

TIJDSCHRIFT VOOR

Cardiologie

ONAFHANKELIJK WETENSCHAPPELIJK TIJDSCHRIFT VOOR SPECIALISTEN
OP HET GEBIED VAN HART- EN VAATZIEKTEN

OVERDRUK

AUTORISATIECODE: LS20200708/16262/2015D001

Hoe kan een gewone botscan ons helpen bij de diagnose van seniele cardiale amyloïdose en ons op weg helpen naar een mogelijke therapie?

Quentin Van Thillo, Stefan Verstraete

Q. Van Thillo

KU Leuven
Student 3^o master Geneeskunde

S. Verstraete

AZ Zeno, Knokke
Dienst Cardiologie

Correspondentie

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

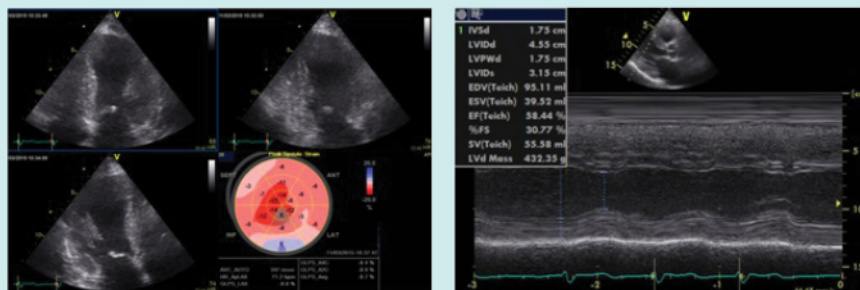
Hoe kan een gewone botscan ons helpen bij de diagnose van seniele cardiale amyloïdose en ons op weg helpen naar een mogelijke therapie?

Inleiding

Seniele cardiale amyloïdose (SCA) is een vaak miskende diagnose bij de oudere patiënt die zich presenteert met hartfalen en een echografisch beeld suggestief voor een hypertrofische cardiomyopathie. De diagnose wordt vaak pas vermoed in een gevorderd stadium van de ziekte, en zelden definitief bevestigd. Recente studies tonen aan dat de amyloïdvezels afkomstig van transthyretine, die kenmerkend zijn voor deze aandoening, een hoge affiniteit hebben voor nucleaire bottracers met ^{99m}Tc-gelabelde fosfaat-

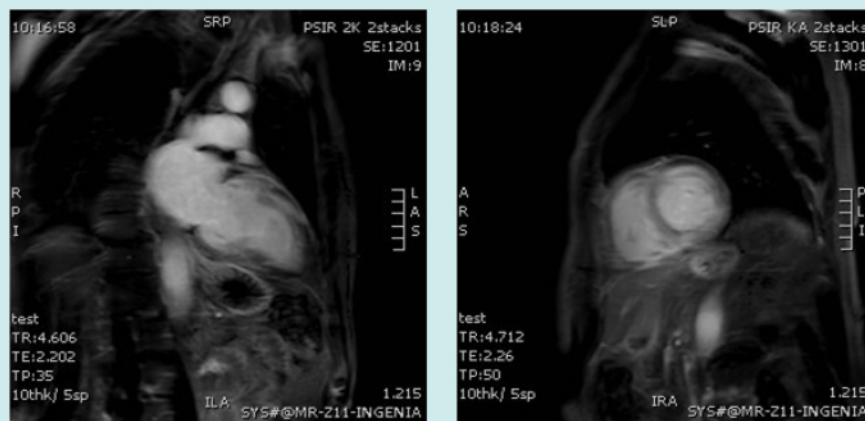
derivaten, dit in tegenstelling tot andere vormen van hypertrofische cardiomyopathie veroorzaakt door mutaties in de spiereiwitten. Aan de hand van deze casus willen wij het belang belichten van een ^{99m}Tc-scintigrafie in de diagnose van deze cardiomyopathie in een vroeg stadium. De diagnose van SCA is immers nog belangrijker geworden aangezien er verschillende mogelijke therapieën in de pijplijn zitten. In de nieuwe ESC-richtlijnen voor diagnose en behandeling van hypertrofische cardiomyopathie wordt een ^{99m}Tc-botsintigrafie dan ook aanbevolen als men een mogelijke TTR-amyloïdose vermoedt.

Figuur 1. Strainmetingen tonen een diffuus verminderde longitudinale contractiliteit met alleen in de apex nog wat bewaarde contractiliteit, ondanks een normale radiale contractiliteit met een EF in M-modus van 58 %



Bemerk ook de verdikking van de linkerventrikelwand met 'matglasaspect'.

Figuur 2. Een kortesopname (links) en een langesopname (rechts)



De contrastretentie ter hoogte van de amyloïdstapeling is zichtbaar als een witte band in het anteriorgebied. Met dank aan dr. J. Delanote, dienst Radiologie AZ Sint-Jan Brugge.

Gevalsbespreking

Een 79-jarige man kwam naar de cardioloog naar aanleiding van toevallig vastgestelde hoge NT-proBNP-waarden (1750 pg/ml) en borderline troponine-waarden met klachten van vermoeidheid, dyspneu en enkeloedeem. De patiënt had geen relevante cardiale voorgeschiedenis. Hij had een verhoogd totaal cholesterol, maar verder waren er geen cardiale risicofactoren zoals nicotineabusus, diabetes mellitus, arteriële hypertensie of enige familiale voorgeschiedenis van cardiomyopathie of neuropathie. Op het ecg zagen we een eerstegraads AV-blok en een onvolledig rechterbundeltakblok, deze waren niet zichtbaar op een ecg van het jaar voordien. Echografisch zagen we een verdikking van de linkerventrikelwand met tekens van diastolisch hartfalen, een sterk restrictieve diastolische disfunctie, verhoogde vullingsdrukken en een vermoedelijk secundaire matige mitralisinsufficiëntie. Op het eerste gezicht leek de ejection fractie (EF) normaal (58% gemeten in M-modus), wegens bewaarde radiale contractiliteit, toch toonden strainmetingen een verminderde longitudinale systolische contractiliteit, waarvoor de etiologie niet gekend was (figuur 1). De combinatie van

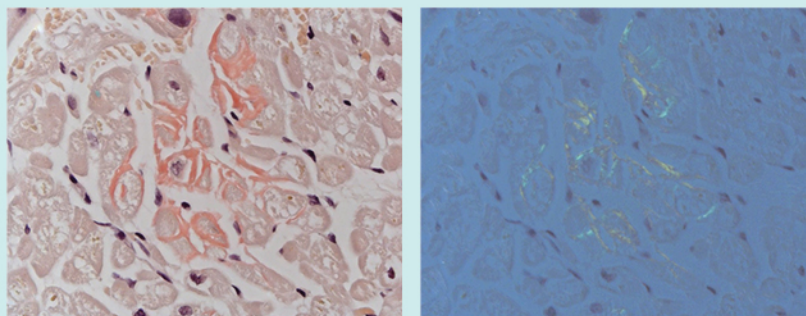
Hoe kan een gewone botscan ons helpen bij de diagnose van seniele cardiale amyloïdose en ons op weg helpen naar een mogelijke therapie?

nieuwe geleidingsstoornissen, wandverdickking, hartfalen met bewaarde EF en latente systolische disfunctie bij strainmeting leek ons suggestief voor een cardiale amyloïdose. Bij hartkatheterisering werden de verhoogde vullingsdrukken bevestigd. Coronarografie toonde slechts geringe coronaire atheromatose. Een MRI gaf ons extra argumenten voor een cardiale amyloïdose, al waren deze bevindingen aspecifiek (figuur 2). Een serumelektroforese en urineonderzoek gaven ons geen argumenten voor een AL-amyloïdose (lichtketenamyloïdose). Wegens ons vermoeden van een klassieke seniele cardiale transthyretine-gemedieerde amyloïdose (SCA) en op basis van recente literatuurgegevens, voerden we hierna een botscintigrafie uit waarop het hart duidelijk tracer capteerde. Dergelijke cardiale captatie bij een bot-scintigrafie is in hoge mate suggestief voor deze vorm van cardiale amyloïdose. Dit werd later bevestigd door een cardiale biopsie (figuur 3). Bijkomende kleuringen in een internationaal referentiecentrum bevestigden definitief dat het amyloïd hier werd veroorzaakt door neerslag van transthyretine. De initiële behandeling bestond uit een combinatie van een ACE-inhibitor en een lisdiureticum, alsook een β -blokker in lage dosering wegens de geleidingsstoornissen. Sinds kort is deze patiënt als een van de eersten gestart met een experimentele behandeling met tafamidis in studieverband, gecoördineerd door het UZ Leuven. Deze nieuwe molecule blokkeert de neerslag van transthyretine-eiwitten, en is al geregistreerd voor de behandeling bij patiënten met familiale amyloïdneuropathie. Deze behandeling is een eenvoudig oraal in te nemen middel in de vorm van twee pilletjes per dag.

Discussie

Amyloïdose: een heterogene aandoening
Amyloïdose wordt veroorzaakt door de

Figuur 3. Biopsie van het myocard met links een congoroodkleuring, waarop het amyloïd aankleurt. Rechts is dezelfde coupe te zien onder gepolariseerd licht (het amyloïd kleurt karakteristiek groen aan).



Met dank aan Prof. E. Verbeken, Dienst Pathologische ontleedkunde UZ Leuven.

extracellulaire afzetting van proteïnen in een onoplosbare vorm in diverse weefsels en organen. Meer dan 31 verschillende precursorproteïnen kunnen neerslaan als amyloïdvezels.¹ Opstapeling van amyloïd kan leiden tot disfunctie van de aangetaste organen. Het specifieke proteïne dat neerslaat als amyloïd bepaalt het klinische verloop van de aandoening. Verschillende types amyloïd kunnen infiltreren in het hart en zo progressief hartfalen veroorzaken. De belangrijkste vormen van amyloïdose die het hart aantasten zijn AL-amyloïdose, AA-amyloïdose en transthyretine-gemedieerde amyloïdose.

AA-amyloïdose is zeldzaam, en komt o.a. voor bij chronische infectieuze of inflammatoire aandoeningen. Het amyloïd wordt gevormd door de neerslag van het ontstekings eiwit serumamyloïd (SAA). Meest kenmerkend is de renale aantasting met proteïnurie.²

AL-amyloïdose wordt gekenmerkt door neerslag van korte ketens, aangemaakt door een ongecontroleerde groei van plasmocyten in het beenmerg. Dit is een hematologische aandoening, die behandeld kan worden met chemotherapie. Naast de cardiale aantasting, kan men het eiwit in vrijwel alle organen terugvinden

Op basis van deze gegevens krijgt een ^{99m}Tc-botscan dan ook een klasse IIa-aanbeveling bij het vermoeden van een TTR-gerelateerde amyloïdose, zoals SCA, in de recentste richtlijnen van de ESC voor de diagnose en behandeling van hypertrofische cardiomyopathie.

Hoe kan een gewone botscan ons helpen bij de diagnose van seniele cardiale amyloïdose en ons op weg helpen naar een mogelijke therapie?

Een gewone ^{99m}Tc-DPD-scintigrafie kan helpen bij de vroegtijdige detectie van SCA.

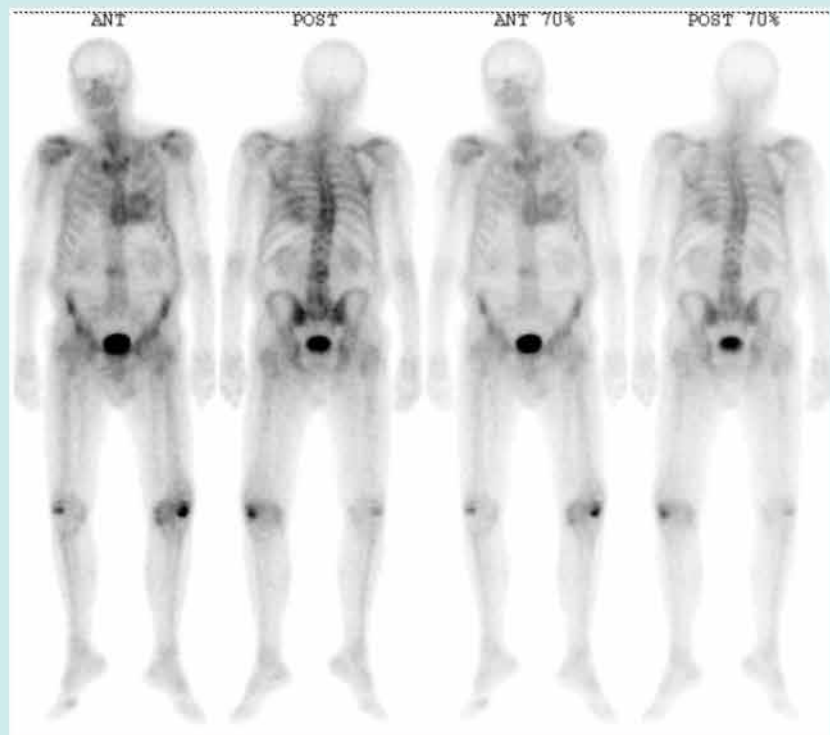
(mucosale bloedingen, macroglossie, gastro-intestinale symptomen, hepato- en splenomegalie, neuropathie, nefropathie, etc.). De ziekte manifesteert zich dus vaak als een echte systeemamyloïdose. Helaas wordt bij een cardiale AL amyloïdose deze aandoening vaak pas in een vergevorderd stadium gediagnosticeerd met ongunstige prognose.³

Transthyretinegemedieerde amyloïdose omvat twee verschillende ziektes. Enerzijds is er een familiale vorm veroorzaakt door mutaties in het gen voor transthyretine (TTR), deze vorm noemt men hereitaire transthyretinegerelateerde amyloïdose (ATTR). Anderzijds bestaat er een sporadische vorm, systemische seniele amyloïdose (SSA), die geassocieerd is met wildtype TTR. Bij SSA is in tegenstelling

tot wat de naam suggereert, meestal alleen het hart aangetast. Seniele cardiale amyloïdose of SCA zou daarom misschien een betere naam zijn. De enige andere klinische manifestatie van SCA is een carpal tunnelsyndroom. SCA komt voornamelijk voor bij oudere mannen met hartfalen, zelden wordt de diagnose gesteld voor de leeftijd van 60 jaar. Een autopsiestudie van Tanskanen et al. suggereert dat een histologisch significante TTR-amyloïdose voorkomt bij 8 tot 16% van de personen ouder dan 80 jaar.^{4,5}

Familiaire ATTR daarentegen is voornamelijk een neurologische aandoening maar het gaat om een heel heterogene aandoening met een klinisch spectrum dat varieert van uitsluitend neurologische aantasting tot uitsluitend cardiale aantasting.

Figuur. 4. Botscintigrafie met ^{99m}Tc-MDP



Bemerk de cardiale captatie. Met dank aan dr. K. Melis, dienst Nucleaire Geneeskunde AZ Zeno.

Hoe kan een gewone botscan ons helpen bij de diagnose van seniele cardiale amyloïdose en ons op weg helpen naar een mogelijke therapie?

Typisch gaat het bij ATTR om een sensorimotorische polyneuropathie waarbij de motorische functie meestal lang bewaard blijft. Verder kunnen ook een carpaletunnelsyndroom en aantasting van het autonoom zenuwstelsel voorkomen, zelden zijn er centrale symptomen. Het amyloïd kan bij ATTR alle cardiovasculaire structuren aantasten. Vaak is er infiltratie in het geleidingssysteem, wat meestal een bundeltakblok geeft. Infiltratie in het myocard resulteert in een progressieve verdikking van de ventriculaire wanden met uiteindelijk een restrictieve cardiomyopathie en hartfalen.⁶

Studies bij de familiale transthyretinegerelateerde amyloïdose (ATTR) hebben geleid tot een beter inzicht in de pathogenese en tot de ontwikkeling van medicamenten die de neerslag van transthyretine kunnen inhiberen en de evolutie van de ziekte kunnen vertragen of tegengaan.

Diagnosestelling bij amyloïdose

De definitieve diagnose stel je door een biopsie waarop amyloïdneerslag aangetoond kan worden door een congoroodkleuring. Een cardiale biopsie is de gouden standaard voor de diagnose van amyloïdcardiomyopathie.⁵ Bijkomend kan je de specifieke proteïne opsporen door immunohistochemische kleuringen uit te voeren voor K- en λ- lichte ketens, AA en TTR. De kleuring voor TTR was tot recent in ons land echter niet courant beschikbaar. Hierin zal binnenkort verandering komen door de mogelijk nieuwe therapieën.

Het toenemende gebruik van CMR heeft geleid tot een toename van het aantal diagnoses van cardiale amyloïdose. Typisch is het specifieke patroon van de abnormaal late gadoliniumversterking (LGE of late gadolinium enhancement).⁷⁻⁹

Het diagnostisch middel waarover wij het echter willen hebben, is de botscintigrafie

met fosfaatderivaten als tracers. Het is niet helemaal duidelijk waarom het TTR-amyloïd aankleurt bij een bot-scan. De meest waarschijnlijke hypothese stelt dat de fosfaattracer meer bindt aan TTR-amyloïd door het hogere calciumgehalte.¹⁰ Een ^{99m}Tc-scintigrafie is nuttig gebleken in de differentieeldiagnose tussen transthyretinegerelateerde cardiale amyloïdose en AL-amyloïdose. Bij TTR-amyloïdose zal het hart sterk aankleuren, dit in tegenstelling tot bij controlepersonen, AL-amyloïdose en de klassieke hypertrofische cardiomyopathieën.¹¹ Wij gebruikten ^{99m}Tc-MDP (methylendifosfonaat) als tracer (figuur 4) en een gerelateerde tracer ^{99m}Tc-HDP (hydroxymethylendifosfonaat) werd al onderzocht bij patiënten met ATTR door Claudemans et al. Alle patiënten met ATTR en echocardiografisch zichtbare cardiale amyloïdose hadden een positieve scintigrafie. Bij de patiënten die alleen drager waren van een TTR-mutatie kleurde het hart niet aan. Zelfs bij 8 van de 19 patiënten met ATTR, maar zonder echocardiografische cardiale amyloïdose, capteerde het hart ^{99m}Tc-HDP.¹²

In een andere studie onderzochten Rapezzi et al. 63 patiënten met ATTR en stelden ze vast dat een scintigrafie met ^{99m}Tc-DPD-(3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxylzuur) infiltratie in het myocard kon aantonen bij een breed spectrum van morfologische afwijkingen, gaande van patiënten met een normaal ecg en echocardiogram tot mensen met een klinisch duidelijk

Figuur 5. Aanbevelingen van de ESC 2014 voor het gebruik van nucleaire scintigrafie bij de diagnose van TTR-amyloïdose¹¹

Richtlijnen	Klasse	Niveau	Ref.
Een botscintigrafie (vooral met ^{99m} Tc-DPD) moet worden overwogen bij patiënten met symptomen, tekenen en niet-invasieve tests die stroken met een aan TTR gerelateerde amyloïdose	Ila	B	156-158

Hoe kan een gewone botscan ons helpen bij de diagnose van seniele cardiale amyloïdose en ons op weg helpen naar een mogelijke therapie?

cardiomyopathie. De mate van traceropname weerspiegelde de graad van amyloïdinfiltratie en was lineair gecorreleerd met de linkerventrikeldikte. Het gebruik van een botscintigrafie is dus heel interessant aangezien het volgens deze studie vroeg de diagnose kan ondersteunen voor er echocardiografische tekens zijn van cardiale amyloïdose. Een botscintigrafie zou ook prognostische waarde hebben, maar dit is moeilijk te achterhalen door de plejade aan mutaties die ATTR kan veroorzaken, elk met een verschillende prognose.¹³

Op basis van deze gegevens krijgt een ^{99m}Tc-botscan dan ook een klasse IIa-aanbeveling bij het vermoeden van een TTR-gerelateerde amyloïdose, zoals seniele cardiale amyloïdose, in de recentste richtlijnen van de ESC (European Society of Cardiology) voor de diagnose en behandeling van hypertrofische cardiomyopathie (figuur 5).¹¹

Andere merkers zoals ^{99m}Tc-PYP (^{99m}Tc-pyrosfosfaat) kunnen ook een onderscheid maken tussen TTR-amyloïdose en AL-amyloïdose. In een studie van Bokhare et al. ondergingen 45 patiënten met cardiale amyloïdose een ^{99m}Tc-PYP-scintigrafie, 12 patiënten hadden AL-amyloïdose, 16 SCA en 17 ATTR. Nucleaire cardiologen interpreteerden de scans semi-kwantitatief door visuele inspectie en kwantitatief door de mate van uptake te normaliseren over de uptake in dezelfde regio contralateraal (hart/contralateraal of H/CL-ratio). Ze konden een duidelijk onderscheid maken tussen AL-amyloïdose en TTR-gemedieerde amyloïdose, een H/CL-ratio $\geq 1,5$ kon met een specificiteit en sensitiviteit van bijna 100% het onderscheid maken tussen beide vormen van amyloïdose. De patiënten met SCA waren zoals verwacht ouder en hadden een dikkere linkerventrikelwand. De dikte van de linker ventrikel was vergelijkbaar

tussen de patiënten met ATTR en AL-amyloïdose, toch was er significant meer uptake bij ATTR. Ook bij de semikwantitatieve analyse was er amper overlap. Volgens de auteurs hangt de intensiteit van de binding van ^{99m}Tc-PYP naast het calciumgehalte ook af van de duur van amyloïdafzetting. ATTR kent een indolenter verloop dan AL-amyloïdose waar amyloïd op een korte tijd neerslaat. Dit zou andere karakteristieken verlenen aan de amyloïdvezels en resulteren in een hogere uptake van ^{99m}Tc-PYP bij TTR-amyloïdose.^{10, 14}

Hoop op een specifieke behandeling

Het is heel belangrijk om vroeg de diagnose te stellen omdat er verschillende potentiële behandelingen in de pijplijn zitten die de afzetting van amyloïd zouden kunnen vertragen of stopzetten. Transthyretine is een transporteiwit (o.a. verantwoordelijk voor transport van thyroxine en retinol) en is een tetrameer gevormd door de associatie van polypeptiden. Wanneer het misgaat met de assemblage van deze tetrameer, kunnen deze peptiden neerslaan als β -amyloïdfibrillen. Twee recent ontwikkelde producten, diflunisal en tafamidis, kunnen de transthyretinetetrameer stabiliseren en op die manier zouden ze de dissociatie van TTR en depositie onder de vorm van amyloïdvezels kunnen vertragen.^{15, 16}

Een andere mogelijkheid is het gebruik van siRNA (small interfering RNA) om de productie van transthyretine af te remmen.¹⁷ Bij de hereditaire vormen met een mutant TTR is een levertransplantatie ook een mogelijke therapie omdat men op die manier de bron van het gemuteerde TTR wegneemt. SCA is een contra-indicatie omdat wildtype TTR verder kan neerslaan op de al aanwezige amyloïdvezels, eens het pathologische ontvouwingsproces van het eiwit in gang gezet is.¹⁸

Hoe kan een gewone botscan ons helpen bij de diagnose van seniele cardiale amyloïdose en ons op weg helpen naar een mogelijke therapie?

Conclusie

TTR-gemedieerde cardiale amyloïdose en meer in het bijzonder seniele cardiale amyloïdose is een oorzaak van hartfalen bij oudere patiënten waarvoor men in de toekomst ongetwijfeld meer aandacht zal hebben. De meeste studies over TTR-gemedieerde amyloïdose onderzoeken de familiale vorm, dit geldt ook voor het onderzoek naar het nut van een botscintigrafie bij deze vorm van amyloïdose. Wij bespraken een patiënt bij wie we een seniele cardiale amyloïdose in een vroegtijdig stadium vermoedden, waarbij de duidelijke captatie van de bottracer ter hoogte van het hart de aanzet was tot het uitvoeren van een cardiale biopsie, met bijkomende subtypekleuringen die de diagnose bevestigde. Hierdoor kon onze patiënt als een van de eersten

starten met een behandeling met tafamidis in studieverband, waarvan men hoopt dat dit de progressie van de ziekte zal kunnen tegengaan. Inmiddels hebben wij een tweede gelijkaardige casus uitgewerkt. Seniele cardiale amyloïdose was lang ondergediagnosticeerd door de specifieke echocardiografische bevindingen en de nood aan een biopsie bij vaak reeds precare hoogbejaarde patiënten zonder dat er therapeutische consequenties aan verbonden waren. Een gewone ^{99m}Tc-DPD-scintigrafie kan helpen bij de vroegtijdige detectie van deze pathologie. Dit is interessant gezien de ontwikkeling van nieuwe producten die de pathologische neerslag van het amyloïdeiwit zouden kunnen afremmen indien gestart in een voldoende vroeg stadium. ■

Verskillende potentiële behandelingen zitten in de pijplijn, zoals tafamidis. Deze zouden de afzetting van amyloïd kunnen vertragen of stopzetten.

Referenties

- 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., Anastasakis, 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.