

Evolución a mediano plazo de pacientes con diagnóstico de cardiopatía amiloidótica por transtiretina

Mid-term Outcome of Patients with Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis

JUAN P. COSTABEL¹, CRISTINA LORENZO¹, IGNACIO MONDRAGÓN¹, SOLEDAD MITRIONE¹, LUJÁN TALAVERA¹, ALEJANDRO MERETTA¹, GUSTAVO DAQUARTI¹, MARIANO VRANCIC¹, MIRTA DIEZ¹.

RESUMEN

Introducción: El compromiso cardíaco es la principal causa de morbimortalidad en la amiloidosis, independientemente de la patogenia productora del amiloide subyacente. La amiloidosis por transtiretina (TTR) es una de las variantes más frecuentes, por lo cual el objetivo de este trabajo fue evaluar las características de una cohorte de pacientes con diagnóstico de cardiopatía amiloidótica por TTR (CA-TTR).

Material y métodos: Se recabaron datos de los estudios basales, de la metodología diagnóstica y de la evolución de 49 pacientes en seguimiento en la Clínica de Miocardiopatías de nuestra institución.

Resultados: La mediana del tiempo de seguimiento fue de 1258 días (410-2004) y la edad promedio de 79 ± 9 años. Al inicio del seguimiento, el 57% de los pacientes estaban en clase funcional I, el 26%, en II y el 16%, en III-IV. El diagnóstico se basó en centellograma con difosfonatos en el 92%; en el 24% requirió biopsia. La mortalidad global fue del 19%, con 15% de muerte cardiovascular. La tasa de internación por insuficiencia cardíaca fue 29%; el 63% de los pacientes empeoró su clase funcional.

Conclusiones: El seguimiento de nuestros pacientes con CA-TTR expresa los cambios que ha sufrido el proceso diagnóstico, con una reducción de estudios invasivos y tiempo para la caracterización. El diagnóstico de pacientes en etapas “tempranas” de la enfermedad parece impactar en los resultados a mediano plazo.

Palabras clave: Neuropatías amiloides familiares - Miocardiopatías - Insuficiencia cardíaca

ABSTRACT

Background: Cardiac involvement is the main cause of morbidity and mortality in amyloidosis, regardless of the underlying pathogenesis of amyloid production, and transthyretin (TTR) amyloidosis is one of the most frequent variants.

Objective: The aim of this study was thus to assess the characteristics of a cohort of patients with diagnosis of TTR cardiac amyloidosis (ATTR-CA).

Methods: Baseline data and diagnostic and follow-up methodology were collected from 49 patients treated at the cardiomyopathy clinic of our institution.

Results: Median follow-up was 1,258 days (410-2004). Mean age was 79 ± 9 years, and 57% of patients were in functional class (FC) I, 26% in FC II and 16% in FC III-IV at follow-up onset. Diagnosis was made with diphosphonate scintigraphy in 92% of patients and 24% required a biopsy. Overall mortality was 19%, with 15% of cardiovascular death. The rate of hospitalization for heart failure was 29% and 63% of patients worsened their FC.

Conclusions: Follow-up of patients with ATTR-CA expresses the changes undergone by the diagnostic process, with a reduction of invasive studies and time to characterization. The diagnosis of patients at “early stages of the disease” seems to have an impact on mid-term outcomes.

Key words: Amyloid Neuropathies, Familial - Cardiomyopathies - Heart Failure

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis representa un conjunto de enfermedades ocasionadas por el depósito de un grupo de proteínas denominadas “amiloide”. El depósito crónico en el intersticio de distintos tejidos produce alteración de la función orgánica. (1-3)

El compromiso cardíaco es la principal causa de morbimortalidad en la amiloidosis sistémica, independientemente de la patogenia productora del amiloide

subyacente. La amiloidosis cardíaca es una patología caracterizada por la infiltración extracelular de amiloide, el cual se deposita en el miocardio y otras estructuras cardíacas y ocasiona una miocardiopatía infiltrativa.

Si bien se han descripto varios tipos de enfermedad por amiloide, solo dos de ellas son las responsables de más del 95% de las amiloidosis cardíacas: la amiloidosis por cadenas livianas y la amiloidosis por transtiretina. (4,5)

REV ARGENT CARDIOL 2020;88:423-428. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v88.i5.18617>

Recibido: 15/7/2020 - Aceptado: 04/09/2020

Dirección para separatas: Juan Pablo Costabel - Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Argentina - Blanco de Encalada 1543 - 1428 (CABA) Argentina. Tel: 54 11 47877500 - E-mail: jpcostabel@icba.com.ar

¹Clínica de Miocardiopatías. Instituto Cardiovascular de Buenos Aires

La transtiretina (TTR) es una proteína que se sintetiza principalmente en el hígado (menos de un 5% se sintetiza en los plexos coroides y el epitelio pigmentario de la retina); su función es la de transportar tiroxina y retinol. La formación patológica de fibrillas de TTR ocurre cuando la estructura tetramérica se disocia en intermediarios, que se desagregan en oligómeros, protofilamentos y fibrillas de amiloide insoluble. La formación de amiloide por TTR puede ser directamente atribuida a una mutación en el gen de la transtiretina (variante hereditaria o hATTR), aunque también puede observarse en pacientes sin mutaciones genéticas (variante “wild type” o wATTR, antes conocida como amiloidosis senil).⁽⁶⁾

En este trabajo nos informamos la evolución de una cohorte de pacientes con cardiopatía amiloidótica por TTR (CA-TTR), detallando las herramientas utilizadas para el diagnóstico y la forma de presentación clínica e imagenológica, así como el tratamiento recibido.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un análisis de los pacientes seguidos en el Instituto Cardiovascular de Buenos Aires por la Clínica de Miocardiopatías, con diagnóstico de CA-TTR.

Se recabaron datos clínicos, de estudios complementarios y de evolución. La clase funcional (CF) fue establecida por un cardiólogo clínico, de acuerdo con la clasificación de la New York Heart Association (NYHA).

El diagnóstico de CA-TTR se realizó según la recomendación de las guías internacionales, luego de descartar otras formas de amiloidosis.

En todos los pacientes se realizó ecocardiograma y medición de cadenas livianas libres.

El seguimiento se efectuó a través del sistema electrónico de historias clínicas y, cuando fue necesario, a través de un llamado telefónico o una entrevista personal.

Análisis estadístico

Las variables discretas se expresaron como porcentajes y las continuas, según su distribución, como media o mediana, con su correspondiente desvío estándar y rango intercuartilo (RIC). Se definió la distribución normal de la muestra según el método de Kolmogorov-Smirnov. En el caso de comparación de múltiples muestras, se utilizó el test de rango consigno de Wilcoxon para las pareadas. Se realizaron curvas de Kaplan Meier para evaluar el momento de la ocurrencia de los eventos.

Se definió una *p* menor de 0,05 a dos colas como estadísticamente significativa. Todos los datos se analizaron mediante el software SPSS 21 IBM.

Consideraciones éticas

Se solicitó consentimiento informado para la participación en el estudio. Se contó con la aprobación del Comité de Ética y Docencia de la institución y se respetaron los principios de la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 49 pacientes, evaluados entre enero de 2015 y enero de 2020, con una mediana de seguimiento para todos los eventos de 1258 días

(410-2004), el mínimo fue de 106 días y el máximo de 5006 días.

La edad promedio fue de 79 ± 9 años, un 88% fue de género masculino, el 84% tenía hipertensión y el 48% diabetes. (Tabla 1).

En relación con los síntomas, el 57% de los pacientes estaban en CF I, el 26%, en CF II y el 16%, en CF III-IV. El síntoma principal referido fue disnea, por el 63% de los pacientes, seguido por palpitaciones (20%), angina (18%) y mareos o síncope (8%).

El tiempo entre el seguimiento por un cardiólogo (no necesariamente del equipo de miocardiopatías) y el diagnóstico fue de 352 días (RIC 78-813). Solo el 14% de los pacientes habían recibido como diagnóstico primario el de amiloidosis cardíaca; un 26% había sido diagnosticado como cardiopatía hipertensiva y el 16%, como cardiopatía isquémica.

Tabla 1. Parámetros generales de la cohorte evaluada

Variable	Valor
Edad (años)*	79,2 ± 9,23 (56-96)
Sexo masculino	42 (87,7)
Hipertensión arterial	41 (83,6)
Dislipidemia	23 (47,9)
Diabetes	8 (16,3)
Tabaquismo/extabaquismo	16 (32,6)
Infarto previo	2 (4,1)
Angioplastia coronaria previa	6 (12,2)
CRM previa	2 (4,1)
CRV previa	4 (8,2)
Síndrome de túnel carpiano	15 (30,6)
Fibrilación auricular	21 (42,8)
Marcapasos	6 (12,2)
Cardiodesfibrilador	1 (2,05)
Diagnóstico inicial	
Cardiopatía hipertensiva	13 (26,5)
Miocardiopatía hipertrófica	4 (8,2)
Amiloidosis	7 (14,3)
Cardiopatía valvular	6 (12,2)
Cardiopatía isquémica	8 (16,3)
Otros	10 (20,4)
Clase funcional al inicio del seguimiento	
I	28 (57,1)
II	13 (26,5)
III-IV	8 (16,3)
Centellograma	45 (91,8)
Resonancia cardíaca	13 (26,5)
Biopsia de tejidos	12 (24,5)
Test genético	30 (61,2)

*Para esta variable se indica media ± DS (RIC); demás variables: n (%)

En la evaluación del electrocardiograma, un 62% presentó ritmo predominantemente sinusal (30 pacientes), con PR habitualmente conservado (150 ms; RIC 130-230), y solo un 16% (8 pacientes) cumplía con criterios estrictos de bajo voltaje. (Tabla 2)

El ecocardiograma mostró una mediana de espesor septal de 16 mm (RIC 14-18), un área auricular de 28 cm² (RIC 26-32) y una función sistólica predominantemente conservada, con fracción de eyección del 52% (RIC 43-58). (Tabla 3).

Dentro de los estudios por imágenes, en el 92% de los pacientes se efectuó centellograma con difosfonatos y en un 26% resonancia cardíaca. Solo un 24% de los pacientes contaban con biopsia de algún tejido.

Todos los pacientes tuvieron resultado negativo en la determinación de cadenas livianas y en 30 de ellos (61%) se efectuó test genético, 29 fueron negativos.

En el seguimiento se perdieron 2 pacientes, que fueron quitados del denominador para el cálculo de eventos. La mortalidad global fue del 19% y la cardiovascular del 15%. Un 29% de los pacientes se internaron por insuficiencia cardíaca y el mismo porcentaje presentó FA (excluyendo a los que ya la tenían al inicio). (Figuras 1 y 2).

Al finalizar el seguimiento, el 67% de los pacientes habían empeorado su clase funcional, con el 44% de los pacientes en CF III-IV. (Tabla 4).

En relación con el tratamiento médico recibido, jerarquizamos que el 96% de los pacientes recibió diuréticos, 23 pacientes tuvieron acceso a tafamidis y 20 estuvieron con combinaciones de doxiciclina/ácido tauroursodesoxicólico y té verde.

Tabla 2. Parámetros electrocardiográficos basales

Variable	Valor
Ritmo	
Sinusal	30 (62)
FA	15 (30)
Aleteo auricular	1 (2)
Marcapasos	3 (6)
Intervalo PR (ms)*	150 (130-230)
Bloqueo AV	10 (20)
Duración QRS (ms)*	100 (90-130)
Morfología QRS	
BCRD	13 (26)
BCRI	4 (8)
Trastornos inespecíficos de la conducción	2 (4)
Marcapasos	3 (6)
HBAI	4 (8)
Bajo voltaje	6 (16)
Pseudoinfarto	10 (20)

*Para estas variables se indica media/mediana (RIC); demás variables: n (%).

Tabla 3. Variables ecocardiográficas al inicio y al finalizar el seguimiento

Variable	Valor*
Fracción de eyección al inicio (%)	52 (43-58)
Patrón flujo mitral	Normal
Relajación prolongada	1/43 (2,3)
Pseudonormal	5/43 (11,6)
Restrictivo	8/43 (18,6)
Monofásico	5/43 (11,6)
	24/43 (55,8)
Área auricular izquierda (cm ²)	28 (26-32)
Espesor septal máximo (mm)	16,5 (14-18)
Presión sistólica pulmonar (mmHg)	38 (27,5-50)
Tapse (mm)	15 (13,7-19,2)
Onda S TDI VD (cm/s)	8 (6-10)
Relación E/e'	15,5 (12-20)
Fracción de eyección al final del seguimiento (%)	44,5 (38,2-55,7)

*Los valores indican media/mediana (RIC), excepto para patrón de flujo mitral, donde se muestra n/N (%).

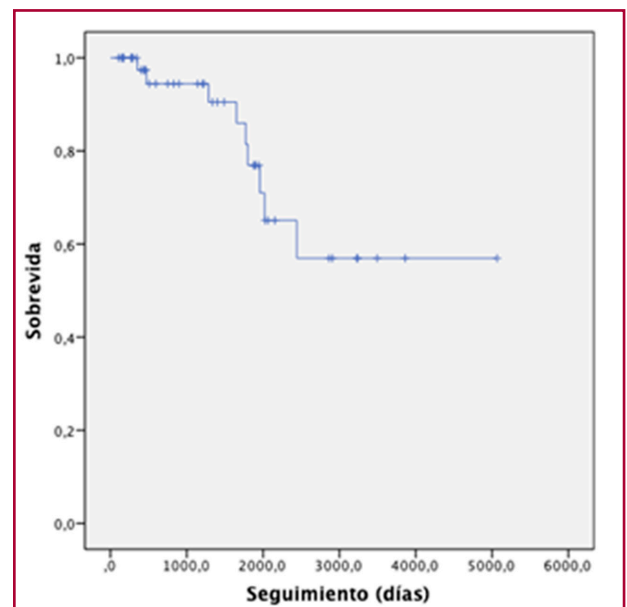


Fig. 1. Mortalidad total en el seguimiento

DISCUSIÓN

Este trabajo muestra varios aspectos del seguimiento de una cohorte de pacientes con CA-TTR. Nos interesaría jerarquizar 5 puntos relevantes de esta investigación.

Primero, durante muchos años hemos pensado en los pacientes con cardiopatía amiloidótica como aquellos con una fisiología restrictiva grave, con gran

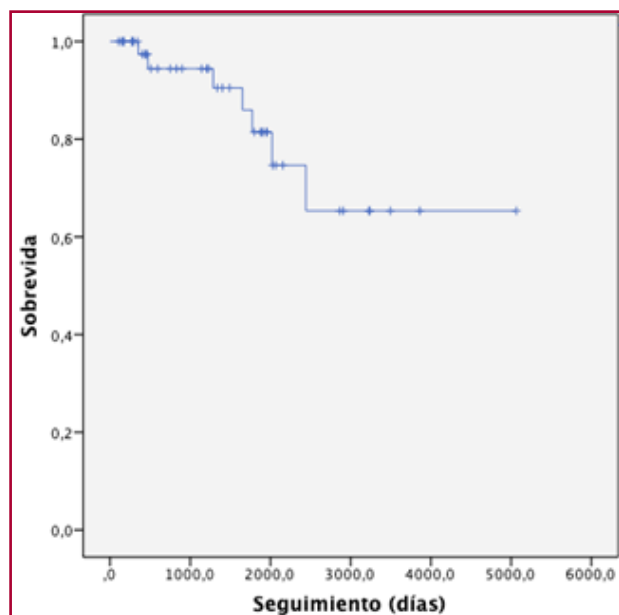


Fig. 2. Mortalidad cardiovascular en el seguimiento

Tabla 4. Variables clínicas al finalizar el seguimiento

Variable	Valor
Clase funcional al finalizar del seguimiento	
I	11 (57,1)
II	16 (26,5)
III-IV	21 (16,3)
Mortalidad total	9 (19,1)
Mortalidad cardiovascular	7 (14,8)
Desarrollo de fibrilación auricular	8/28 (10,7)
Implante de marcapasos	8/43 (18,6)
Internación por insuficiencia cardíaca	14/49 (28,6)
Implante de CDI	2/46 (4,3)
Seguimiento total (días)*	1258 (410-2004)
mín.: 106; máx.: 5066	
Inicio síntomas a diagnóstico (días)*	352 (78-813)
Inicio seguimiento a diagnóstico (días)*	514 (105-1688)
Diagnóstico a muerte CV (días)*	330 (123-548)
Diagnóstico a muerte total (días)*	350 (135-590)

*Para esas variables se indica media/mediana (RIC); demás variables: n (n/N (%)).

dilatación biauricular y disfunción sistólica. Sin embargo, vemos en esta cohorte que las características basales de los pacientes con diagnóstico de CA-TTR muestran algunas particularidades no tan “típicas”. La mitad de los pacientes tienen una aurícula de menos de 28 cm², la mediana de fracción de eyección es 52% y el 32% tiene patrón mitral III o menos. Entendiendo que la enfermedad es producto de un des-

balance entre el depósito y el *clearance* del amiloide, parece razonable pensar que la enfermedad tiene un continuo de afectación, desde formas leves a formas graves. Con el advenimiento de terapias efectivas para tratar la amiloidosis por transtiretina, existe una creciente necesidad de reconocer los primeros signos de la enfermedad e identificar las poblaciones en riesgo para el *screening*. (7,8).

El electrocardiograma sigue siendo un elemento clave para establecer la sospecha. Sin embargo, parece que debemos dejar de pensar solo en CA cuando encontramos bajos voltajes, ya que, en nuestra experiencia, eso solo ocurrió en el 16% de los pacientes. La ausencia de signos de hipertrofia en el ECG acorde con los espesores miocárdicos del paciente debería ser un signo de alerta (7-10).

Segundo, nuestra experiencia pone de manifiesto los cambios que ha generado el desarrollo de nuevos protocolos para el diagnóstico de esta patología. La biopsia, que hasta hace unos años era el *gold standard* para poder rotular a un paciente, pasó a ser algo mucho menos frecuente. La combinación de centellograma con difosfonatos con determinación de cadenas livianas en sangre y orina permite la tipificación con gran certeza en más del 90% de los pacientes. (11-14) La realización de un estudio anatomopatológico queda reservada para casos en que los demás estudios no resultan concluyentes. En nuestra cohorte, los primeros pacientes tuvieron como test diagnósticos estudios de resonancia cardíaca y de biopsia endomiocárdica; los últimos, centellograma y determinación de cadenas. Un error crítico, y que hemos aprendido a evitar, es asumir que, porque el centellograma es negativo, el paciente no tiene una forma de amiloidosis por transtiretina. Por otro lado, un centellograma positivo no certifica el diagnóstico de amiloidosis por transtiretina, si no se asocia a una determinación de cadenas livianas libres negativa. (15)

Tercero, queremos resaltar la importancia de realizar test genéticos. Creemos que el genotipo de transtiretina debe solicitarse a todo paciente que esté en evaluación por esta sospecha. Distinguir entre amiloidosis por transtiretina de tipo salvaje y hereditaria tiene implicancias importantes para el manejo del paciente. Los dos subtipos de amiloidosis por transtiretina tienen diferentes presentación y pronóstico. La amiloidosis por transtiretina de tipo salvaje es una enfermedad de inicio tardío, que por lo general se asocia con afectación principalmente cardíaca. (16-20) En contraste, la amiloidosis por transtiretina hereditaria es una enfermedad autosómica dominante de penetrancia incompleta, con un inicio de la sintomatología más temprano y una presentación variable, que depende de la mutación específica de transtiretina, entre otros, y puede originar fenotipos cardíacos, neurológicos o mixtos. Ante el diagnóstico de amiloidosis cardíaca por transtiretina hereditaria, el estudio genético y el

cribado clínico de los familiares de primer grado debe ser considerado. Finalmente, la diferenciación entre la amiloidosis por transtiretina salvaje y la hereditaria puede afectar la selección del tratamiento, teniendo en cuenta que hasta la fecha solo existe fuerte evidencia para el uso de tafamidis en la primera, mientras que para la segunda, se agregan patisirán e inotersén (21,22). Por esta razón, el propósito es que en los próximos meses todos nuestros pacientes tengan este estudio genético realizado.

Cuarto, el seguimiento muestra una evolución relativamente buena de los pacientes, con una mortalidad menor que la esperada. Entendemos que esto puede estar vinculado con tres aspectos. Primero, al número de pacientes muy bajo, con una alta fragilidad del dato. Segundo, a la alta proporción de pacientes con formas “tempranas”, con fracción de eyección conservada y en buena clase funcional. Por último, a la importante cantidad de pacientes que tuvieron acceso a medicación con probado beneficio en la reducción de la progresión de la enfermedad, como lo es tafamidis (20,23,24).

Quinto y último, nos gustaría recalcar que estamos viviendo una época de profundos cambios en el manejo de esta patología. En relación con el tratamiento, el futuro parece estar asociado al potencial beneficio de las terapias que combinen una inhibición de la producción de transtiretina con otras que estabilicen las cadenas tetraméricas que logren salir al *pool* sanguíneo, con el fin de reducir a la mínima expresión la concentración de monómeros con posibilidad de depósito tisular. Esto, sumado a la identificación de la población afectada en forma precoz, reduciría la morbimortalidad de esta entidad. Si pudiéramos pensar más allá, el desarrollo de terapéuticas que degraden el amiloide ya depositado, sin afectación de los miocitos sanos, sería lo ideal para aquellas formas más avanzadas (4,9,18,24–26).

Limitaciones

Es importante destacar que lo mostrado representa la evolución de un grupo de pacientes con seguimiento estrecho en una institución monovalente, donde un porcentaje significativo tuvo acceso a drogas con beneficios demostrados en términos de evolución.

Por distintas razones, al momento de la publicación de este trabajo, solo el 61,2% de los pacientes tenían hecho un estudio genético. Aun cuando las características demográficas de estos pacientes hacen pensar que, probablemente, la mayoría correspondiera a formas “wild type”, eso no podrá confirmarse hasta que todos lo tengan realizado.

CONCLUSIONES

El seguimiento de nuestros pacientes con CA-TTR expresa los cambios que ha sufrido el proceso diagnóstico, con una reducción de estudios invasivos y del tiempo para la caracterización. El diagnóstico de for-

mas “tempranas”, que se alejan de las características consideradas tradicionalmente, podría impactar en los resultados a mediano plazo.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véase formulario de conflicto de intereses de los autores en la web / Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

- Li L, Duan XJ, Sun Y, Lu Y, Xu HY, Wang QZ, et al. [Classification of cardiac amyloidosis: an immunohistochemical analysis]. *Zhonghua bing li xue za zhi = Chinese J Pathol* 2018;47:105–9. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2018.02.005>
- Manolis AS, Manolis AA, Manolis TA, Melita H. Cardiac amyloidosis: An underdiagnosed/underappreciated disease. *Eur J Intern Med* 2019;67:1-13. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.07.022>
- Ablasser K, Verheyen N, Glantschnig T, Agnetti G, Rainer PP. Unfolding Cardiac Amyloidosis – From Pathophysiology to Cure. *Curr Med Chem* 2019;26:2865-78. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180104153338>.
- Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar A V, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2020;142(1):e7-e22. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000792>.
- Ihne S, Morbach C, Sommer C, Geier A, Knop S, Störk S. Amyloidosis-the Diagnosis and Treatment of an Underdiagnosed Disease. *Dtsch Arztebl Int* 2020;117:159–66. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0159>
- Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: Clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-308724>.
- Vergaro G, Aimo A, Barison A, Genovesi D, Buda G, Passino C, et al. Keys to early diagnosis of cardiac amyloidosis: red flags from clinical, laboratory and imaging findings. *Eur J Prev Cardiol* 2019;2047487319877708. <https://doi.org/10.1177/2047487319877708>
- Kwok CS, Farzaneh-Far A, Mamas MA. Red flags in cardiac amyloidosis. *Eur J Prev Cardiol* 2019 Oct 24;2047487319884371. <https://doi.org/10.1177/2047487319884371>.
- Rigopoulos AG, Ali M, Abate E, Torky AR, Matiakis M, Mammadov M, et al. Advances in the diagnosis and treatment of transthyretin amyloidosis with cardiac involvement. *Heart Fail Rev* 2019;24:521-33. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09776-3>.
- Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, Milandri A, Gagliardi C, Bartolomei I, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev* 2015;20:117–24. doi: 10.1007/s10741-015-9480-0.
- Papathanasiou M, Carpinteiro A, Rischpler C, Hagenacker T, Rassaf T, Luedike P. Diagnosing cardiac amyloidosis in every-day practice: A practical guide for the cardiologist. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2020;28:100519. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100519>.
- Treglia G, Glaudemans AWJM, Bertagna F, Hazenberg BPC, Erba PA, Giubbini R, et al. Diagnostic accuracy of bone scintigraphy in the assessment of cardiac transthyretin-related amyloidosis: a bivariate meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1945–55. doi: 10.1007/s00259-018-4013-4.
- Papantoniou V, Valsamaki P, Kastritsis S, Tsiouris S, Delichas Z, Papantoniou Y, et al. Imaging of cardiac amyloidosis by (99m)Tc-PYP scintigraphy. *Hell J Nucl Med* 2015;18 Suppl 1:42-50.
- Narotsky DL, Castano A, Weinsaft JW, Bokhari S, Maurer MS. Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Novel Insights From Advanced Imaging. *Can J Cardiol* 2016;32:1166.e1-1166.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.05.008>.

15. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016;133:2404–12. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612>
16. Algalarrondo V, Antonini T, Théaudin M, Ducot B, Lozeron P, Chemla D, et al. Prediction of long-term survival after liver transplantation for familial transthyretin amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2154–6. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.08.870>
17. Castaño A, Manson DK, Maurer MS, Bokhari S. Transthyretin Cardiac Amyloidosis in Older Adults: Optimizing Cardiac Imaging to the Corresponding Diagnostic and Management Goal. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2017;11:17. <https://doi.org/10.1007/s12170-017-0541-x>. Epub 2017 Apr 25.
18. Fine NM, Davis MK, Anderson K, Delgado DH, Giraldeau G, Kitchlu A, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Failure Society Joint Position Statement on the Evaluation and Management of Patients With Cardiac Amyloidosis. *Can J Cardiol* 2020;36:322–34. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.12.034>.
19. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, Dispenzieri A, Witteles R, Drachman B, et al. Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol* 2016;68:161–72. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.596.
20. Puig-Carrion GD, Reyentovich A, Katz SD. Diagnosis and treatment of heart failure in hereditary transthyretin amyloidosis. *Clin Auton Res* 2019;29(Suppl 1):45-53. <https://doi.org/10.1007/s10286-019-00629-5>
21. Yang J. Patisiran for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2019;12:95–9. doi: 10.1080/17512433.2019.1567326.
22. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen treatment for patients with Hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:22–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716793>.
23. Paton DM. Tafamidis: a selective transthyretin stabilizer to treat wild-type ATTR amyloidosis and hereditary ATTR amyloidosis with cardiomyopathy. *Drugs Today (Barc)* 2019;55:727–34. doi: 10.1358/dot.2019.55.12.3078389.
24. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805689>.
25. Macedo AVS, Schwartzmann PV, de Gusmão BM, Melo MDT de, Coelho-Filho OR. Advances in the Treatment of Cardiac Amyloidosis. *Curr Treat Options Oncol* 2020;21:36. <https://doi.org/10.1007/s11864-020-00738-8>.
26. Ihne S, Morbach C, Obici L, Palladini G, Störk S. Amyloidosis in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2019 Dec;16(6):285-303. <https://doi.org/10.1007/s11897-019-00446-x>.