

JOURNAL DE

Cardiologie

JOURNAL SCIENTIFIQUE INDÉPENDANT DESTINÉ AUX SPÉCIALISTES
DES AFFECTIONS CARDIOVASCULAIRES

TIRÉ À PART

CODE D'AUTORISATION : LS20200708/16262/2015D001

Comment une scintigraphie osseuse classique peut-elle contribuer au diagnostic d'amyloïdose cardiaque sénile et nous mettre sur la piste d'un traitement potentiel?

Quentin Van Thillo, Stefan Verstraete

Q. Van Thillo

KU Leuven
Student 3^{re} master Geneeskunde

S. Verstraete

AZ Zeno, Knokke
Dienst Cardiologie

Correspondance

Dr S. Verstraete
AZ Zeno - campus Knokke
Dienst Inwendige Ziekten
Graaf Jansdijk 162
8300 Knokke-Heist

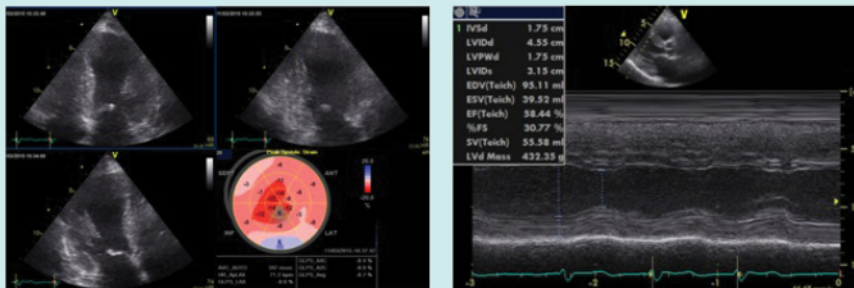
Comment une scintigraphie osseuse classique peut-elle contribuer au diagnostic d'amyloïdose cardiaque sénile et nous mettre sur la piste d'un traitement potentiel?

Introduction

L'amyloïdose cardiaque sénile (ACS) est un diagnostic fréquemment méconnu chez le patient âgé souffrant d'insuffisance cardiaque et ayant une image échographique suggestive de cardiomyopathie hypertrophique. Le diagnostic n'est souvent suspecté qu'à un stade avancé de la maladie, et il est rarement confirmé de manière définitive. Des études récentes indiquent que les fibres amyloïdes provenant de la transthyrétine, qui sont caractéristiques de cette affection, ont une affinité élevée pour les traceurs nucléaires osseux de type dérivés phosphatés

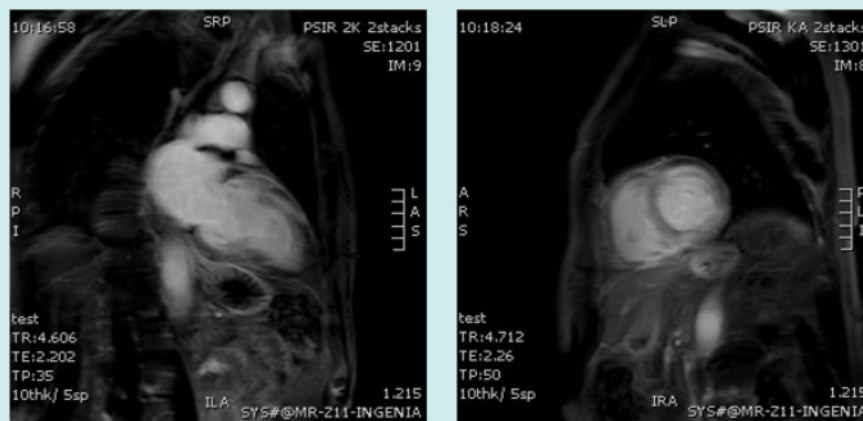
marqués au ^{99m}Tc , contrairement aux autres formes de cardiomyopathie hypertrophique dues à des mutations au niveau des protéines musculaires. À l'aide de ce cas clinique, nous souhaitons illustrer l'importance d'une scintigraphie au ^{99m}Tc sur le plan du diagnostic de cette cardiomyopathie à un stade précoce. Le diagnostic d'ACS a en effet encore gagné en importance, étant donné que plusieurs traitements potentiels sont en cours de développement. Les nouvelles recommandations de l'ESC, relatives au diagnostic et au traitement de la cardiomyopathie hypertrophique, préconisent donc la réalisation d'une scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc si on suspecte une possibilité d'amyloïdose TTR.

Figure 1. Les mesures de la déformation révèlent une diminution diffuse de la contractilité longitudinale, seul l'apex présentant encore une contractilité préservée, en dépit d'une contractilité radiale normale avec une FE atteignant 58 % en mode M.



Notez également l'épaississement de la paroi ventriculaire gauche avec un aspect 'en verre dépoli'.

Figure 2. Vue court axe (à gauche) et vue grand axe (à droite)



La rétention de contraste au niveau de l'accumulation d'amyloïde est visible sous la forme d'une bande blanche dans la région antérieure. Nos remerciements au Dr J. Delanote, service de Radiologie AZ Sint-Jan, Bruges.

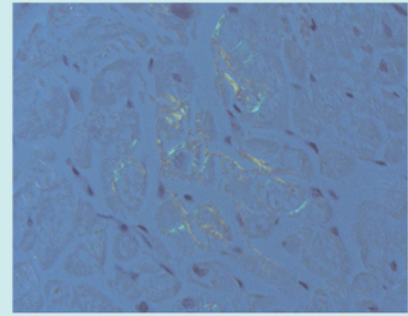
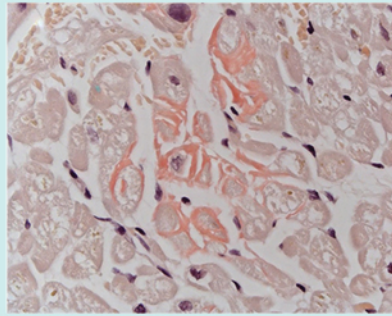
Cas clinique

Un homme âgé de 79 ans a consulté un cardiologue suite à la découverte fortuite de taux de NT-proBNP élevés (1 750 pg/ml) et de valeurs de troponine borderline, en présence de symptômes tels que fatigue, dyspnée et œdème malléolaire. Le patient n'avait pas d'antécédents cardiaques significatifs. Il présentait une élévation du cholestérol total, mais n'avait par ailleurs pas de facteurs de risque cardiaque tels que tabagisme, diabète, hypertension artérielle, et il n'avait pas d'antécédents familiaux de cardiomyopathie ou de neuropathie. À l'ECG, nous avons constaté un bloc AV du premier degré et un bloc de branche droit incomplet, lesquels n'étaient pas présents sur un tracé datant de l'année précédente. L'échographie a montré un épaississement de la paroi ventriculaire gauche avec des signes d'insuffisance cardiaque diastolique, une dysfonction diastolique fortement restrictive, une élévation des pressions de remplissage et une insuffisance mitrale modérée, vraisemblablement secondaire. À première vue, la fraction d'éjection (FE) semblait normale (58 % mesurée en mode M), étant donné

Comment une scintigraphie osseuse classique peut-elle contribuer au diagnostic d'amyloïdose cardiaque sénile et nous mettre sur la piste d'un traitement potentiel?

que la contractilité radiale était préservée, mais des mesures de la déformation ont toutefois montré une diminution de la contractilité systolique longitudinale, dont l'étiologie n'était pas connue (figure 1). La combinaison de nouveaux troubles de conduction, d'un épaissement pariétal, d'une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée et d'une dysfonction systolique latente lors des mesures de la déformation nous a semblé suggestive d'amyloïdose cardiaque. Les pressions de remplissage élevées ont été confirmées lors du cathétérisme cardiaque. La coronarographie n'a montré qu'une athéromatose coronaire minimale. Une IRM nous a donné des arguments supplémentaires en faveur d'une amyloïdose cardiaque, bien que ces observations fussent aspécifiques (figure 2). Une électrophorèse sérique et une analyse d'urine ne nous ont pas fourni d'arguments en faveur d'une amyloïdose AL (amyloïdose à chaînes légères). Étant donné notre suspicion d'amyloïdose cardiaque sénile (ACS) classique liée à la transthyréline et les données récentes, issues de la littérature, nous avons pratiqué par la suite une scintigraphie osseuse lors de laquelle le cœur fixait nettement le traceur. Une telle fixation cardiaque lors d'une scintigraphie osseuse est fortement suggestive de cette forme d'amyloïdose cardiaque. Ceci a été confirmé ultérieurement grâce à une biopsie cardiaque (figure 3). Des colorations complémentaires effectuées dans un centre de référence international ont confirmé définitivement que l'amyloïde présente ici était bien due à des dépôts de transthyréline. Le traitement initial a consisté en une combinaison d'un IEC et d'un diurétique de l'anse, ainsi qu'en un bêtabloquant à dose faible, étant donné les troubles de conduction. Depuis peu, ce patient est l'un des premiers à tester un traitement expérimental par tafamidis dans le cadre d'une étude coordonnée par l'UZ Leuven. Cette nouvelle molécule

Figure 3. Biopsie du myocarde avec, à gauche, une coloration rouge Congo, qui met en évidence l'amyloïde. À droite, la même coupe est présentée sous lumière polarisée (l'amyloïde se colore de manière caractéristique en vert)



Nos remerciements au Prof. E. Verbeke, service d'Anatomie pathologique, UZ Leuven.

bloque les dépôts de transthyréline, et elle est déjà enregistrée pour le traitement des patients souffrant de neuropathie amyloïde familiale. Ce traitement se prend facilement par voie orale, à raison de deux comprimés par jour.

Discussion

L'amyloïdose: une affection hétérogène

L'amyloïdose est due au dépôt extracellulaire de protéines sous une forme insoluble, dans divers tissus et organes. Plus de 31 protéines précurseurs différentes peuvent se déposer sous la forme de fibres d'amyloïde.¹ L'accumulation d'amyloïde peut entraîner une dysfonction des organes atteints. La protéine spécifique qui se dépose sous la forme d'amyloïde détermine l'évolution clinique de l'affection. Plusieurs types d'amyloïde peuvent infiltrer le cœur, provoquant ainsi une insuffisance cardiaque progressive. Les principales formes d'amyloïdose qui touchent le cœur sont l'amyloïdose AL, l'amyloïdose AA et l'amyloïdose liée à la transthyréline.

L'amyloïdose AA, plutôt rare, se rencontre notamment en cas d'affections infectieuses ou inflammatoires chroniques. L'amyloïde est formée par le dépôt de la protéine inflammatoire amyloïde sérique (SAA).

Sur la base de ces données, une scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc se voit dès lors attribuer une recommandation de classe IIa en cas de suspicion d'amyloïdose liée à la TTR, comme l'ACS, dans les recommandations les plus récentes de l'ESC, relatives au diagnostic et au traitement de la cardiomyopathie hypertrophique.

Comment une scintigraphie osseuse classique peut-elle contribuer au diagnostic d'amyloïdose cardiaque sénile et nous mettre sur la piste d'un traitement potentiel?

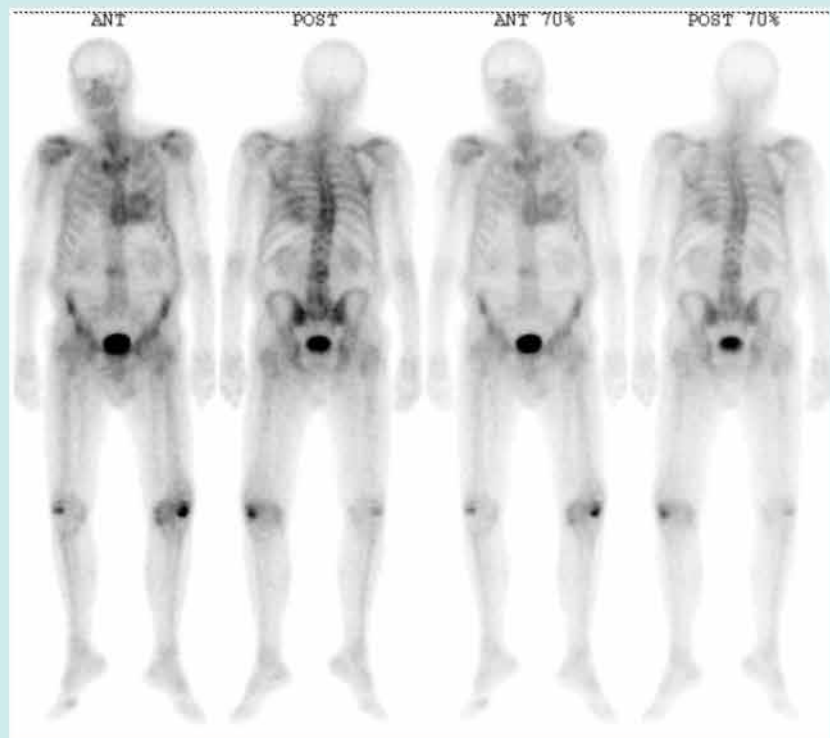
Une scintigraphie classique au ^{99m}Tc -DPD peut contribuer à la détection précoce de l'ACS.

L'atteinte rénale avec protéinurie est la plus caractéristique.²

L'amyloïdose AL est caractérisée par le dépôt de chaînes courtes, fabriquées suite à une croissance désordonnée des plasmocytes dans la moelle osseuse. Il s'agit d'une affection hématologique, qui peut être traitée par chimiothérapie. Outre l'atteinte cardiaque, on peut retrouver la protéine dans pratiquement tous les organes (hémorragies muqueuses, macroglossie, symptômes gastro-intestinaux, hépato- et splénomégalie, neuropathie, néphropathie, etc.). La maladie se manifeste donc souvent sous la forme d'une véritable amyloïdose systémique. Malheureusement, en cas d'amyloïdose AL cardiaque, cette affection n'est souvent diagnostiquée qu'à un stade avancé, et le pronostic est défavorable.³

L'amyloïdose liée à la transthyréline englobe deux entités distinctes. D'une part, citons la forme familiale due à des mutations dans le gène codant pour la transthyréline (TTR): cette forme porte le nom d'amyloïdose héréditaire liée à la transthyréline (ATTR). D'autre part, il existe une forme sporadique, l'amyloïdose systémique sénile (ASS), associée à une TTR sauvage (wild type). Contrairement à ce que laisserait suggérer le nom, seul le cœur est touché dans la plupart des cas d'ASS. Il serait donc peut-être préférable de parler d'amyloïdose cardiaque sénile ou ACS. La seule autre manifestation clinique de l'ACS est un syndrome du canal carpien. L'ACS touche essentiellement des hommes âgés souffrant d'insuffisance cardiaque, et il est rare que le diagnostic soit posé avant l'âge de 60 ans. Une étude d'autopsies de

Figure 4. Scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc -MDP



Notez la fixation cardiaque. Nos remerciements au Dr K. Melis, service de Médecine nucléaire, AZ Zeno

Comment une scintigraphie osseuse classique peut-elle contribuer au diagnostic d'amyloïdose cardiaque sénile et nous mettre sur la piste d'un traitement potentiel?

Tanskanen et al. suggère l'existence d'une amyloïdose TTR histologiquement significative chez 8 à 16 % des personnes de plus de 80 ans.^{4, 5}

Par contre, l'ATTR familiale est essentiellement une affection neurologique, mais il s'agit d'une affection très hétérogène dont le spectre clinique varie d'une atteinte exclusivement neurologique à une atteinte exclusivement cardiaque. Typiquement, en cas d'ATTR, il s'agit d'une polyneuropathie sensorimotrice dans laquelle la fonction motrice reste le plus souvent longtemps préservée. Par ailleurs, on peut également observer un syndrome du canal carpien et une atteinte du système nerveux autonome. Il est rare qu'il y ait des symptômes centraux. En cas d'ATTR, l'amyloïde peut toucher toutes les structures cardiovasculaires. On note souvent une infiltration au niveau du système de conduction, ce qui entraîne la plupart du temps un bloc de branche. L'infiltration du myocarde provoque un épaississement progressif des parois ventriculaires, qui aboutit en fin de compte à une cardiomyopathie restrictive et à une insuffisance cardiaque.⁶

Les études portant sur l'amyloïdose familiale liée à la transthyréline (ATTR) ont permis une meilleure compréhension de la pathogenèse et ont débouché sur le développement de médicaments susceptibles d'inhiber les dépôts de transthyréline et de ralentir ou de contrecarrer l'évolution de la maladie.

Diagnostic de l'amyloïdose

Le diagnostic définitif est posé grâce à une biopsie qui permet de montrer les dépôts d'amyloïde au moyen d'une coloration rouge Congo. La biopsie cardiaque constitue la référence pour le diagnostic d'une cardiomyopathie amyloïde.⁵ Par ailleurs, on peut rechercher la protéine spécifique en pratiquant des colorations immunohisto-chimiques pour les chaînes légères K

et λ , l'amyloïde AA et la TTR. Toutefois, la coloration pour la TTR n'était jusqu'à récemment pas couramment disponible dans notre pays. Les choses changeront d'ici peu, étant donné les nouveaux traitements potentiels.

L'utilisation croissante de la RMC a conduit à une augmentation du nombre de diagnostics d'amyloïdose cardiaque. L'aspect spécifique de rehaussement anormalement tardif par le gadolinium (LGE ou late gadolinium enhancement) est typique.⁷⁻⁹

L'examen diagnostique dont nous souhaitons cependant traiter est la scintigraphie osseuse avec des dérivés phosphatés comme traceurs. On ne sait pas tout à fait clairement pourquoi l'amyloïde TTR fixe le traceur lors d'une scintigraphie osseuse. Selon l'hypothèse la plus vraisemblable, le traceur phosphaté se lie davantage à l'amyloïde TTR, étant donné sa teneur élevée en calcium.¹⁰ Une scintigraphie au ^{99m}Tc s'est avérée utile pour faire le diagnostic différentiel entre une amyloïdose cardiaque liée à la transthyréline et une amyloïdose AL. En cas d'amyloïdose TTR, le cœur va fortement fixer le traceur, contrairement à ce qu'on observe chez les sujets témoins, en cas d'amyloïdose AL et de cardiomyopathies hypertrophiques classiques.¹¹ Nous avons utilisé du ^{99m}Tc-MDP (méthylène diphosphonate) comme traceur (figure 4), et un traceur apparenté, en l'occurrence le ^{99m}Tc-HDP (hydroxyméthylène

Figure 5. Recommandations de l'ESC 2014 pour l'utilisation de la scintigraphie nucléaire dans le cadre du diagnostic d'amyloïdose TTR¹¹

Recommandations	Classe	Niveau	Réf.
Une scintigraphie osseuse (en particulier au ^{99m} Tc-DPD) doit être envisagée chez les patients symptomatiques, présentant des signes et des résultats de tests non invasifs compatibles avec une amyloïdose liée à la TTR	Ila	B	156-158

Comment une scintigraphie osseuse classique peut-elle contribuer au diagnostic d'amyloïdose cardiaque sénile et nous mettre sur la piste d'un traitement potentiel?

diphosphonate), avait déjà été utilisé chez des patients souffrant d'ATTR par Claudemans et al. Tous les patients souffrant d'ATTR et ayant une amyloïdose cardiaque visible à l'échocardiographie avaient une scintigraphie positive. Chez les patients qui étaient uniquement porteurs d'une mutation TTR, le cœur ne fixait pas le traceur. Même chez 8 des 19 patients souffrant d'ATTR, mais ne présentant pas d'amyloïdose cardiaque échocardiographique, le cœur fixait le ^{99m}Tc -HDP.¹²

Dans une autre étude, Rapezzi et al. ont évalué 63 patients souffrant d'ATTR. Ils ont constaté qu'une scintigraphie au ^{99m}Tc -DPD (acide 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylique) pouvait révéler une infiltration du myocarde dans un large spectre d'anomalies morphologiques, allant de patients ayant un ECG et une échocardiographie normaux à des personnes souffrant d'une cardiomyopathie cliniquement évidente. Le degré de fixation du traceur reflétait la sévérité de l'infiltration amyloïde et présentait une corrélation linéaire avec l'épaisseur ventriculaire gauche. La réalisation d'une scintigraphie osseuse est donc très intéressante, étant donné que, d'après cette étude, elle peut étayer précocement le diagnostic, avant qu'on n'observe de signes échocardiographiques d'une amyloïdose cardiaque. La scintigraphie osseuse aurait également une valeur pronostique, mais ceci est difficile à évaluer étant donné la pléthore de mutations susceptibles de provoquer une ATTR, chaque fois avec un pronostic différent.¹³ Sur la base de ces données, une scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc se voit dès lors attribuer une recommandation de classe IIa en cas de suspicion d'amyloïdose liée à la TTR, comme l'amyloïdose cardiaque sénile, dans les recommandations les plus récentes de l'ESC (European Society of Cardiology), relatives au diagnostic

et au traitement de la cardiomyopathie hypertrophique (figure 5).¹¹

D'autres marqueurs tels que le ^{99m}Tc -PYP (^{99m}Tc -pyrophosphate) peuvent également établir une distinction entre l'amyloïdose TTR et l'amyloïdose AL. Dans une étude de Bokhare et al., 45 patients souffrant d'amyloïdose cardiaque ont subi une scintigraphie au ^{99m}Tc -PYP; 12 patients souffraient d'amyloïdose AL, 16 d'ACS et 17 d'ATTR. Les cardiologues nucléaristes ont interprété les images de manière semi-quantitative au moyen d'un examen visuel et de manière quantitative en normalisant le degré de fixation par rapport à la fixation dans la même région controlatérale (cœur/région controlatérale ou rapport C/CL). Ils ont pu établir une nette distinction entre l'amyloïdose AL et l'amyloïdose liée à la TTR, un rapport C/CL $\geq 1,5$ étant capable de faire la distinction entre les deux formes d'amyloïdose avec une spécificité et une sensibilité proches de 100%. Comme on s'y attendait, les patients souffrant d'ACS étaient plus âgés et avaient des parois ventriculaires gauches plus épaisses. L'épaisseur du ventricule gauche était comparable entre les patients souffrant d'ATTR et d'amyloïdose AL, bien que la fixation fût significativement plus marquée en cas d'ATTR. L'analyse semi-quantitative révélait également très peu de chevauchement. Selon les auteurs, l'intensité de la liaison du ^{99m}Tc -PYP dépend également de la durée des dépôts d'amyloïde, en plus du taux de calcium. L'ATTR évolue de manière plus indolente que l'amyloïdose AL, dans laquelle l'amyloïde se dépose en peu de temps. Ceci conférerait d'autres caractéristiques aux fibres amyloïdes et entraînerait une captation plus élevée du ^{99m}Tc -PYP en cas d'amyloïdose TTR.^{10, 14}

Espoir de traitement spécifique

Il est très important de poser un diagnostic précoce, car plusieurs traitements

Comment une scintigraphie osseuse classique peut-elle contribuer au diagnostic d'amyloïdose cardiaque sénile et nous mettre sur la piste d'un traitement potentiel?

potentiels sont en cours de développement, lesquels pourraient ralentir ou stopper les dépôts d'amyloïde. La transthyréline est une protéine transporteuse (e.a. responsable du transport de la thyroxine et du rétinol) de forme tétramérique, constituée par l'association de polypeptides. Si l'assemblage de ce tétramère se déroule mal, ces peptides peuvent précipiter sous la forme de fibres amyloïdes. Deux produits développés récemment, le diflunisal et le tafamidis, permettent de stabiliser le tétramère de transthyréline et, de cette manière, ils pourraient ralentir la dissociation de la TTR et les dépôts sous forme de fibres amyloïdes.^{15, 16}

Une autre possibilité consiste à utiliser les petits ARN interférents (siRNA ou small interfering RNA) pour inhiber la production de transthyréline.¹⁷ En cas de formes héréditaires avec une TTR mutée, une transplantation hépatique est également un traitement possible, car on supprime de la sorte la source de TTR mutée. L'ACS constitue une contre-indication car la TTR de type sauvage peut continuer à se déposer sur les fibres amyloïdes déjà présentes, une fois le processus de dépliage pathologique de la protéine enclenché.¹⁸

Conclusion

L'amyloïdose cardiaque liée à la TTR et plus particulièrement l'amyloïdose cardiaque sénile est une cause d'insuffisance

cardiaque chez les patients âgés, à laquelle on prêtera incontestablement davantage attention à l'avenir. La plupart des études ciblées sur l'amyloïdose liée à la TTR portent sur la forme familiale, et il en va de même pour l'étude de l'utilité d'une scintigraphie osseuse dans cette forme d'amyloïdose. Nous avons présenté le cas d'un patient chez qui nous suspicions une amyloïdose cardiaque sénile à un stade précoce, chez qui la fixation nette du traceur osseux au niveau du cœur a conduit à pratiquer une biopsie cardiaque, avec des colorations additionnelles qui ont confirmé le diagnostic. De ce fait, notre patient fut l'un des premiers à bénéficier d'un traitement par tafamidis dans le cadre d'une étude. Nous espérons que ce produit pourra enrayer la progression de la maladie. Entre-temps, nous avons exposé un deuxième cas similaire. L'amyloïdose cardiaque sénile a longtemps été sous-diagnostiquée, étant donné les observations échocardiographiques aspécifiques et la nécessité d'une biopsie chez des patients très âgés, par ailleurs souvent fragiles, et ce, sans aucune perspective thérapeutique. Une scintigraphie classique au ^{99m}Tc-DPD peut contribuer à la détection précoce de cette pathologie. Ceci s'avère intéressant, étant donné le développement de nouveaux produits qui pourraient freiner les dépôts pathologiques de protéine amyloïde, s'ils sont instaurés à un stade suffisamment précoce. ■

Plusieurs traitements potentiels sont en cours de développement, comme le tafamidis. Ces produits pourraient ralentir ou stopper les dépôts d'amyloïde.

Références

- 1 Sipe, J.D., Benson, M.D., Buxbaum, J.N., Ikeda, S., Merlini, G., Saraiva, M.J., Westermarck, P. Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid*, 2014, 21 (4), 221-224.
- 2 Real de Asúa, D., Costa, R., Galván, J.M., Filigheddu, M.T., Trujillo, D., Cadiñanos, J. Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Clin Epidemiol*, 2014, 6, 369-377.
- 3 Dubrey, S.W., Cha, K., Anderson, J., Chamarthi, B., Reisinger, J., Skinner, M. et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *QJM*, 1998, 91 (2), 141-157.
- 4 Tanskanen, M., Peuralinna, T., Polvikoski, T., Notkola, I.L., Sulkava, R., Hardy, J. et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Ann Med*, 2008, 40 (3), 232-239.
- 5 Ruberg, F.L., Berk, J.L. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation*, 2012, 126 (10), 1286-1300.
- 6 Rapezzi, C., Quarta, C.C., Riva, L., Longhi, S., Gallelli, I., Lorenzini, M. et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol*, 2010, 7 (7), 398-408.
- 7 Dzung, J.N., Anderson, L.J., Whelan, C.J., Hawkins, P.N. Cardiac transthyretin amyloidosis. *Heart*, 2012, 98 (21), 1546-1554.
- 8 Maceira, A.M., Joshi, J., Prasad, S.K., Moon, J.C., Perugini, E., Harding, I. et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*, 2005, 111 (2), 186-193.
- 9 Maceira, A.M., Prasad, S.K., Hawkins, P.N., Roughton, M., Pennell, D.J. Cardiovascular magnetic resonance and prognosis in cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2008, 10, 54.
- 10 Ruberg, F.L., Miller, E.J. Nuclear Tracers for Transthyretin Cardiac Amyloidosis Time to Bone Up? *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013, 6, 162-164.
- 11 Elliott, P.M., Anastakis, A., Borger, M.A., Borggrefe, M., Cecchi, F., Charron, P. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2014, 35 (39), 2733-2779.
- 12 Glaudemans, A.W., van Rheenen, R.W., van den Berg, M.P., Noordzij, W., Koole, M., Blokzijl, H. et al. Bone scintigraphy with (99m)technetium-hydroxymethylene diphosphonate allows early diagnosis of cardiac involvement in patients with transthyretin-derived systemic amyloidosis. *Amyloid*, 2014, 21 (1), 35-44.
- 13 Rapezzi, C., Quarta, C.C., Guidalotti, P.L., Pettinato, C., Fanti, S., Leone, O. et al. Role of (99m)Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2011, 4 (6), 659-670.
- 14 Bokhari, S., Castaño, A., Pozniakoff, T., Deslisle, S., Latif, F., Maurer, M.S. (99m)Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013, 6 (2), 195-201.
- 15 Bulawa, C.E., Connelly, S., Devit, M., Wang, L., Weigel, C., Fleming, J.A. et al. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109 (24), 9629-9634.
- 16 Castaño, A., Helmke, S., Alvarez, J., Delisle, S., Maurer, M.S. Diflunisal for ATTR cardiac amyloidosis. *Congest Heart Fail*, 2012, 18 (6), 315-319.
- 17 Coelho, T., Adams, D., Silva, A., Lozeron, P., Hawkins, P.N., Mant, T. et al. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*, 2013, 369 (9), 819-829.
- 18 Benson, M.D. Liver transplantation and transthyretin amyloidosis. *Muscle Nerve*, 2013, 47 (2), 157-162.