacionados a depósito amilóide: área inativa, distúrbios de condução, batimentos ventriculares prematuros ou fibrilação atrial, baixa voltagem, e alterações da repolarização ventricular.

Na maior parte dos casos, estavam disponíveis ecocardiograma bidimensional modo M e registros de Doppler coloridos feitos de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia^{8,9}. As medidas das espessuras do septo e da parede posterior do ventrículo esquerdo na diástole, dimensão diastólica final do ventrículo esquerdo (DdVE) e tamanho do átrio esquerdo foram anotadas. A fração de ejeção foi calculada pelo método de Teichholz e cols.¹⁰, e os casos com fração de ejeção < 55% foram considerados como portadores de disfunção. A velocidade de fluxo transmitral foi usada para analisar a disfunção diastólica. Amostra de volume era colocada no topo dos folhetos da valva mitral no corte quatro câmaras. Foram medidas a velocidade máxima diastólica precoce (onda E), a velocidade máxima diastólica tardia (onda A), a razão E/A e o tempo de desaceleração do enchimento inicial. Disfunção diastólica foi considerada presente se o paciente tivesse qualquer dos seguintes padrões: relaxamento anormal, padrão de fluxo pseudonormal ou padrão restritivo (onda E bem maior que a A).

Foram considerados os seguintes padrões ecocardiográficos: diagnóstico genérico de disfunção sistólica ou diastólica; espessamento da parede ventricular esquerda (em linguagem cotidiana chamada "hipertrofia", mas que, em verdade, na amiloidose não corresponde a real hipertrofia dos miocardiócitos e sim a espessamento decorrente do depósito extracelular), somando os casos em que tal medida estava acima de 12 mm àqueles em que havia avaliação subjetiva escrita nos relatórios; padrão granular de aspecto brilhante da parede; espessamento do septo atrial; espessamento valvar; e insuficiência valvar.

Para comparação dos resultados, foram avaliados os mesmo padrões clínicos, eletrocardiográficos e ecocardiográficos em pacientes com diagnóstico de amiloidose cardíaca estabelecido em vida, procurados por meio da Unidade de Informações Médico-Hospitalares do InCor. Entre eles, foram incluídos apenas os casos com confirmação morfológica da infiltração amilóide.

A comparação entre os dois grupos foi feita, quanto às variáveis contínuas, pelo teste *t* de Student e, quanto às qualitativas, pelo teste do exato de Fisher; sendo consideradas significativas as diferenças com $p \leq 0,05$.

Resultados

Entre 8.917 necrópsias, foram identificados 22 casos de amiloidose (0,41%). Em um deles, o diagnóstico havia sido feito antes da morte. Essa doença foi encontrada em prontuários clínicos de outros 15 pacientes (que, portanto, tiveram diagnóstico em vida e foram usados como controles), dos quais em 8 havia confirmação por biópsia endomiocárdica e em 1, por necrópsia. Quatro casos e um controle foram excluídos porque seus prontuários completos não foram encontrados. Dessa forma, foram incluídos 17 pacientes com

diagnóstico estabelecido na necrópsia (grupo I) e 9 casos com diagnóstico estabelecido em vida (grupo II).

Os dados clínicos concernentes aos pacientes estão apresentados na tabela 1. A diferença na distribuição dos gêneros não foi significativa, com 11 pacientes (64,71%) do grupo I e 4 (44,44%) do grupo II do sexo feminino ($p = 0,42$). Como esperado, insuficiência cardíaca foi encontrada na maioria dos pacientes, e a diferença entre os grupos não foi significativa. O mesmo ocorreu quanto às pressões arteriais sistólica e diastólica, à frequência cardíaca e à intoxicação digitalica. Do total de 26 pacientes, 9 (34,62%) tinham outra doença cardíaca associada (todos do grupo I), sendo a diferença significativa ($p = 0,01$). As doenças associadas foram: 5 casos, doença isquêmica do coração isoladamente; 2 casos, hipertensão arterial sistêmica isoladamente; 1 caso, ambas as anteriores; e 1 caso, hipertensão arterial sistêmica e valvopatia mitral reumática associadas.

A média de idade e a mediana no grupo I foram de 75,29 e 74 anos, e no grupo II esses valores foram de 58,67 e 60,

respectivamente (teste t , $p < 0,01$). Vale notar que mesmo se forem excluídos os casos com outra doença cardíaca associada, a diferença na idade permanece significativa (grupo I, 71,00; grupo II, 58,67; $p = 0,04$).

Como mostrado na tabela 2, baixa voltagem em eletrocardiografia foi encontrada em 66,67% dos casos do grupo II e em apenas 17,65% no grupo I ($p = 0,03$). Os demais aspectos eletrocardiográficos (áreas inativas, distúrbios de condução, alterações da repolarização ventricular e fibrilação atrial) não tiveram diferença entre os grupos.

A tabela 3 apresenta os achados ecocardiográficos mais importantes. Embora não tenha sido encontrada diferença quanto à presença ou não de espessamento (hipertrofia) do ventrículo esquerdo (75% dos casos e 100% dos controles; $p = 0,23$), as espessuras da parede posterior do ventrículo esquerdo e do septo ventricular foram significativamente menores no grupo I em comparação com o grupo II (1,20 x 1,53 cm, $p < 0,01$, e 1,26 x 1,51 cm, $p = 0,04$,

Tabela 1 - Dados clínicos dos pacientes dos grupos I (amiloidose detectada à necrópsia, n = 17 exceto onde diferentemente anotado) e II (amiloidose diagnosticada em vida, n=9 exceto onde diferentemente anotado) – médias e desvios padrão das variáveis contínuas e porcentagens de casos com a característica presente nas variáveis qualitativas

Grupo	Idade (anos)	Gênero	PA sistólica	PA diastólica	FC	ICC / choque	Síncope	OD	ID
I	75,29 ± 11,61	F 64,71%	107,31 ± 23,68 (n=14)	68,46 ± 12,14 (n=14)	92,62 ± 15,54 (n=14)	88,24%	11,76%	52,94%	5,88%
II	58,67 ± 11,07	F 44,44%	101,67 ± 24,01 (n=6)	68,33 ± 6,83 (n=6)	78,00 ± 14,07 (n=6)	100%	0,00%	0,00%	0,00%
p	< 0,01	0,42	0,64	0,97	0,07	0,53	0,53	0,01	0,53

PA - pressão arterial sistêmica; FC - frequência cardíaca de entrada; ICC - insuficiência cardíaca congestiva; OD - associação com outra doença cardíaca; ID - intoxicação digitalica; F - feminino.

Tabela 2 - Achados eletrocardiográficos nos pacientes dos grupos I (amiloidose detectada à necrópsia, n=17) e II (amiloidose diagnosticada em vida, n=9) - porcentagens de casos com a característica presente

Grupo	Área inativa	Bloqueio	Batimentos ventriculares prematuros	Baixa voltagem	Alterações na repolarização ventricular
I	47,06%	41,18%	35,29%	17,65%	17,65%
II	55,56%	33,33%	11,11%	66,67%	22,22%
p	1,00	1,00	0,36	0,03	1,00

Tabela 3 - Achados ecocardiográficos nos pacientes dos grupos I (amiloidose detectada à necrópsia) e II (amiloidose diagnosticada em vida) – médias e desvios padrão das variáveis contínuas e porcentagens de casos com a característica presente nas variáveis qualitativas

Grupo	SIV	P	DdVE	AE	FE	H	DS	DD	GB	ESA
I	1,26 ± 0,27 (n=11)	1,20 ± 0,28 (n=12)	4,88 ± 0,81 (n=12)	4,27 ± 0,63 (n=9)	0,49 ± 0,13 (n=11)	75% (n=12)	66,7% (n=12)	7,69% (n=13)	0% (n=7)	0% (n=7)
II	1,51 ± 0,20 (n=8)	1,53 ± 0,18 (n=8)	4,27 ± 0,42 (n=7)	4,26 ± 0,54 (n=7)	0,52 ± 0,09 (n=6)	100% (n=9)	37,5% (n=8)	62,5% (n=8)	12,5% (n=8)	25% (n=8)
p	0,04	0,01	0,15	0,98	0,65	0,23	0,38	0,01	1,00	0,47

SIV - espessura do septo interventricular; P - espessura da parede posterior; DdVE - diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; AE - átrio esquerdo; FE - fração de ejeção; H - espessamento ("hipertrofia") da parede ventricular (medido ou descrito); DS - disfunção sistólica; DD - disfunção diastólica; GB - padrão granular brilhante de ecogenicidade; ESA - espessamento do septo atrial.

Artigo Original

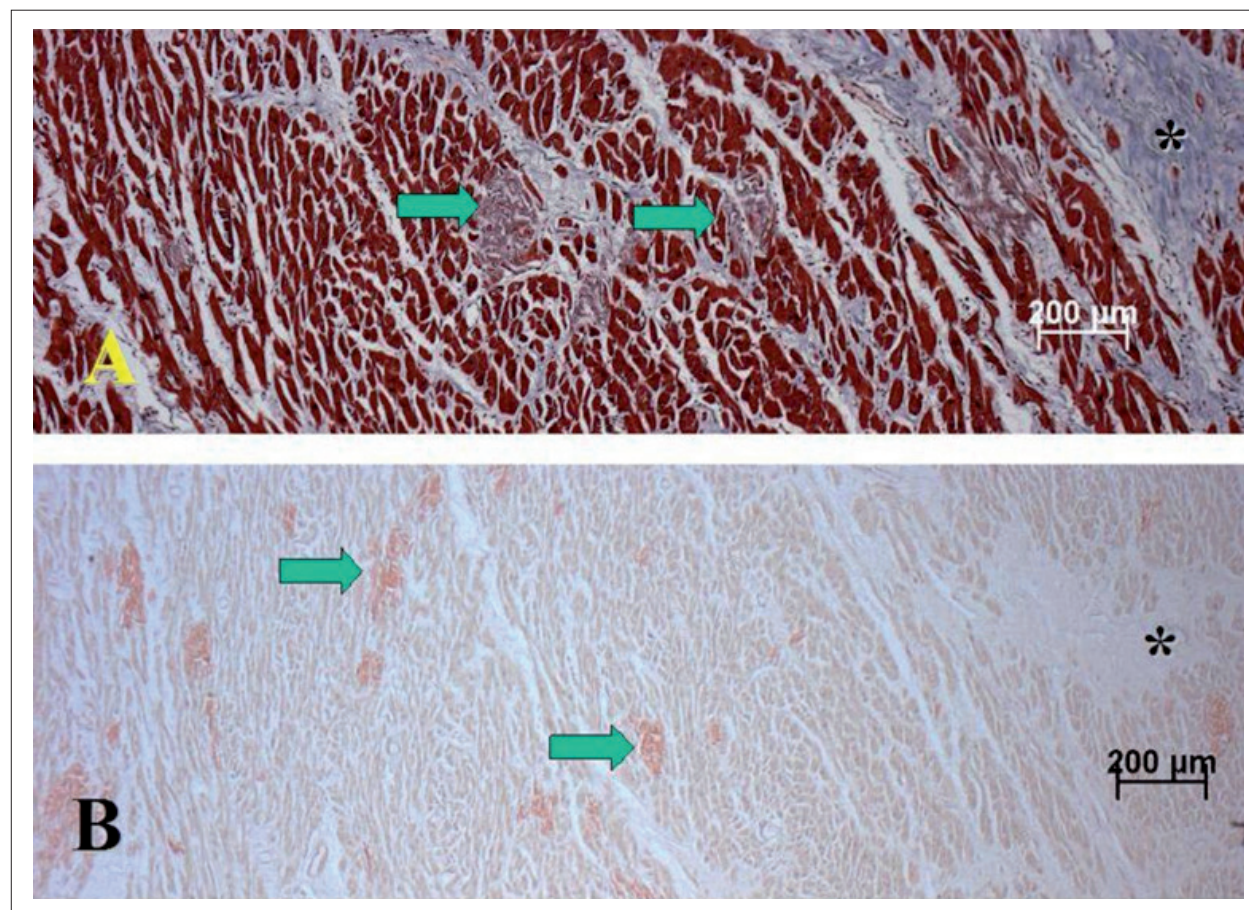
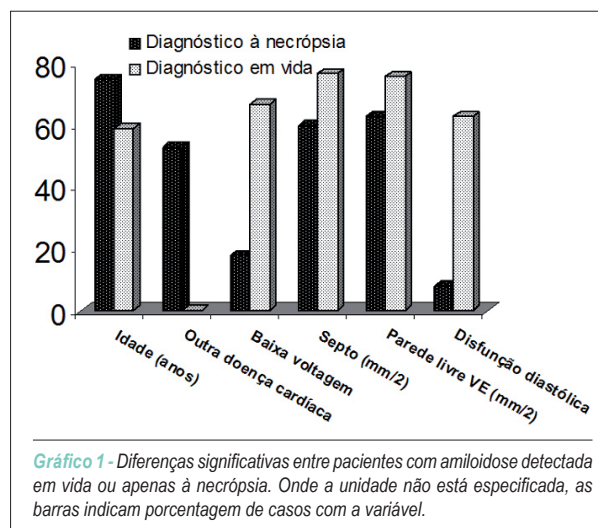
respectivamente). As diferenças com relação a disfunção sistólica (66,67% dos casos no grupo I vs. 37,5% no grupo II; $p = 0,38$) e fração de ejeção ($0,49 \pm 0,13$ no grupo I vs. $0,52 \pm 0,09$; $p = 0,65$) não foram significativas. Por outro lado, a maior parte dos pacientes do grupo II (62,5%) tinha disfunção diastólica, encontrada em apenas 7,69% no grupo I ($p = 0,02$). Não foram detectadas diferenças significativas em relação a padrão granular e espessamento do septo atrial (ambos ausentes no grupo I e presentes em 12,5% e 25% dos casos do grupo II, respectivamente; $p = 1,00$ e $0,47$), assim como quanto a insuficiência e espessamento valvares, encontrados em 75,00% e 25,00%, respectivamente, dos casos no grupo I e em 71,43% e 28,57% dos casos no grupo II (ambos $p > 0,05$, dados não apresentados em qualquer tabela).

A figura 1 exemplifica um caso de associação entre amiloidose e outra doença cardíaca em paciente idoso. Gráfico resumindo todas as diferenças entre pacientes com e sem diagnóstico durante a vida é apresentado na gráfico 1.

Discussão

Embora o reconhecimento de várias doenças cardiovasculares tenha melhorado em nosso hospital nas últimas décadas, como

resultado da experiência dos cardiologistas e da melhoria da qualidade de meios de diagnóstico, a amiloidose cardíaca em grande parte das vezes só é detectada à necrópsia. Como



será comentado a seguir, concepções a respeito de aspectos clínicos e de exames complementares da doença que na verdade se aplicam apenas a parte dos casos parecem ter papel nesse problema.

A suspeita de amiloidose é feita em geral quando se sabe que o paciente com insuficiência cardíaca tem a forma sistêmica da doença de depósito⁵ ou quando outras doenças cardíacas são descartadas. No entanto, em nosso conjunto de pacientes, entre os quais não havia nenhum caso de amiloidose sistêmica, 34,62% dos pacientes tinham outra doença cardíaca em associação. Em nenhum de tais casos o diagnóstico de amiloidose pôde ser obtido em vida. Dessa forma, na presença de insuficiência cardíaca em grau não esperado para a doença de que o paciente seja portador, deve-se suspeitar de associação com amiloidose. A doença isquêmica do coração foi a mais comum associação em nossos casos. Vale realçar que o depósito amilóide pode contribuir para a obstrução das artérias coronárias⁶, o que de fato aconteceu em alguns dos pacientes deste estudo.

A associação com outra doença do coração pode ser razão por que, a despeito do fato de a amiloidose aumentar com a idade¹¹, em nosso trabalho os pacientes com diagnóstico em vida eram significativamente mais jovens que os sem esse diagnóstico. No entanto, mesmo excluindo casos com outra doença, permanece a diferença na idade. Isso possivelmente ocorre porque a amiloidose senil é freqüentemente restrita ao septo atrial, não causando disfunção cardíaca; esse fato, porém, não deve deixar esquecer de que a incidência total da doença, inclusive dos casos sintomáticos, aumenta com a idade¹¹.

O envolvimento do sistema cardiovascular pela amiloidose é polimórfico, já tendo sido descritos insuficiência cardíaca em padrão restritivo, fibrilação atrial, retardos intraventriculares da condução, taquicardia ventricular, síncope, embolismo pulmonar e morte súbita em decorrência de fibrilação ventricular¹². Definem-se como critérios para a amiloidose cardíaca o espessamento da parede ventricular esquerda acima de 12 mm na ausência de história de hipertensão arterial sistêmica e ao menos uma das características a seguir: dilatação atrial com ventrículos de tamanho pequeno, derrame pericárdico, e padrão restritivo da insuficiência cardíaca¹².

Embora comum na amiloidose, não foi encontrada intoxicação digitalica em nossos pacientes diagnosticados durante a vida. Apareceu em dois casos do grupo I (um com e um sem outra doença do coração), mas esse fato não ajudou a perceber o depósito. Com relação às demais variáveis, a ausência de diferenças entre os grupos era esperada.

A eletrocardiografia é um método não-invasivo, que pode ajudar no estabelecimento do diagnóstico de amiloidose. Baixa voltagem ou pouca progressão das derivações precordiais são as características sugestivas da doença. Como apontado por Dubrey e cols.¹³, a suspeita de amiloidose cardíaca deve ser levantada se o eletrocardiograma demonstrar as características típicas de baixa voltagem, quando adicionada ao achado de espessura aumentada da parede ventricular, uma vez que as outras causas de espessamento ventricular levam a alta

voltagem. Por outro lado, Murtagh e cols.¹⁴ encontraram baixa voltagem em apenas 46% dos pacientes. Neste estudo, também foi demonstrado que considerável número de pacientes (8/26 ou 8/17, se não forem considerados aqueles com co-morbidades) não apresentava esse achado eletrocardiográfico, causando significativa diferença entre os grupos. Assim, a baixa voltagem pode ser considerada boa pista para o diagnóstico, embora sua ausência não deva ser superestimada para descartar amiloidose. Outros dados eletrocardiográficos, como padrão de infarto, podem ser encontrados na presença ou mesmo na ausência de doença aterosclerótica coronária obstrutiva, pela deposição na microcirculação e nas pequenas artérias intramiocárdicas. Fibrilação atrial e distúrbios da condução também são comuns¹², mas nos pacientes deste estudo essas alterações estiveram presentes em ambos os grupos, sem diferenças entre eles.

Sabe-se que a amiloidose aumenta a espessura da parede ventricular¹³, alteração que em linguagem corrente é chamada de hipertrofia. Entretanto, é preciso realçar que o espessamento é com freqüência menos exuberante que o esperado: média de 1,37 cm (septo) e de 1,33 cm (parede livre). Essa é a razão da dificuldade em se chegar ao diagnóstico ($p < 0,05$ para ambas as medidas).

Outra idéia relativa à amiloidose e que dificulta seu diagnóstico é que usualmente há disfunção diastólica. Neste estudo, enquanto a disfunção sistólica estava presente em 57,89% dos casos, a disfunção diastólica foi encontrada em apenas 28,57% deles. Em parte, isso se deve à associação com outras doenças, mas mesmo considerando só os pacientes nos quais a amiloidose foi o achado principal, encontrou-se predominância da disfunção sistólica (6 pacientes em 11, 54,55%) sobre a disfunção diastólica (6 casos em 12, 50%).

Os outros sinais "típicos" de amiloidose (ecogenicidade granular brilhante e espessamento atrial) apareceram em proporção relativamente baixa, mesmo nos casos com diagnóstico em vida.

Rahman e cols.¹⁵ propuseram uma combinação de critérios não-invasivos como instrumento diagnóstico em pacientes com hipótese de amiloidose; no entanto, há muitos casos nos quais sequer se faz a suspeita da doença. Uma análise global de nossos dados indica que o que difere entre os dois grupos é o quão típica é a apresentação clínica. Apenas casos bem característicos são detectados em vida. Vale realçar que, neste estudo, os pacientes do grupo I tinham quadro clínico particularmente grave, tendo sido atendidos em hospital de alta complexidade e morrido em decorrência da doença. Mesmo assim, alterações exuberantes estavam ausentes; em estágios iniciais, o reconhecimento deve ser ainda mais difícil. Os fatores associados à falha no diagnóstico clínico da amiloidose cardíaca foram: idade elevada, associação com outra doença cardíaca, disfunção sistólica e não-diastólica, e parede com espessamento leve em vez de acentuado. É preciso que essa possibilidade diagnóstica deixe de ser considerada apenas quando há doença sistêmica conhecida, passando a ser mais aventada entre as causas de insuficiência cardíaca, mesmo em pacientes sem os padrões clínicos, eletrocardiográficos e ecocardiográficos clássicos, incluindo os portadores de outra doença cardíaca.

Agradecimento

Paulo Sampaio Gutierrez recebe bolsa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

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

1. Ng B, Connors LH, Davidoff R, Skinner M, Falk RH. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated amyloidosis. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 1425-9.
2. Kushwaha SS, Fallon JT, Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1997; 336: 267-76.
3. Kristen AV, Meyer FJ, Perz JB, Schonland SO, Hundemer M, Hegenbart U, et al. Risk stratification in cardiac amyloidosis: novel approaches. *Transplantation.* 2005; 80 (Suppl): S151-5.
4. Kholova I, Niessen HW. Amyloid in the cardiovascular system: a review. *J Clin Pathol.* 2005; 58: 125-33.
5. Falk RH. Diagnosis and management of cardiac amyloidoses. *Circulation.* 2005; 112: 2047-60.
6. Neben-Wittich MA, Wittich CM, Mueller PS, Larson DR, Gertz MA, Edwards WD. Obstructive intramural coronary amyloidosis and myocardial ischemia are common in primary amyloidosis. *Am J Med.* 2005; 118: 1287. e1-1287.e7.
7. Ardehali H, Qasim A, Cappola T, Howard D, Hruban R, Hare JM, et al. Endomyocardial biopsy plays a role in diagnosing patients with unexplained cardiomyopathy. *Am Heart J.* 2004; 147: 919-23.
8. Sahn DJ, DeMaria AN, Kisslo J, Weyman A. The Committee on M-mode Standardization of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation.* 1978; 58: 1072-83.
9. Schiller NB, Shan PM, Crawford M, De Maria A, Devereux R, Feigebaum H, et al. American Society of Echocardiography Committee on Standards, subcommittee on quantification of two-dimensional echocardiograms. Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Echocardiogr.* 1989; 2: 358-67.
10. Teichholz LE, Cohen MV, Sonnenblick EH, Gorlin R. Study of left ventricular geometry and function by B-scan ultrasonography in patients with and without asynergy. *N Engl J Med.* 1974; 291:1220-6.
11. Cacoub P, Axler O, De Zuttere D, Hausfater P, Amoura Z, Walter S, et al. Amyloidosis and cardiac involvement. *Ann Med Interne (Paris).* 2000; 151 (8): 611-7.
12. Hassan W, Al-Sergani H, Mourad W, Tabbaa R. Amyloid heart disease: new frontiers and insights in pathophysiology, diagnosis, and management. *Tex Heart Inst J.* 2005; 32: 178-84.
13. Dubrey SW, Cha K, Simms RW, Skinner M, Falk RH. Electrocardiography and Doppler echocardiography in secondary (AA) amyloidosis. *Am J Cardiol.* 1996; 77: 313-5.
14. Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, Kyle RA, Tajik AJ, Grogan M. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol.* 2005; 95: 535-7.
15. Rahman JE, Helou EF, Gelzer-Bell R, Thompson RE, Kuo C, Rodriguez ER, et al. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 410-5.