

Südame amüloidoos – varajase diagnoosi olulisus

Kerstin Lind¹, Tuuli Joonsalu^{2, 3}, Maris Pärnat⁴

Südame amüloidoos on infiltratiivne kardiomiopaatia, mis on põhjustatud amüloidi fibrillide kuhjumisest rakuvälisesse ruumi. Tegemist on tõsise ning progresseeruva haigusega, mistõttu on prognostilises mõttes oluline selle varajane äratundmine. Hiljutised edusammud diagnostikameetodite arengus on muutnud amüloidoosi avastamise lihtsamaks, kuid näidanud ka, et haigust esineb tunduvalt sagedamini kui eelnevalt arvatud. Artiklis on käsitletud peamiselt südame amüloidoosi diagnostikat, põgusalt puudutatud ka raviprintsiipe ning kirjeldatud ühte teemakohast haigusjuhtu.

HAIGUSJUHT

62aastane meespatsient hospitaliseeriti Tartu Ülikooli Kliinikumi kardiointensiivravi osakonda ägeda südame- ja neerupuudulikkuse tõttu 2023. aasta augustis. Patsient kaebas tugevat õhupuudust, südameklõppimist ja rindkerevalu, mis olid teda vaevanud viimase nelja päeva jooksul. Kergemal kujul olid need kaebused ning lisaks väsimus, koormustaluvuse langus ja kõha avaldunud esimest korda sama aasta kevadsuvel. Toona diagnoositi tal teadmata etioloogiaga krooniline südamepuudulikkus vasaku vatsakese piiripealse väljutusfraktsiooniga (HFmrEF) ning alustati ravi ramipriili, metoprolooli ja spironolaktooniga. Varem polnud patsient regulaarselt mingeid ravimeid tarvitanud. Tavalistest kardiovaskulaarsetest riskiteguritest oli teada, et patsient on pikka aega suitsetanud. Samuti oli tal anamneesis kahepoolne karpaalkanali sündroom.

Hospitaliseerimisel tehtud EKG-l ilmestus tahhüfrequentne atüüpiline kodade laperdusarütmia varieeruva atrioventrikulaarse ülejuhtega, vähene R-saki progressioon rinnalülitustes (pseudoinfarkti leid), mõningane mittespetsiifiline intraventrikulaarne juhtehäire, QRS-telje kalle paremale ja inferioorsed T-saki inversioonid (vt joonis 1). Vereanalüüsides oli väga kõrge B-tüüpi natriureetilise propeptiidi N-fragmendi (NT-proBNP) sisaldus (16 550 ng/L) ning ajas püsiv kõrgtundliku kardialse tropooniin T tõus (kuni 373 ng/L). Hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) oli oluliselt vähenenud: 17 mikromol/L.

Augustis sooritatud ehokardiograafial leiti kodade laperdusarütmia foonil vasaku

vatsakese seinte paksenemine kuni 12 mm, vatsakese süstoolse funktsiooni langus (väljutusfraktsioon 36%) koos üldise longitudaalse pikideformatsiooni languse (– 7%) ja niinimetatud „kirss tipus“ tunnusega (vt joonis 2). Esinesid viited vatsakese olulisele diastoolsele düsfunktsioonile. Parema vatsakese vabasein oli paksenenud, aordi- ja mitraalklapi hõlmad fibrootilised ning mõlemal klakil nähti kuni keskmise raskusega regurgitatsiooni. Kokkuvõttes ilmestus ehokardiograafial vasaku vatsakese piiripealse väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkusele (HFmrEF) sobiv leid. Kuivõrd klinitsistidel jäi müokardi infiltratiivse protsessi, näites amüloidoosi kahtlus, keskenduti järgnevalt monokloonse valgu otsingutele patsiendi organismis. Seerumi immuunglobuliini vabade kapa- ja lambdaahelate vähenenud suhte ning vabade lambdaahelate leiu alusel nii seerumi kui ka uriini valkude immuunfiksatsioonil tuvastati patsiendil monokloonne gammopaatia. Luuüdi uuringute järel diagnoositi patsiendil hulgemüeloom.

Septembrikuus võeti amüloidoosi kahtluse tõttu biopstaadid kõhu nahaalusest rasvkoest, keele eksofüütsest vohandist ja mao limaskestalt. Kongo värvingu ja immuunhistokeemiliste uuringutega kinnitati neis kergahela ehk AL-amüloidoosi diagnoos ning see omakorda kinnitas ka südame AL-amüloidoosi diagnoosi.

Septembri keskel tehti patsiendile südame magnetresonantstomograafiline uuring, kus leiti müokardi difuusne transmuraalne, kohati subendokardiaalne hiliskontrasteerumine, mis koos natiiv-T1

Eesti Arst 2024;
103(8):367–372

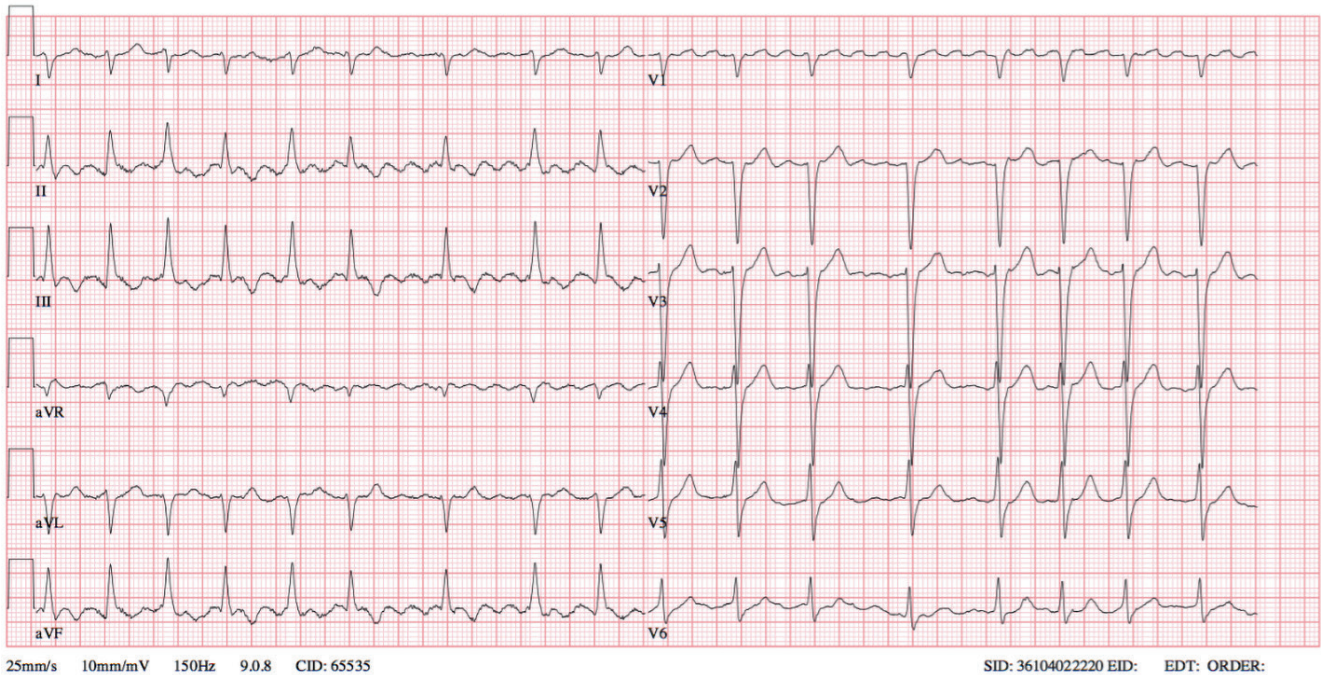
Saabunud toimetusse:
01.04.2024
Avaldamiseks vastu võetud:
03.05.2024
Avaldatud internetis:
23.08.2024

¹ Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna arstiteaduse eriala üliõpilane,
² Tartu Ülikooli Kliinikumi südamekliinik,
³ Tartu Ülikooli südamekliinik,
⁴ Tartu Ülikooli Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliinik

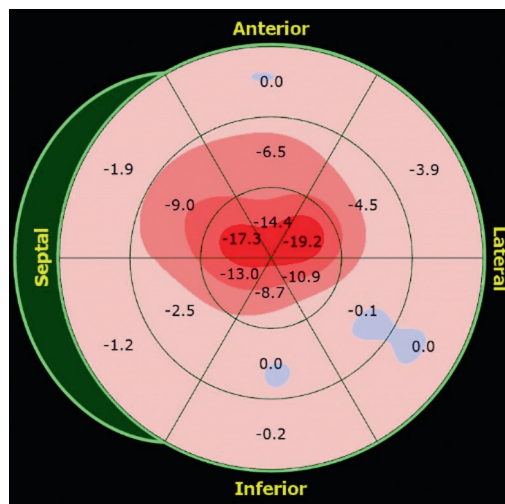
Kirjavahetajaautor:
Kerstin Lind
kerstinlind21@gmail.com

Võtmesõnad:
südame amüloidoos,
AL-amüloidoos,
ATTR-amüloidoos,
kardiomiopaatia

Eesti Arstiteadusüliõpilaste Seltsi ja ajakirja Eesti Arst 2023/2024. õppeaasta artiklikonkursile „Minu esimene publikatsioon“ esitatud töö.



Joonis 1. EKG hospitaliseerimisel.



Joonis 2. Niinimetatud „kirss tipus” tunnus ehk kardiograafilisel uuringul.

aegade pikenedamise ja ekstratsellulaarse ruumi suurenemisega viitasid samuti südame amüloidoosile. Patsiendile tehti ka selektiivne koronarograafia, kus hemodünaamiliselt olulisi ahenemisi südame pärgarterites ei leitud.

Hematoloogilise konsiiliumi otsuse alusel alustati patsiendil 2023. aasta septembris hulгимüeloomi ravi bortesomiibi, tsüklofosfamiidi ja deksametasooniga. Väljendunud südamepuudulikkuse tõttu ei olnud patsient

autoloogsete vereloome tüvirakkude siirdamiseks sobilik. Artikli kirjutamise ajaks on keemiaravi alustamisest möödunud üle 6 kuu. Patsiendi südamepuudulikkuse funktsionaalne klass on selle aja jooksul paranenud (hospitaliseerimisel NYHA IV, ravi foonil NYHA II klass). Samuti on NT-proBNP sisaldus veres oluliselt vähenenud (7356 ng/L, eelnevalt 16 550 ng/L).

KIRJANDUSE ÜLEVAADE

Amüloidoos on süsteemne infiltratiivne haigus, mis on põhjustatud valkude valesti voltumisest. Valesti voltunud valgud ühilduvad omavahel ning moodustavad amüloidi fibrille, mis ladestuvad sihtelundite rakuvälisesse ruumi. Ajapikku hakkab see häirima elundite struktuuri ja funktsiooni (1). Sagedamini on haaratud süda, neerud, närvisüsteem, maks ja kopsud, kuid haiguse prognoosi määrab enamjaolt ära südame kaasatus (2). Teada on üle 35 prekursorvalgu, mis kõik võivad olla amüloidoosi põhjuseks, kuid vaid 9 neist kuhjuvad südamesse.

Südame amüloidoosi enam levinud vormid on AL-amüloidoos ehk immuunglobuliini kergete ahelate amüloidoos ning ATTR-amüloidoos ehk transtüretiini amüloidoos. AL-vormi põhjuseks on kõige sagedamini kloonne plasmarakuline kasvaja, näiteks hulгимüeloom, millega kaasneb

ebanormaalne immuunglobuliini kergete ahelate tootmine. ATTR-vorm on põhjustatud transtüretiini ehk prealbumiini geeni patogeensest variandist. Mutatsioon võib olla nii omandatud kui ka pärilik, mistõttu jaguneb ATTR-amüloidoos vastavalt ATTRwt- (*wild type*) ehk omandatud ja ATTRv- (*variant*) ehk pärilikuks vormiks (1, 3).

Südame amüloidoosi korral kuhjub amüloid difuusselt üle kogu müokardi, põhjustades müokardi paksenemist ning seejärel infiltratiivset kardiomiopaatiat (2). Haigust teadvustatakse järjest enam olulise südamepuudulikkuse ja rütmihäirete põhjustajana (4). Amüloidoosi äratundmine varajases staadiumis on kriitilise tähtsusega, kuna hilinenud diagnoosimine piirab ravi võimalusi. Näiteks ei tule kaugelearenenud südame AL-amüloidoosiga patsientidel enam kõne alla autoloogsete tüvirakkude siirdamine või ei talu nad keemiaravi tõsiste elundikahjustuste tõttu (5).

DIAGNOOSIMINE

Paljud patsiendid pöörduvad enne õige diagnoosi saamist enam kui viie arsti poole, kuna haiguse mittespetsiifilisi ja multisüsteemseid kliinilisi nähte võib ühe eriala spetsialistil olla keeruline tervikuna haarata. Et üheskoos võimalikult varajase diagnoosini jõuda, on igal klinitsistil kasulik teada amüloidoosi kliinilisi vihjeid ehk n-ö punaseid lippe (vt tabel 1) (3).

Südame amüloidoos väljendub tavalisel kardiaalsete ja ekstrakardiaalsete nähtude kogumina. Südamepoolseid nähte aitavad tuvastada anamnees ja objektiivne uurimine (nt südamepuudulikkuse või rütmihäire kaebused ja tunnused) ning tavalised südameuuringud, nagu EKG, vereanalüüsid, ehkardiograafia. Südame magnetresonantstomograafia võimaldab eristada südame amüloidoosi teistest kardiomiopaatiatest. Kardiaalsetele punastele lippudele lisavad diagnostilist kaalu ekstrakardiaalsed – muskuloskeletaalsed, neuroloogilised, renaalsed, seedetraktipoolsed jt – nähud (6, 7).

Vasaku vatsakese seinapaksus reeglina ≥ 12 mm ilma selge muu põhjuseta (nt arteriaalne hüpertensioon, südame klapiirike) on oluline südame amüloidoosi tunnus. Selle olemasolu koos vähemalt ühe nn punase lipuga peaks käivitama südame amüloidoosi edasise diagnostilise

Tabel 1. Südame amüloidoosi n-ö punased lipud

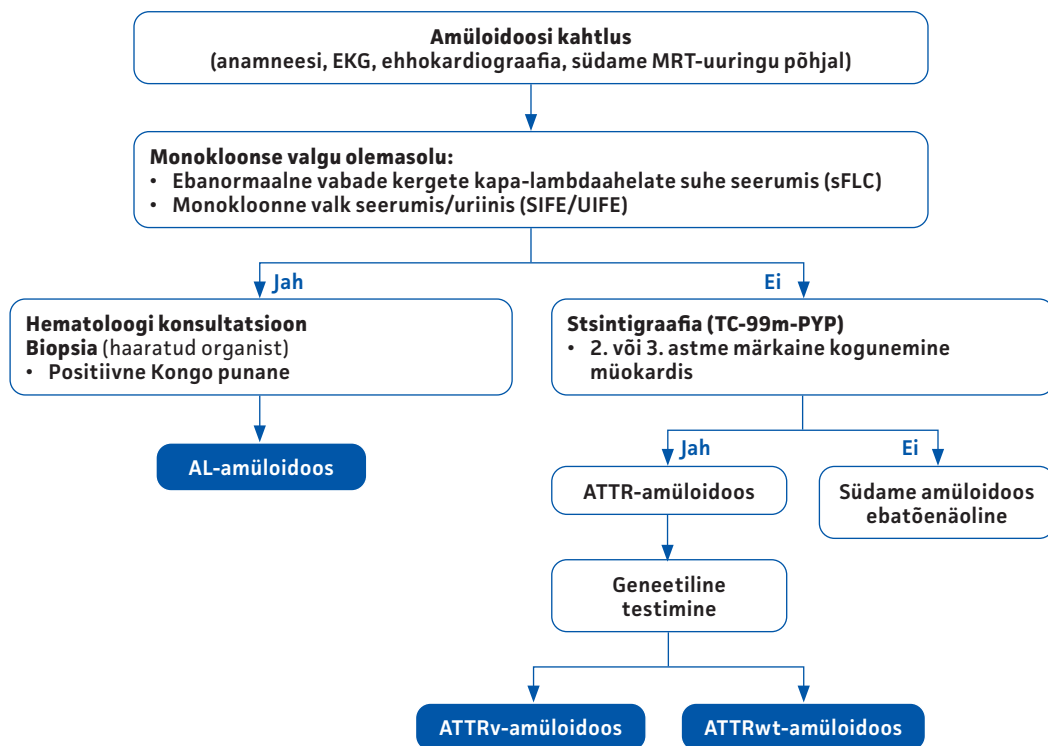
Ekstrakardiaalsed	
Muskulo-skeletaalsed	Karpaalkanali sündroom
	Lüülsamba nimmeosa stenoos
	Biitsepsi kõõluse spontaanne rebend Puusa- või põlveliigese proteesimine
Neuroloogilised	Perifeerne neuropaatia
	Neuropaatia perekonna anamneesis
	Autonoomne düsfunktsioon
	Vasodilateerivate antihüpertensiivsete ravimite talumatus
	Ortostaatiline hüpotensioon
	Gastroparees
	Uriinipidamatus Erektsioonihäired
Renaalsed	Nefrootiline sündroom
Hepaatilised	Hepatomegalia
Kardiaalsed	
Kliinilised	Hüpo- või normotensioon eelnevalt hüpertensiivsel patsiendil
	Südamepuudulikkus (nt väsimus, koormustalumatus, tursed) ja selle pereanamnees
	Rütmihäired
Elektrokardiogramm	Juhtehäired/kardiostimulaator
	Kodade virvendusarütmia
	Pseudoinfarkt (vähene R-saki progressioon rinnalülitustes)
Laboraatorised	Ebaproportsionaalselt madal QRSi voltaaž, arvestades vasaku vatsakese müokardi paksust piltagnostilistel uuringutel
	Ebaproportsionaalselt kõrge natriureetiliste peptiidide tase, arvestades südamepuudulikkuse kliinilist pilti Püsiv tõusnud troponiin T tase
Ehkardiograafia	Seletamatu vasaku vatsakese seinapaksenemine ≥ 12 mm ≥ 2 . astme diastoolne düsfunktsioon
	Vasaku vatsakese üldine longitudinaalne pikideformatsioon (GLS) langenud alla -15% koos normaalse väärtusega vatsakese tipus ("kirss tipus" tunnus)
	s, e, a lainete kiirus alla 5 cm/s koedopleril
	Müokardi granulaarne sätenus
	Parema vatsakese vabaseina paksenemine
	Klapihõlmade ja kodade vaheseina paksenemine
	Aordistenoos Kodade dilatatsioon Perikardi efüsioon
Südame MRT-uuring	Difuusne subendokardiaalne või transmuraalne hiliskontrasteerumine
	Pikenenud natiiv-T1 ajad
	Ekstratsellulaarse ruumi suurenemine müokardis

algoritmi (vt joonis 3), mis seisneb esmalt südame AL-amüloidoosi ja seejärel ATTR-amüloidoosi välistamises.

Algoritmi esimese sammu eesmärk pärast südame amüloidoosi kahtluse tekki- mist anamneesi, EKG ja ehhokardiograafia alusel on monokloonse valgu olemasolu kindlakstegemine vereseerumis ja uriinis. Tegemist on aegkriitilise sammuga, kuna monokloonsus võib viidata verehaigusele, näiteks hulgimüeloomile, mis nõuab kiiret sekkumist ja viitab omakorda AL-amüloidoosile. Monokloonse gammopaatia tuvastamiseks määratakse immuunglobuliinide vabade kapa- ja lambdaahelate suhe seerumis (sFLC) ning teostatakse seerumi ja uriini valkude elektroforees koos immuunfiksatsiooniga (SIFE/UIFE). Kui kõik need testid on negatiivsed, s.t monokloonsel valgu pole, siis pole AL-amüloidoos sisuliselt võimalik. Kui vähemalt ühe testiga tuvastatakse monokloonne valk, tuleb konsulteerida hematoloogiga ning teha biopsia võimaliku AL-amüloidoosi kiireks tuvastamiseks. Südame AL-amüloidoosi diagnoos saab kinnituse, kui müokardi biopsia näitab

pärast Kongo punasega värvimist amüloidi ladestumist ning immuunhistokeemilisel uurimisel osutub amüloid AL-amüloidiks. Diagnoos leiab kinnitust ka siis, kui amüloidi ladestused leitakse ekstrakardiaalsel (nt kõhu nahaaluse rasvkoe, neeru, maksa) biopsial ning samal ajal esinevad iseloomulikud südame amüloidoosi tunnused ehhokardiograafial või südame MRT-uuringul (3). Rõhutame veel kord, et südame AL-amüloidoosi diagnoos nõuab alati histoloogilist kinnitust, kuid biopsiamaterjaliks ei pea tingimata olema müokard.

Kui seerumi ja uriini monokloonse valgu testid on negatiivsed, tuleb patsienti edasi uurida südame ATTR-amüloidoosi suhtes. Diagnostikameetodite areng on viinud selleni, et ATTR-amüloidoosi saab erinevalt AL-vormist hõlpsalt diagnoosida ilma biopsiata. Selleks sobib müokardi stsintigraafia-kompuutertomograafia (SPEKT-KT) pürofosfaadiga (Tc-PYP). Südame ATTR-amüloidoosi diagnoos kinnitatakse, kui täidetud on kolm tingimust: 1) stsintigraafial Tc-PYP-ga esineb teise või kolmanda astme märkaine kogunemine müokardis; 2) monokloonsel valgu



EKG – elektrokardiogramm, MRT-uuring – magnetresonantstomograafiline uuring, AL-amüloidoos – kergete ahelate amüloidoos, ATTR – transtüretiini amüloidoos, ATTRv-amüloidoos – pärilik transtüretiini amüloidoos, ATTRwt-amüloidoos – omandatud transtüretiini-amüloidoos

Joonis 3. Südame amüloidoosi diagnostiline algoritm.

seerumis ja uriinis pole; 3) esinevad südame amüloidoosile sobivad muutused ehk kardiodiagraafial või südame MRT-uuringul. Edasi tuleb sooritada geneetiline testimine, et teha kindlaks, kas tegemist on ATTRwt- või ATTRv-amüloidoosiga (3, 6).

RAVI

Südame amüloidoosi ravimisel keskendutakse kahele aspektile: 1) amüloidi teket või ladestumist pärssiv ravi; 2) kardiaalsete tüsistuste sündroomipõhine ravi. Ravi on multidistsiplinaarne, spetsiifiline ning seoses ravimiarendusega pidevas muutumises, mistõttu on mõistlik käsitleda südame amüloidoosiga patsiente koostöös suuremate keskustega.

Amüloidi teket pärssiv ravi

AL-amüloidoosi ravi on suunatud kloonsete plasmarakkude vastu eesmärgiga vähendada vabade kergete ahelate teket. Tartu Ülikooli Kliinikumis alustatakse hulgimüeloomi esmase diagnoosi saanud patsientidel keemiaravi enamasti kombinatsioonis bortesomiibi, tsüklofosfamiidi ja deksametasooniga. Sellele järgneb patsiendipoolsete vastunäidustuste puudumise korral kõrgdoosis keemiaravi melfalaaniga ja autoloogsete vereloome tüvirakkude siirdamine. Hemodünaamika dekompensatsiooni riski tõttu on tüvirakkude siirdamise vastunäi-

dustuseks traditsiooniliselt peetud vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni alla 40% (3). Uutest ravimitest on AL-amüloidoosi korral tõhusama toimega daratumumab.

ATTR-amüloidoosi spetsiifilises ravis toimub praegu hoogne areng. Ravimid on suunatud transtüretiini stabiliseerimisele, et vähendada valgu muutumist amüloidiks (nt tafamidis), või transtüretiini sünteesi vähendamisele (nt patisiraan). Kliinilises praktikas kasutatakse praegu kõige enam tafamidist (6).

Kardiaalsete tüsistuste ravi

Edusammud amüloidi pärssivas ravis on südame amüloidoosi puhul fookusesse toonud ravimeetodid, mida varem peeti seoses haiguse kehva prognoosiga ebamõistlikuks, näiteks südamepuudulikkuse seadmeravi ja südamesiirdamise. Viimased puudutavad eeskätt kaugelearenenud südamepuudulikkusega patsiente, keda ravivad südamepuudulikkusele spetsialiseerunud kardioloogid.

Alljärgnevalt on toodud mõned üsna lihtsad raviprintsiibid, mille teadmisest võib kasu olla igal klinitsistil, kes puutub kokku südame amüloidoosiga patsientidega:

1. Sümptomaatilises ravis on esikohal diureetikumid, eeskätt lingudiureetikumid ja mineralokortikoidretseptorite antagonistid, näiteks spironolaktoon,

Tabel 2. Südame amüloidoosiga patsientide jälgimise soovituslik skeem

AL-amüloidoos	ATTR-amüloidoos
<p>Iganädalasel (esialgse hematoloogilise ravi ajal):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vereanalüüsid: täisvereanalüüs, sh NT-proBNP ja troponiin T • sFLC • Hematoloogi visiit • Vajaduse korral kardioloogi visiit 	<p>Iga 6 kuu tagant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EKG • Vereanalüüsid: täisvereanalüüs, sh NT-proBNP ja troponiin T • Neuroloogiline hindamine (ATTRv-amüloidoosi korral) • 6 minuti kõnnitest (valikuline)
<p>Iga 3–4 kuu tagant (pärast hematoloogilise ravi lõppu):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vereanalüüsid: täisvereanalüüs, sh NT-proBNP ja troponiin T • sFLC • Hematoloogi visiit 	<p>Iga 12 kuu tagant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ehhokardiograafia või südame MRT-uuring • 24 tunni rütmimonitoring • Silmaarsti visiit (ATTRv-amüloidoosi korral)
<p>Iga 6 kuu tagant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EKG • Ehhokardiograafia või südame MRT-uuring • Kardioloogi visiit 	
<p>Iga 12 kuu tagant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 24 tunni rütmimonitoring 	

AL-amüloidoos – kergete ahelate amüloidoos, ATTR-amüloidoos – transtüretiini amüloidoos, sFLC – vabade kergete kapa- ja lambdaahelate suhe seerumis, EKG – elektrokardiogramm, MRT-uuring – magnetresonantstomograafiline uuring, ATTRv-amüloidoos – pärilik transtüretiini amüloidoos, ATTRwt-amüloidoos – omandatud transtüretiini-amüloidoos

¹ Student of the University of Tartu Faculty of Medicine Curriculum,

² Tartu University Hospital Heart Clinic,

³ University of Tartu, Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Heart Clinic,

⁴ Tartu University Hospital Haematology-Oncology Clinic

Correspondence to:
Kerstin Lind
kerstinlind21@gmail.com

Keywords:
Cardiac amyloidosis,
AL-amyloidosis,
ATTR-amyloidosis,
cardiomyopathy

kuid seejuures on oluline vältida hüpo-voleemiat, sest diastoolse düsfunktsiooni tõttu on nende patsientide euvoleemiline aken üsna kitsas.

2. Vasaku vatsakese vähenenud väljutusfraktsiooniga kroonilise südamepuudulikkuse korral on ravi AKE inhibiitorite ja beetablokaatoritega küsitava prognostilise väärtusega ning kõrvaltoimete, eeskätt hüpotensiooni ja bradükardia oht suur.
3. Kodade virvendusarütmia kaasumisel on antikoagulantravi südame amüloidoosiga patsientidele näidustatud sõltumata CHA₂DS₂VASc skoorist. Kodade virvendusarütmia korral tuleks kardioversiooni eel teha söögitorukaudne ehokardiograafia isegi siis, kui patsient on eelnevalt piisavalt kaua olnud adekvaatsel antikoagulantrivil (2, 3).

JÄLGIMINE

Südame amüloidoosiga patsiendid vajavad regulaarset jälgimist. Tabelis 2 on esitatud soovituslik jälgimisskeem.

KOKKUVÕTE

Seoses diagnostikameetodite arenguga on südame amüloidoosi hakatud järjest enam teadvustama kui olulist südamepuudulikkuse ja rütmihäirete põhjust. Varakult avastatud amüloidoos võimaldab patsientidele paremaid ravivõimalusi ja paremat prognoosi.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autorid kinnitavad, et neil puudub huvikonflikt.

SUMMARY

Cardiac amyloidosis – the importance of early diagnosis

Kerstin Lind¹, Tuuli Joonsalu^{2,3}, Maris Pärnat⁴

In recent years, major advances have been made in the management of cardiac amyloidosis, leading to notable improvement in its prognosis. Advancements in diagnostic methodologies have also facilitated the early identification of amyloidosis, unveiling a higher prevalence of the condition than previously estimated. Amyloidosis is a systemic disease and can affect organs other than the heart, so it is important for every doctor to know the red flags of the disease. Early detection of amyloidosis gives patients better treatment options and therefore a better prognosis.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Griffin JM, Rosenblum H, Maurer MS. Pathophysiology and therapeutic approaches to cardiac amyloidosis. *circulation research*. 2021;128:1554–75.
2. Witteles RM, Liedtke M. AL Amyloidosis for the cardiologist and oncologist. *JACC: CardioOncology* 2019;1:117–30.
3. Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, et al. 2023 ACC expert consensus decision pathway on comprehensive multidisciplinary care for the patient with cardiac amyloidosis. *Am College Cardiol* 2023;81:1076–126.
4. Papingiotis G, Basmpala L, Farmakis D. Cardiac amyloidosis: epidemiology, diagnosis and therapy. *Cardiol Practice* 2021;19.
5. Wechalekar A, Del Torto A, Quarta C, Liedtke M. AL amyloidosis for cardiologists. *JACC: CardioOncology* 2022;4:427–41.
6. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2021;42:1554–68.
7. Shams P, Ahmed I. Cardiac amyloidosis. *PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.*
8. Oerlemans MIFJ, Rutten KHG, Minnema MC, Raymakers RAP, Asselbergs FW, de Jonge N. Cardiac amyloidosis: the need for early diagnosis. *Netherlands Heart J* 2019;27:525–36.
9. Nyirady JH. Primary Systemic Amyloidosis: Background, Pathophysiology, Etiology. *eMedicine* 2021 Nov 8; <https://emedicine.medscape.com/article/1093258-overview>.