

Amiloidosis: Desafío en Imagenología

Amyloidosis: Challenge in Imaging

Luisa Vera

RESUMEN

La amiloidosis describe un grupo de desórdenes donde existe un depósito anormal en los tejidos, de proteínas insolubles en el espacio extracelular. La nomenclatura en la amiloidosis se basa en el tipo de fibrilla. Actualmente se denominan Amiloidosis AL, Amiloidosis AA, Amiloidosis ATTR, esta última se subdivide en ATTR_m y ATTR_{wt}. Las manifestaciones son variadas dependiendo del tipo de amiloidosis y órgano afectado. La radiología juega un rol fundamental en la interpretación de la imagen, siendo esta característica, en diversos órganos, donde la Resonancia Magnética y la Tomografía constituyen herramientas para un acercamiento diagnóstico. Esta revisión enfoca la utilidad

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.2.15>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9515-822X>

Médico Radiólogo. Adjunto al Servicio de Radiología del Urológico San Román. Y Centro Diagnóstico Docente Las Mercedes (CDD). Egresado de La Universidad Central de Venezuela (UCV).

E-mail: lameliavera@gmail.com

Recibido: 23 de mayo 2022

Aceptado: 7 de junio 2022

clínica de varias modalidades de imagen que tiene una alta sensibilidad y especificidad, en el diagnóstico de amiloidosis, principalmente en cerebro y corazón, donde los avances actuales son prometedores. En otros sistemas de órganos igualmente, la imagen es de gran utilidad, siempre con el respaldo histopatológico.

SUMMARY

Amyloidosis describes a group of disorders where there is an abnormal deposition in the tissues of insoluble proteins in the extracellular space. The nomenclature in amyloidosis is based on the type of fibril. They are currently called AL amyloidosis, AA amyloidosis, ATTR amyloidosis, the latter is subdivided into ATTR_m and ATTR_{wt}. The manifestations are varied depending on the type of amyloidosis and the affected organ. Radiology plays a fundamental role in the interpretation of the image, being this characteristic, in various organs, where the Magnetic Resonance and tomography are tools for a diagnostic approach. This review focuses on the clinical utility of several imaging modalities that have high sensitivity and specificity, in the diagnosis of Amyloidosis, mainly in the brain and heart, where current advances are promising. In other organ systems as well, the image is very useful, always with histopathological support.

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis describe un grupo de desórdenes heterogéneos, en los cuales existe un depósito anormal de proteínas mal plegadas, insolubles, en el espacio extracelular, llevando a una disfunción orgánica, con gran desafío en el diagnóstico (1,2).

El término amiloide se deriva de la palabra griega para almidón y se atribuyó al botánico alemán Matthias Schleiden en 1838 (3). Amiloide está compuesto de agregados proteicos, formados por subunidades proteicas solubles, que característicamente se tiñe con Rojo Congo y demuestra una combinación de colores anómalos bajo la luz polarizada, birrefringencia verde manzana clásicamente (4).

La amiloidosis se clasifica ampliamente como sistémica o localizada y como hereditaria o adquirida. La nomenclatura para describir la amiloidosis se basa en el tipo de fibrilla; los términos anteriores de Amiloidosis primaria y secundaria ahora se denominan Amiloidosis de cadena ligera amiloide (AL) y amiloide A (AA), respectivamente.

El Comité Internacional de La Sociedad de Amiloidosis (ISA), en cuanto a la Nomenclatura Amiloide en 2018 y 2020 (5,6), estableció las siguientes recomendaciones:

1. Las fibrillas de amiloide no son uniformes y se pueden reconocer varias “clases”. Por lo tanto, cuando se utiliza la palabra “amiloide”, es necesaria una definición más precisa.
2. AL, ATTR, etc. son nombres de proteínas amiloides. Las enfermedades correspondientes son amiloidosis AL (por cadena larga), amiloidosis ATTR (por transtirina), etc.
3. Las enfermedades que dependen de las mutaciones del gen de la proteína amiloide son “hereditarias” y no deben llamarse “familiares”. No deben utilizarse las denominaciones “polineuropatía amiloide familiar” o “miocardiopatía amiloide familiar”.
4. Una proteína de fibrilla amiloide variante se define mejor mediante la descripción exacta de la mutación. La variante debe definirse mediante un código de una letra y numerarse a

partir de la proteína madura, p.e.: ATTRV122I o ATTRV30M. En lugar de la mutación exacta, se puede usar la designación ATTRv (variante) y se prefiere a ATTRm (mutante). Igualmente, El Comité recomienda el uso de proteínas maduras en la numeración de los residuos de aminoácidos, es decir, sin secuencias líder. También se puede incluir la numeración del precursor completo, pero luego entre paréntesis después de la proteína madura, p.e. TTRV30M (pTTRV50m). También debe subrayarse que las abreviaturas son para las proteínas, no para las enfermedades. Para estos, se debe usar el nombre de la proteína seguido de “amiloidosis”. Se puede utilizar una designación de enfermedad más específica, p.e. Miocardiopatía ATTRv o polineuropatía ATTR. TTRV30M (p.TTRV50M).

La forma más común de amiloidosis sistémica en los Estados Unidos es AL, donde un reportaje de Clínica Mayo mostró que la incidencia de amiloidosis AL, en Olmsted, Minnesota fue de 1,2 por 100 000 personas por año, permaneciendo estable desde 1990 hasta 2015 (7).

La amiloidosis AL se asocia con una discrasia de células plasmáticas subyacente y se caracteriza por el depósito anormal de fibrillas de proteína derivadas de fragmentos de cadena ligera de inmunoglobulina. Casi todos estos pacientes tendrán una cadena ligera monoclonal detectable en la orina o el suero (lambda o Kappa), y una fracción de ellos (20 %) tendrá mieloma múltiple concurrente (8), pero puede también ocurrir en el escenario de inflamación crónica, diálisis a largo plazo, condiciones hereditarias y malignas (6).

La amiloidosis AA está causada por la formación de fibrillas derivadas de una proteína precursora de fase aguda producida en el hígado, la AA sérica. La amiloidosis AA se asocia con infección o inflamación crónica, malignidad de órganos sólidos y afecciones familiares como la fiebre mediterránea familiar (9).

La amiloidosis ATTR es una amiloidosis sistémica progresiva, que puede ser dividida en dos subtipos: ATTRm, que es una enfermedad hereditaria autosómica dominante, donde hay sustitución de un aminoácido en la proteína y ATTRwt (previamente llamada amiloidosis

senil) causada por una condición intrínseca que típicamente ocurre en ancianos (10).

En la amiloidosis localizada, los sitios típicos de depósito amiloide son periorbitario, nasofaríngeo, pulmón, bronquio, piel, ganglios linfáticos y el tracto urinario o gastrointestinal (11).

MANIFESTACIONES

Amiloidosis es frecuentemente llamado “el gran imitador”, porque es usual que tenga una presentación clínica no específica (11).

Las manifestaciones multisistémicas son comunes en la amiloidosis AL y AA, y a menudo se manifiestan clínicamente con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, proteinuria en rango nefrótico, síndrome del túnel del carpo, hipotensión ortostática, macroglosia, hepatomegalia, equimosis y neuropatía periférica (12-14).

El compromiso renal se presenta en el 68 % de los pacientes, presentándose como albuminuria y pérdida progresiva de la función renal, siendo la biopsia renal muchas veces requerida para determinar la causa de la proteinuria, cuando el diagnóstico no está claro, en caso de que el paciente sea hipertenso o diabético (15). Igualmente, todo paciente con proteinuria masiva y de avanzada edad debe realizársele electroforesis de proteínas en orina y sangre para el diagnóstico de gammopatías.

La falla cardíaca es vista en un 82 % de los pacientes y consiste en cardiomiopatía restrictiva, con cuatro estadios de severidad de la enfermedad, los cuales son evaluados con biomarcadores: NT proBNP (N-terminal proB-type natriuretic peptide) y troponinas- T (cTnT) de alta sensibilidad, usados por actuales sistemas para estadiaje y pronóstico (16).

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN DE LA AMILOIDOSIS POR SISTEMA DE ÓRGANOS

El análisis histopatológico de la proteína precursora de amiloide es la base principal para diagnosticar y tipificar amiloide. En la mayoría de los casos, se requiere una biopsia de tejido directa del órgano sospechoso involucrado o de la grasa

subcutánea abdominal anterior (biopsia de la almohadilla grasa) para un estudio adicional (17).

La remisión a radiología para la biopsia central de la almohadilla adiposa guiada por ecografía está en aumento. La sensibilidad de esta técnica varía según el tamaño de la muestra y el tipo de amiloide. Específicamente, existe una sensibilidad relativamente alta para el tipo AL con muestras de tamaño suficiente (casi el 100 % con tamaños >700 mm³) pero una sensibilidad menor para ATTR (12 %) (18).

La gammagrafía nuclear con componente P amiloide sérico marcado con yodo 123 se puede realizar para evaluar la extensión de la enfermedad en la amiloidosis sistémica. Sin embargo, su uso está restringido a centros especializados en Europa. Recientes avances en imagen han permitido una mayor especificidad en el diagnóstico de la amiloidosis, basado en imagen, especialmente en el corazón. Aún así el diagnóstico en la mayoría de los órganos es sugerido con imagen y requiere confirmación histopatológica y tipificación para pronóstico y tratamiento (19).

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La enfermedad de Alzheimer, la causa más común de demencia está asociada a depósitos de Beta- amiloides a nivel extracelular y acumulación intracelular de proteína t-hiperphosphorilada. La imagen por Tomografía Computarizada (TC) y Resonancia Magnética (RM) cerebral puede excluir causas alternativas de demencia, en edades tempranas y cuantificar la pérdida de volumen, como atrofia de hipocampo y corteza entorrinal. Igualmente, varios biomarcadores en tomografía por emisión de positones (PET), están disponibles para evaluar el depósito de amiloide cerebral (fluorine-18 (¹⁸F)-flor-betapir y ¹⁸F-fluorodeoxyglucose) (FDG) (20).

Angiopatia amiloide cerebral (AAC), es la más frecuente causa de hemorragia lobar en pacientes ancianos y su diagnóstico predice hemorragias futuras y complicaciones isquémicas (21,22), siendo la AAC diagnosticada usando los criterios Boston modificados (23,24).

En la resonancia magnética del cerebro,

los criterios establecidos para el diagnóstico de la angiopatía amiloide cerebral permiten un “diagnóstico probable” sin confirmación patológica cuando hay hallazgos característicos (19).

El incremento generalizado del uso de secuencias T2* y susceptibilidad hemática (SWI) por RM ha influenciado enormemente la detección de micro-sangrados (Figura 1). Así en estudios de cuatro hospitales, basados en hallazgos de Resonancia Magnética cerebral según criterios Boston para probable AAC, los casos mostraron sensibilidad de 42 %- 77 % y especificidad de 88 %-100 (%). Estos hallazgos de AAC por TC y RM, según los criterios Boston modificados

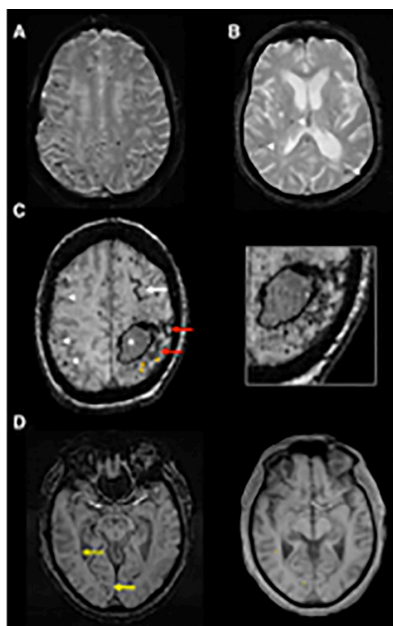


Figura 1. A. Micro-sangrado múltiple lobar estrictamente en T2* imagen de RM en Paciente femenino, 69ª quien presentó hemorragia cerebral lobar espontánea, La autopsia cerebral mostró AAC avanzada B. micro-sangrado cerebral mixto (cabezas de flechas), afectando el tálamo derecho, territorio hemisférico profundo, regiones lobares, por lo tanto, no cumple criterio de Boston para probable AAC. C. hemorragia lobar frontoparietal subaguda (*), micro-sangrados lobares (flechas blancas) en imágenes de susceptibilidad (SWI) en femenina de 78ª, adicionalmente se muestra foco de micro-sangrado (cabeza de flecha naranja) y siderosis superficial cortical (flechas rojas) D. SWI de masculino de 71 a con pérdida de memoria y AAC en biopsia cerebral con micro-sangrados (flechas amarillas) en lóbulos temporal y occipital derechos

incluyen: hemorragias intracerebrales múltiples o microsangrados en regiones lobares, corticales o corticlobares (Figura 2), alternativamente hemorragia simple o microsangrado en estas regiones en la presencia de siderosis superficial cortical (25).

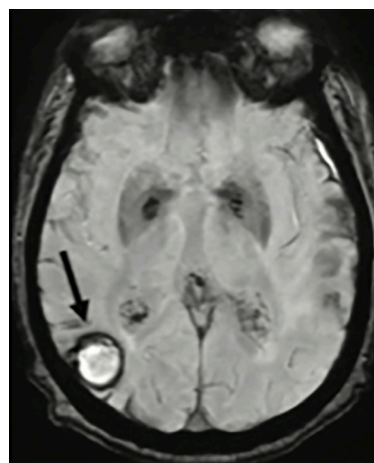


Figura 2. RM cerebral axial, imagen GE T2, representa imagen clásica de hematoma cortical, con diagnóstico verificado por biopsia de AAC, simulando metástasis, en mujer de 70 años, carcinoma papilar de peritoneo (19).

MANIFESTACIONES CARDIOTORÁCICAS

Amiloidosis cardíaca

Los tipos más comunes de amiloidosis cardíaca son AL y ATTR. ATTR puede ser subdividida en dos tipos acorde a sus mutaciones genéticas: El tipo mutante (ATTR_{mt}) y tipo wild (ATTR_{wt}) (26). La amiloidosis que involucra el corazón se manifiesta como una cardiomiopatía restrictiva, debido a depósito de amiloide en el intersticio miocárdico, resultando en expansión del espacio extracelular, con engrosamiento biventricular, frecuentemente con fracción de eyección conservada (27).

El diagnóstico no invasivo de Amiloidosis cardíaca incluye ecocardiografía, RM y Gammagrafía ósea (19). Las Guías de Cardiología de La Sociedad Europea recomiendan RM cardíaca en pacientes con sospecha de Amiloidosis cardíaca o cardiomiopatía hipertrófica (28).

La ecocardiografía suele ser el estudio de preferencia para una evaluación inicial del compromiso cardíaco dada su amplia disponibilidad, su naturaleza no invasiva, la óptima resolución espacial y temporal y bajo costo. Diferentes signos nos orientan a pensar en amiloidosis cardíaca (AC), los cuales no son confirmatorios ni tampoco específicos, sobre todo en la etapa inicial de la enfermedad. Un signo sugestivo es la presencia de engrosamiento de las paredes ventriculares en ausencia de alteración valvular o hipertensión arterial, o cuya magnitud resulta inapropiada respecto de los voltajes del ECG. En la AC, es característico un engrosamiento parietal asociado con bajos voltajes (29-31).

La RM cardíaca tiene doble propósito en evaluar los hallazgos asociados con el depósito de amiloide y excluir otras causas de falla cardíaca. Los hallazgos típicos de amiloidosis cardíaca en RM incluyen un realce global de gadolínico tardío subendocárdico o transmural, intensidad de señal y volumen extracelular (VEC) en T1 nativo, incrementados, así como dificultad para anular la señal del miocardio (19,32).

El realce tardío de gadolínico, es el método más reconocido para identificar compromiso cardíaco en amiloidosis, con una sensibilidad y especificidad de aproximadamente 85 % -90 %, respectivamente (33), así se administra gadolínico

endovenoso, obteniéndose imágenes, por lo menos 10 minutos posterior a la inyección, con un realce de patrón subendocárdico, que corresponde a fibrosis, (Figura 3), consecuencia de isquemia, la cual es debido a obstrucción capilar por depósito amiloide (34).

El compromiso cardíaco por amiloidosis ATTR tiene un patrón transmural (90 %) más común, en realce tardío de gadolínico, con respecto a amiloidosis AL (37 %). Realce tardío transmural indica pobre pronóstico en pacientes con amiloidosis cardíaca (36).

Cine Cardíaco por RM, con secuencias *balanced Steady State Free-Precession* (SSFP), permite evaluar la morfología y función cardíaca. El engrosamiento de miocardio en ventrículo izquierdo es más común en amiloidosis cardíaca AL y el engrosamiento asimétrico del septum interventricular se presenta mayormente en cardíaca ATTR, lo que puede confundirse con miocardiopatía hipertrófica (MCH) obstructiva o apical (32,37).

La Gammagrafía ósea es realizada con ^{99m}Tc-PYP (*Technetium-99m pyrophosphate*) y ^{99m}Tc-DPD (*technetium-99m 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid*), demostrando este último una sensibilidad de 97 % y especificidad de 100 %, para amiloidosis cardíaca ATTR, (Figura 4), lo cual tiene implicación en el tratamiento (38, 39).

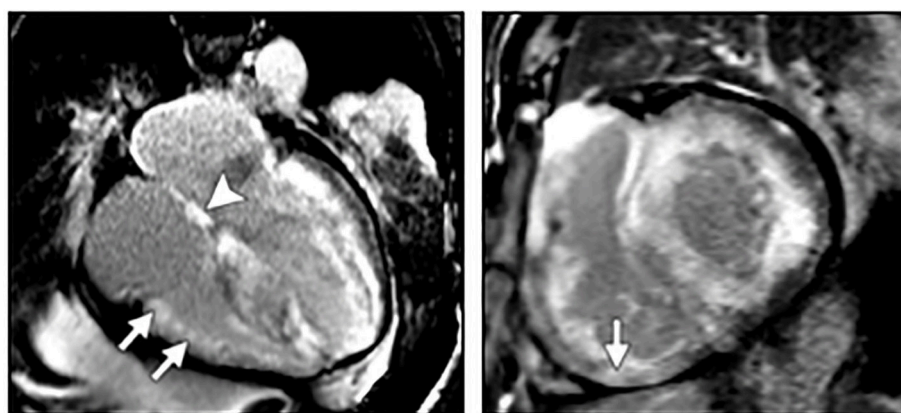


Figura 3. AC en paciente, masculino de 71^a, con síntomas sugestivos de ICC, con ecocardiograma que mostraba engrosamiento de la pared biventricular. a) Phase-sensitive inversion recovery, en 4 cámaras, donde 15 minutos después de la administración de contraste gadolínico, muestra un realce en el miocardio del ventrículo derecho, tabique interventricular b) eje corto, donde se observan realce subendocárdico y transmural de ambos ventrículo. Los hallazgos son típicos de Amiloidosis cardíaca (35).

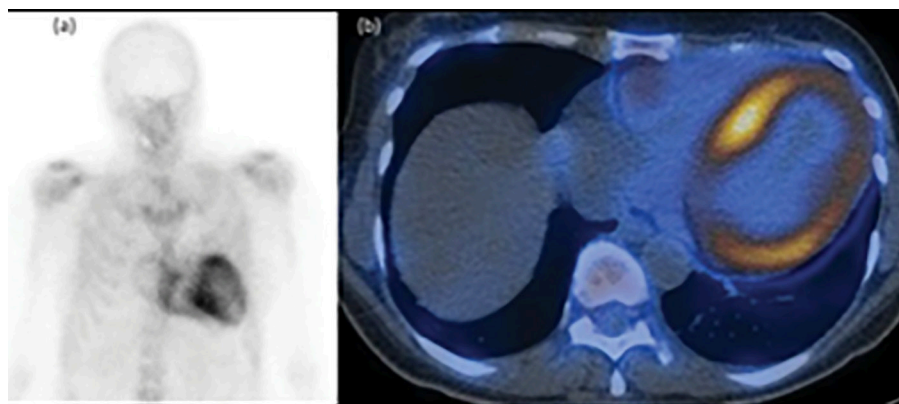


Figura 4. Gammagrama cuerpo entero, con ^{99m}Tc -DPD a) SPECT-CT b) Perugini grado 2, en paciente con amiloidosis cardíaca ATTR (40).

Gammagrafía Iodo 123 (I^{123}) meta-iodo-bencilguanidina (MIBG^{123}), puede ser usada para detectar desnervación cardíaca simpática en pacientes con AL o ATTR, siendo predictor para mal pronóstico en pacientes con amiloidosis ATTRm (41).

El realce yodado tardío, en los estudios con Tomografía Cardíaca pueden ser usados como una alternativa a la imagen del realce de gadolínico tardío por RM, debido a la dinámica similar de ambos materiales de contraste, aunque la TC cardíaca tiene baja resolución para el miocardio, recientes innovaciones con energía dual han incrementado la agudeza de la imagen en realce yodado tardío (42).

En circunstancias especiales, la obtención de imágenes puede obviar la necesidad de tomar muestras de tejido. Específicamente, las imágenes son diagnósticas para la ATTR cardíaca en pacientes sin evidencia de discrasia de células plasmáticas, cuando tanto la resonancia magnética cardíaca como los hallazgos de la gammagrafía esquelética son concluyentes para amiloidosis.

Los mapas T1 (T1 mapping), facilita el diagnóstico no invasivo relacionado con edema, fibrosis y depósito de material. El mapa T1 nativo, refleja enfermedad miocárdica que envuelve el miocito y el intersticio, sin uso de agentes de contraste basados en gadolínico. T1 mapping con gadolínico, permite calcular la fracción de volumen extracelular (VEC) (43). La AC está asociada con un T1 nativo y valores

de VEC elevados con respecto a aquellos vistos en otras enfermedades cardíacas, demostrando su alta precisión diagnóstica de imágenes con T1 mapping en detectar AL y ATTR (44,45) (Figura 5).

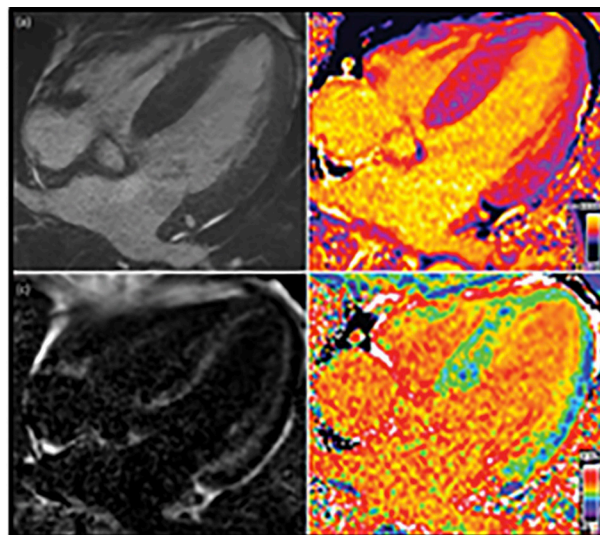


Figura 5 (40). RM cardíaca en paciente con amiloidosis de cadena liviana, a) SSFP, dónde se observa engrosamiento miocárdico b) T1 mapping nativo c) Realce tardío de Gadolínico, mostrando realce subendocardico d) Volumen extracelular aumentado.

Mapas T2 (T2 mapping), en miocardio ha emergido para superar los retos de evaluar inflamación y edema en imágenes ponderadas en

T2. Estudios han revelado incrementos significativo de valores T2 en pacientes con amiloidosis cardíaca, especialmente aquellos con AL, con respecto a ATTR (46). **Amiloidosis pulmonar:** es un proceso localizado frecuentemente, a pesar de ser parte de una enfermedad sistémica existen dos patrones de presentación:

Nodular: constituye muchas veces un hallazgo incidental en la radiografía y se presenta como uno o varios nódulos de tejido amiloide depositados en el pulmón (Figura 6).



Figura 6. Femenina de 82 años con amiloidosis nodular pulmonar debido a linfoma en zona marginal (35).

El patrón nodular puede ser solitario o múltiple, simulando enfermedad granulomatosa o maligna de otra naturaleza (35). El nódulo solitario, como masa tumoral (amiloidoma en ausencia de enfermedad sistémica), está presente en 60 % de los pacientes (47). Nódulos pulmonares múltiples, son comunes y pueden mostrar bordes regulares, lobulados o espículados con ocasionales calcificaciones (48).

Raramente las lesiones cavitan y la historia natural de la presentación nodular es benigna, los nódulos pudieran crecer, pero en general el pronóstico es excelente y raramente amerita tratamiento (35).

Muchos expertos ahora conocen que esta presentación pulmonar es resultado de desórdenes linfoproliferativos subyacentes (49). Enfermedad de Sjögren ha sido encontrada asociada a amiloidosis y desórdenes linfoproliferativos (50,51).

Amiloidosis alveolar y septal, es menos común, caracterizada por depósitos de amiloides en alvéolos, septos y paredes de los vasos, observándose los individuos afectados frecuentemente con síntomas, siendo más propensos a hipertensión pulmonar y falla respiratoria, con concurrente compromiso sistémico, constituyendo un predictor independiente de poca supervivencia (52,53).

Amiloidosis traqueobronquial

Es un tipo de amiloidosis órgano-limitado, no asociado a proliferación linfoproliferativa sistémica y su asociación con mieloma múltiple es rara. El parénquima pulmonar no se encuentra involucrado, pero puede afectar la tráquea y laringe. La forma de presentación son placas en pared traqueobronquial, que condicionan estrechez (Figura 7). Se presentan síntomas como hemoptisis, dificultad para respirar y neumonías asociadas (54).

MANIFESTACIONES ABDOMINALES

Las manifestaciones abdominales típicamente envuelven Los riñones, hígado, bazo, tracto gastrointestinal, peritoneo y/o retroperitoneo.

Amiloidosis renal

La forma localizada por lo general afecta los riñones, lo cual más frecuente cursa en la amiloidosis AL sistémica, en un 86 % de los casos en Estados Unidos, seguido de amiloidosis AA (7 %) (56).

En la fase aguda, el aumento de volumen renal puede ocurrir, observándose en TC hallazgos como engrosamiento del parénquima,

AMILOIDOSIS

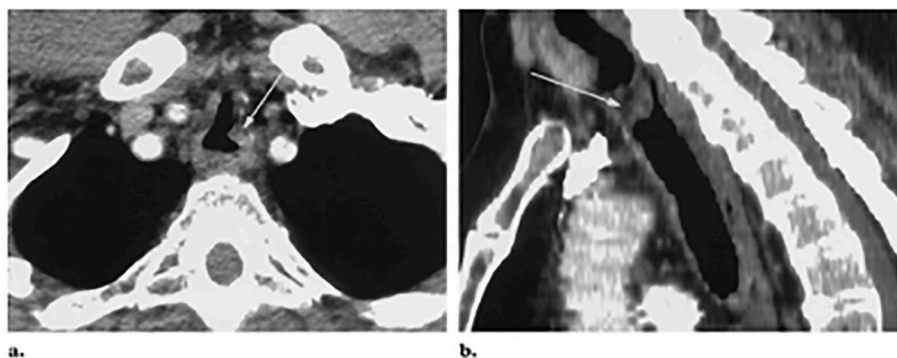


Figura 7. Amiloidosis Primaria sistémica en mujer de 59a con estridor que ha incrementado. A) axial, b) sagittal CT muestra lesion polipoidea en mucosa traqueal alta, un amiloidoma fue diagnosticado por biopsia y los síntomas del paciente mejoraron posterior a la extirpación (55).

acompañado de calcificaciones amorfas simulando nefrocalcinosis.

En el ultrasonido, se observa un incremento de la ecogenicidad del parénquima renal.

Alrededor de tres cuartas partes de los pacientes tendrán proteinuria, progresando a enfermedad renal terminal, requiriendo tratamiento de diálisis (57).

Amiloidosis hepática

El compromiso hepático, es un hallazgo frecuente en amiloidosis sistémica y la manifestación más común es una hepatomegalia no específica, con leve elevación de niveles de fosfatasa alcalinas.

Histológicamente, el depósito de amiloide ocurre en el espacio perisinusoidal y paredes de los vasos. Tomográficamente se puede observar hepatomegalia masas parenquimatosas y calcificaciones focales o difusas; baja atenuación del parénquima simulando esteatosis.

Las manifestaciones heterogéneas del hígado pueden confundir con lesiones infiltrativas por otras causas. Hierro hepático elevado puede ocurrir debido a enfermedad renal en el contexto de amiloidosis renal lo cual es evaluado con MR, con imágenes ponderadas en T2, como una hipointensidad difusa. El amiloide depositado en hígado puede ser evaluado por elastografía

por MR, con un incremento de la rigidez, por lo menos dos veces mas de lo normal (58,59).

La amiloidosis del tracto gastrointestinal no es común. Los depósitos de amiloide pueden ocurrir en cualquier lugar del tracto gastrointestinal, desde la boca al ano, parecido a la enfermedad de Crohn, pero más frecuente afecta el duodeno. El amiloide puede causar pseudo-obstrucción, como resultado de infiltración neuromuscular. Los síntomas incluyen pérdida de peso y hemorragia gastrointestinal (60).

La TC es el método de elección para evaluar las complicaciones como hemorragias, con extravasación del material de contraste en angiotomografía.

Enema baritado intestinal, muestra nódulos irregulares en válvulas conniventes, pérdida de morfología de haustras y ulceraciones (61).

CONCLUSIÓN

La amiloidosis es una enfermedad con gran reto en su diagnóstico, donde el estudio histopatológico y la información clínica del paciente juegan un rol fundamental. En etapas tempranas de la enfermedad, la imagen radiológica pudiera preceder la sintomatología y en distintas modalidades mostrar un acercamiento diagnóstico y contribuir en la sospecha precoz.

La multimodalidad de imagen en AAC y AC está en crecimiento, con una especificidad y sensibilidad altas, sin embargo, estudios más profundos en este campo son requeridos.

La afectación puede ocurrir en múltiples órganos, de forma no específica, sin embargo, el radiólogo debe conocer las manifestaciones imagenológicas de esta enfermedad y de forma astuta y con la ayuda multidisciplinaria, establecer diagnósticos diferenciales.

CONFLICTO DE INTERESES: Declaro no tener conflictos de interés

REFERENCIAS

- Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med.* 2003;349:583-596.
- Picken M. The Pathology of amyloidosis in classification: A Review *Acta Haematol.* 2020;143(4):322-334.
- Tagami A, Tomita M, Adachi S, Tsuda K, Yamada Sh, Chiba K, et al. Epidemiological survey and risk factor analysis of dialysis-related amyloidosis including destructive spondyloarthropathy, dialysis amyloid arthropathy, and carpal tunnel syndrome. *J Bone Miner Metab.* 2020;38(1):78-85.
- Howie AJ. Origins of a pervasive, erroneous idea: The “green birefringence” of Congo red-stained amyloid. *Int J Exp Pathol.* 2019;100(4):208-221.
- Benson MB, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid.* 2018;25(4):215-219.
- Benson MD, Buxbaum J, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, et al. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid.* 2020;27(4):217-222.
- Kyle RA, Larson DR, Kurtin PJ, Kumar S, Cerhan JR, Therneau TM, et al. Incidence of AL Amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1990 through 2015. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(3):465-471.
- Fuah KW, Lim CTS. Renal-limited AL amyloidosis – a diagnostic and management dilemma. *BMC Nephrol.* 2018;19:307.
- Picken MM. The pathology of amyloidosis in classification: A review. *Acta Haematol.* 2020;143(4):322-334.
- Vaxman I, Gertz M. When to suspect a diagnosis of Amyloidosis. *Acta Haematol.* 2020;143(4):304-311.
- Chee CE, Lacy MQ, Dogan A, Zeldenrust SR, Gertz MA. Pitfalls in the diagnosis of primary amyloidosis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2010;10(3):177-180.
- Palladini G, Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? *Blood.* 2016;128:159-168.
- Tini G, Vianello PF, Gemelli C, Grandis M, Canepa M. Amyloid Cardiomyopathy in the Rare Transthyretin Tyr78Phe Mutation. *J Cardiovasc Trans Res.* 2019;12:514-516.
- Muchtar E, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Dingli D, Leung N, et al. A Modern primer on light chain amyloidosis in 592 patients with mass spectrometry-Verified typing. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(3):472-483.
- Palladini G, Hegenbart U, Milani P, Kimmich C, Foli A, Ho AD, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood.* 2014;124(15):2325-2332.
- Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, 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;30:989-995.
- Fernández de Larrea C, Verga L, Morbini P, Klersy, Lavatelli F, Foli A, et al. A practical approach to the diagnosis of systemic amyloidoses. *Blood.* 2015;125:2239-2244.
- Garcia Y, Collins AB, Stone JR. Abdominal fat pad excisional biopsy for the diagnosis and typing of systemic amyloidosis. *Hum Pathol.* 2018;72:71-79.
- Sugi M, Kawashima A, Salomao MA, Bhalla S, Venkatesh SK, Pickhardt PJ. Amyloidosis: Multisystem Spectrum of disease with pathologic correlation. *RadioGraphics.* 2021;41:1454-1474.
- Lundeen TF, Seibyl JP, Covington MF, Eshghi N, Kuo PH. Signs and Artifacts in Amyloid PET. *RadioGraphics.* 2018;38(7):2123-2133.
- Wilson D, Werring, DJ. Antithrombotic therapy in patients with cerebral microbleeds. *Curr Opin Neurol.* 2017;30:38-47.
- Puy L, Cordonnier C. Sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2019;17:73-82.
- Linn J, Halpin A, Demaerel P, Ruhland J, Giese AD, Dichgans M, et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology.* 2020;74:1346-1350.
- Margraf NG, Kondering UJ, Weiler C, Leyboldt F, Maetzler W, Philippen S, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in Cerebral Amyloid Angiopathy: New Data and Quantitative Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:783-996.

25. Greenberg SM, Charidimou A. Diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: evolution of the Boston criteria. *Stroke*. 2018;49:491-497.
26. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Waddington M, Ericzon B, Ikeda Sh, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:31.
27. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eissen HJ, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management—A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(1):7-22.
28. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala SH, Drachman BM, Fontana M, et al. Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2019;12:6-75.
29. Jurcut R, Onciul S, Adam R, Stan C, Coriu D, Rapezzi C, et al. Multimodality imaging in cardiac amyloidosis: a primer for cardiologists. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21:833-844.
30. Dorbala S, Cuddy S, Falk RH. How to Image Cardiac Amyloidosis: A Practical Approach. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:1368-1383.
31. Carroll J, Gaasch W, McAdam K. Amyloid cardiomyopathy: Characterization by a distinctive voltage/mass relation. *Am J Cardiol*. 1982;49:9-13.
32. Syed IS, Glockner JF, Feng D, Araoz PA, Martínez MW, Edwards WD, et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(2):155-164.
33. Martínez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Bulluck H, Zumbo G, Knight DS, et al. Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(4):466-477.
34. Hashimura H, Ishibashi-Ueda H, Yonemoto Y, Ohta-Ogo K, Matsuyama T, Ikeda Y, et al. Late gadolinium enhancement in cardiac amyloidosis: attributable both to interstitial amyloid deposition and subendocardial fibrosis caused by ischemia. *Heart Vessels*. 2016;31(6):990-995.
35. Czeyda-Pommershe F, Hwang M, Si Chen S, Strollo D, Fuhrman C, Bhalla S. Amyloidosis: Modern Cross-sectional Imaging. *RadioGraphics*. 2015;35:1381-1392.
36. Fontana M, Pica S, Reant P, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Banyersad SM, et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2015;132(16):1570-1579.
37. Oda S, Kidoh M, Nagayama Y, Takashio S, Usuku H, Ueda M, et al. Trends in Diagnostic Imaging of cardiac Amyloidosis: Emerging Knowledge and Concepts. *RadioGraphics*. 2020;40:961-981.
38. Ezawa N, Katoh N, Oguchi K, Yoshinaga T, Yazaki M, Sekijima Y. Visualization of multiple organ amyloid involvements in systemic amyloidosis using ¹¹C-PiB PET imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:452-461.
39. Takasone K, Katoh N, Takahashi Y, Abe R, Ezawa N, Yoshinaga T, et al. Non-invasive detection and differentiation of cardiac amyloidosis using ^{99m}Tc-pyrophosphate scintigraphy and ¹¹C-Pittsburgh compound B PET imaging. *Amyloid*. 2020;27:266-274.
40. Martínez A, Hawkins PN, Fontana M. Cardiac Amiloidosis. *Clin Med (Lond)*. 2018;18:30-35.
41. Hirakawa K, Takashio S, Marume K, Yamamoto M, Hanatani Sh, Yamamoto E, et al. non-Val30Met mutation, septal hypertrophy, and cardiac denervation in patients with mutant transthyretin amyloidosis. *ESC Heart Fail*. 2019;6(1):122-130.
42. Ohta Y, Kitao S, Yunaga H, Fuji Sh, Mukai N, Yamamoto K, et al. Myocardial Delayed Enhancement CT for the Evaluation of Heart Failure: Comparison to MRI. *Radiology*. 2018;288(3):682-691.
43. Fontana M, Chacko LA, Martínez-Naharro A. Detailed Understating of Cardiac Amyloidosis by CMR: Towards Personalized Medicine. *JACC: Cardiovasc Imaging*. 2020;13:1311-1313.
44. Martínez-Naharro A, Kotecha T, Norrington K, Boldrini M, Rezk T, Quarta C, et al. Native T1 and extracellular volume in transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:810-819.
45. Pan JA, Kerwin MJ, Salerno M. Native T1 mapping, extracellular volume mapping, and late gadolinium enhancement in cardiac amyloidosis: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:1299-1310.
46. Ridouani F, Damy T, Tacher V, Derbel H, Legou F, Sifaoui I, et al. Myocardial native T2 measurement to differentiate light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis and assess prognosis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20:58.
47. Pickford HA, Swensen SJ, Utz JP. Thoracic cross-sectional imaging of amyloidosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;168(2):351-355.
48. Aylwin AC, Gishen P, Copley SJ. Imaging appearance of thoracic amyloidosis. *J Thorac Imaging*. 2005;20(1):41-46.
49. Grogg KL, Aubry MC, Vrana JA, Theis J, Dogan A. Nodular pulmonary amyloidosis is characterized by localized immunoglobulin deposition and is frequently associated with an indolent B-cell lymphoproliferative disorder. *Am J Surg Pathol*. 2013;37:406-412.
50. Jeong YJ, Lee KS, Chung MP, Han J, Chung MJ, Kim K, et al. Amyloidosis and lymphoproliferative disease in Sjögren syndrome: Thin-section computed tomography findings and histopathologic comparisons. *J Comput Assist Tomogr*. 2004;28:776-781.

51. Shah PL, Gillmore JD, Copley SJ, Collins JV, Wells AU, Bois RM, et al. The importance of complete screening for amyloid fibril type and systemic disease in patients with amyloidosis in the respiratory tract. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002;19(2):134-142.
52. Milani P, Basset M, Russo F, Foli A, Palladini G, Merlini G. The Lung in Amyloidosis. *Eur Respir Rev*. 2017;26:170046.
53. Cotton RE, Jackson JW. Localized amyloid 'tumours' of the lung simulating malignant neoplasms. *Thorax*. 1964;19:97-103.
54. Tanriverdi E, Özgül MA, Uzun O, Gül S, Çörtük M, Yasar Z, et al. Tracheobronchial amyloidosis mimicking tracheal tumor. *Case Rep Med*. 2016;2016:1084063.
55. Georgiades CH, Nyman EG, Barish MA, Fishman EK. Amyloidosis: Review and CT Manifestations. 2004;24:405-416.
56. Said SM, Sethi S, Valeri AM, Leung N, Cornell L, Filder M, et al. Renal amyloidosis: Origin and clinicopathologic correlations of 474 recent cases. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(9):1515-1523.
57. Kawashima A, Alleman WG, Takahashi N, Kim B, King BF Jr, LeRoy AJ. Imaging evaluation of amyloidosis of the urinary tract and retroperitoneum. *RadioGraphics*. 2011;31(6):1569-1582.
58. Ye L, Shi H, Wu HM, Wang FY. Primarily isolated hepatic involvement of amyloidosis: A case report and overview. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(52):e5645.
59. Venkatesh SK, Hoodeshenas S, Venkatesh SH, Dispenzieri A, Gertz M, Torbenson M, et al. Magnetic Resonance Elastography of Liver in Light Chain Amyloidosis. *J Clin Med*. 2019;8(5):739.
60. Cowan AJ, Skinner M, Seldin DC, Berk JL, Lichtenstein DR, O'Hara CJ, et al. Amyloidosis of the gastrointestinal tract: A 13-year, single-center, referral experience. *Haematologica*. 2013;98(1):141-146.
61. Tada S, Iida M, Yao T, Fuchigami T, Okada M, Fujishima M, et al. Gastrointestinal amyloidosis: Radiologic features by chemical types. *Radiology*. 1994;190(1):37-42.