

Srdeční transthyretinová amyloidóza

(Transthyretin amyloidosis)

Renáta Aiglová^a, Miloš Táborský^a, Pavla Flodrová^b, Alexander Schee^c

^a I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

^b Ústav klinické a molekulární patologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

^c Kardiocentrum, Nemocnice v Karlových Varech

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 6. 2. 2020

Přepřeván: 12. 3. 2020

Přiját: 20. 3. 2020

Dostupný online: 29. 6. 2020

Klíčová slova:

Amyloidóza

Neuropatie

Srdeční selhání

Transthyretin

Keywords:

Amyloidosis

Heart failure

Neuropathy

Transthyretin

SOUHRN

Transthyretinová amyloidóza je onemocněním, které donedávna bylo považováno za vzácné, ale nedávné studie ukazují, že se jedná o poddiagnostikované onemocnění. Klinický obraz tohoto onemocnění je variabilní, kardiální postižení může být izolované, ale dalším projevem bývá často polyneuropatie. V poslední době doznala diagnostika a léčba tohoto onemocnění řady změn. Do klinické praxe se zavádí nová léčiva, která nejenom příznivě ovlivňují mortalitu, ale také kvalitu života pacientů.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

Transthyretin amyloidosis is a disease that has been considered as rare. However, recent studies have shown that this disorder is underdiagnosed. Clinical manifestation of this disease is variable, cardiac impairment can be isolated, but often manifestation of this disease is also polyneuropathy. Diagnostic and treatment have recently changed. New drugs that affect positively not only mortality, but also quality of life, have been introduced to clinical practice.

Úvod

Srdeční amyloidóza je onemocnění způsobené depozicí fibril amyloidu v extracelulárním prostoru myokardu. Transthyretinová amyloidóza (TTR-amyloidóza) je důsledkem depozice transthyretinu, dříve známého jako prealbumin. Tento protein syntetizovaný v játrech cirkuluje ve formě tetrameru a slouží k transportu hormonů štítné žlázy a retinolu. U TTR-amyloidózy dochází k disociaci těchto tetramerů na monomery a oligomery a následně tvorbě depozit amyloidu.

Hereditární TTR-amyloidóza (ATTRm) je způsobená genetickou mutací, která vede k nestabilitě struktury tetrameru transthyretinu. V současné době je známo více než 120 mutací transthyretinu. U wild-type TTR amyloidózy (ATTRwt), známé také jako senilní TTR amyloidóza, dochází k depozici wild-type transthyretinu. Prevalence ATTRwt

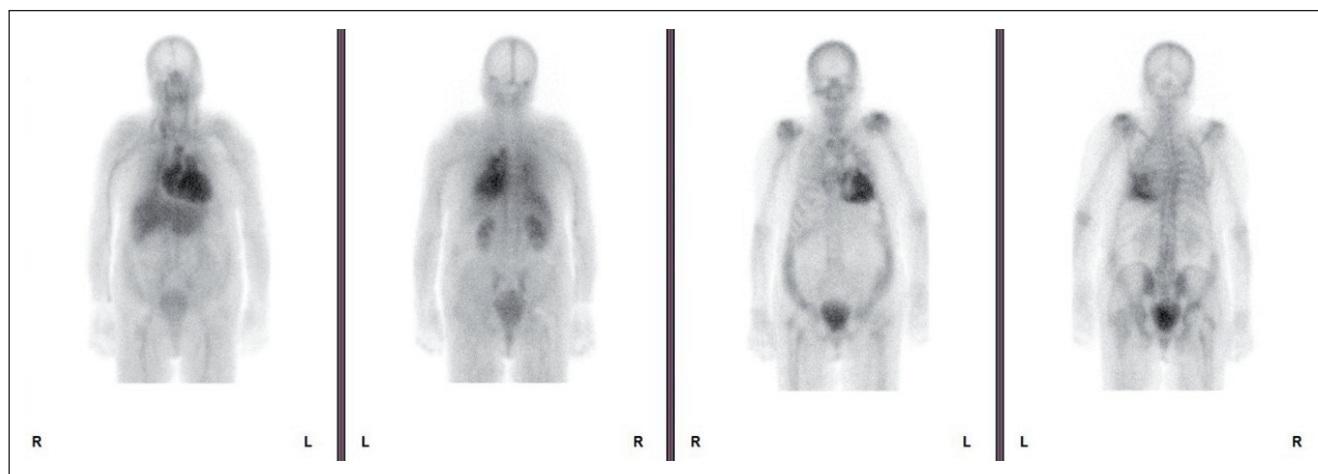
stoupá s věkem a převážná část pacientů je starších 60 let.¹ ATTRwt je považována za poddiagnostikovanou příčinu srdečního selhání. V kohortě pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí levé komory byla prevalence tohoto onemocnění 13 procent.² Ve studii s pacienty s těžkou aortální stenózou řešenou katetrizační implantací aortální chlopně (transcatheter aortic valve implantation, TAVI) byla prevalence ATTRwt 16 procent.³ Senilní TTR-amyloidóza byla dlouho považována za onemocnění, které postihuje převážně muže. Nedávné studie ale prokazují, že mezi pacienty s tímto onemocněním je signifikantní počet žen.⁴

Diagnostika

Klinický obraz TTR-amyloidózy je velmi variabilní. Toto onemocnění se může manifestovat kardiálním posti-

Adresa pro korespondenci: MUDr. Renáta Aiglová, I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc, e-mail: renata.aiglova@email.cz

DOI: 10.33678/cor.2020.019



Obr. 1 – ^{99m}Tc -DPD scintigrafie. Na časném i pozdním celotělovém zobrazení po aplikaci ^{99m}Tc -DPD se zobrazuje difúzně zvýšené vychytávání radiofarmaka v myokardu, s maximem v oblasti septa.

žením, které může být mnohdy izolované. Častěji ale u těchto pacientů vidíme projevy syndromu karpálního tunelu, stenózu míšního kanálu či rupturu šlachy m. biceps brachii. Anamnestický údaj o syndromu karpálního tunelu bývá u těchto pacientů častý a mnohdy bývá toto postižení bilaterální. V kohortě starších pacientů, kteří podstoupili dekompresi karpálního tunelu, byla depozita wild-type transthyretinu nalezena u jedné třetiny pacientů.⁵ Ruptura šlachy m. biceps brachii postihuje nejčastěji dominantní končetinu. Nicméně v monocentrické studii zaměřené právě na tento příznak byl nález ruptury šlachy m. biceps brachii potvrzen u jedné třetiny z celkového počtu 111 pacientů s TTR-kardiomyopatií a u jedné čtvrtiny pacientů byl tento nález bilaterálně.⁶

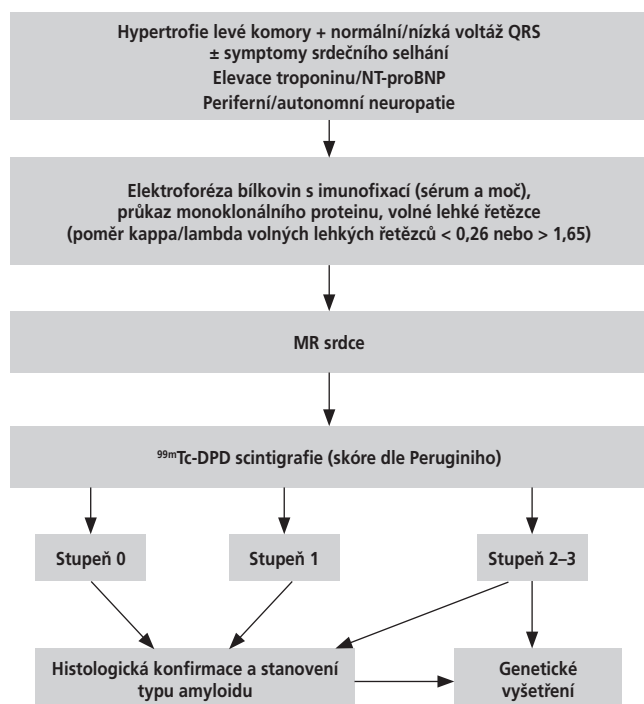
Na amyloidózu srdce by mělo být pomýšleno u pacientů s hypertrofií levé komory nejasné etiologie, u pacientů se srdečním selháním nejasné etiologie. Ve většině případů jde o srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí s fenotypem restriktivní kardiomyopatie. V klinickém obraze dominují příznaky srdečního selhání – otoky dolních končetin, zvýšená náplň krčních žil, kongesce jater, ascites a dušnost. Projevy syndromu nízkého srdečního výdeje jsou naopak známkami pokročilého onemocnění. U pacientů s amyloidózou se postižení srdce může manifestovat také synkopou či presynkopou, které mohou být způsobeny převodními poruchami nebo komorovou tachykardií. U pacientů s ATTRwt mnohdy bývá diagnostikována fibrilace síní.

Diagnostika tohoto onemocnění by měla zahrnovat základní laboratorní vyšetření, EKG, zobrazovací metody a bioptické vyšetření. Laboratorní vyšetření pomáhají k určení závažnosti postižení jednotlivých orgánů a odlišit jiné typy amyloidóz (průkaz monoklonální produkce patologického proteinu v séru a v moči, poměr volných lehkých řetězců). Na EKG může být nález nízké voltáže nebo naopak známek hypertrofie levé komory, mohou být prokázány převodní poruchy či fibrilace síní. Iničiální zobrazovací metodou by měla být echokardiografie. Pro amyloidózu srdce je základním nálezem hypertrofie levé komory se zvýšenou echogenitou myokardu, která v literatuře bývá popisována jako „obraz hvězdného nebe“, hypertrofie volné stěny pravé komory a interatriálního

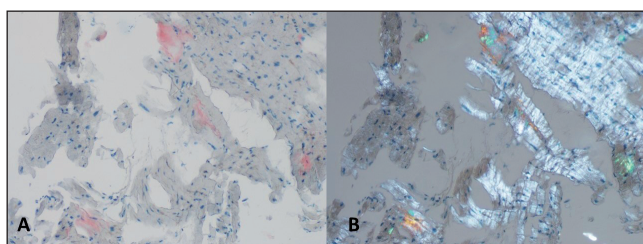
septu, perikardiální výpotek. V časných stádiích onemocnění již bývá přítomna diastolická dysfunkce, zatímco systolická dysfunkce naopak bývá pozdějším nálezem.

Magnetická rezonance srdce s hodnocením pozdního syčení gadoliniem (late gadolinium enhancement, LGE) poskytuje detailnější informace o struktuře myokardu (kvantifikace hypertrofie levé komory) a jeho funkci, dokáže detekovat amyloidózu v časných fázích (ještě před rozvojem hypertrofie levé komory). Nicméně magnetická rezonance nedokáže odlišit jednotlivé typy amyloidóz. Ve studiích porovnávajících LGE s nálezy z endomyokardiální biopsie a echokardiografie byla senzitivita LGE pro amyloidózu 85 procent a specifická 92 procent.⁷ Pro identifikaci TTR-amyloidózy je klíčovou zobrazovací metodou scintigrafie pomocí ^{99m}Tc -3,3-difosfono-1,2-propanodikarboxalové kyseliny (^{99m}Tc -DPD scan), kde jsou nálezy dále stratifikovány pomocí skóre dle Peruginiho (obr. 1). Stupeň 0 znamená, že není přítomno vychytávání radiofarmaka v myokardu a kostní signál je normální. U stupně 1 je přítomno vychytávání v myokardu, ale menší intenzity než v kostech. Tento nález může být přítomen u různých typů amyloidózy, a měla by tedy být následně provedena endomyokardiální biopsie. Pro stupeň 2 je typický signál z myokardu stejné nebo větší intenzity než kostní signál. U stupně 3 je přítomna srdeční absorpce s hodně oslabeným nebo chybějícím signálem z kostí. Stupeň 2 nebo 3 jsou vysoce specifické pro TTR-amyloidózu. V případě těchto nálezů není tedy bezpodmínečně vyžadováno provedení endomyokardiální biopsie, vždy by však mělo následovat genetické vyšetření k odlišení ATTRm od ATTRwt (obr. 2).

Endomyokardiální biopsie je základní diagnostickou metodou u diferenciální diagnostice kardiální amyloidózy. Není však vyžadována, pokud při scintigrafii bylo prokázáno kardiální postižení při současné absenci monoklonálního proteinu. V ostatních případech je provedení endomyokardiální biopsie s následným histologickým a imunohistochemickým vyšetřením nezbytné. Mikroskopické vyšetření tkáně infiltrované amyloidem ukazuje hyalinní depozita v extracelulárním prostoru. Základními barvením jsou barvení kongo červení (obr. 3) a saturnovou červení (obr. 4). V polarizačním vyšetření

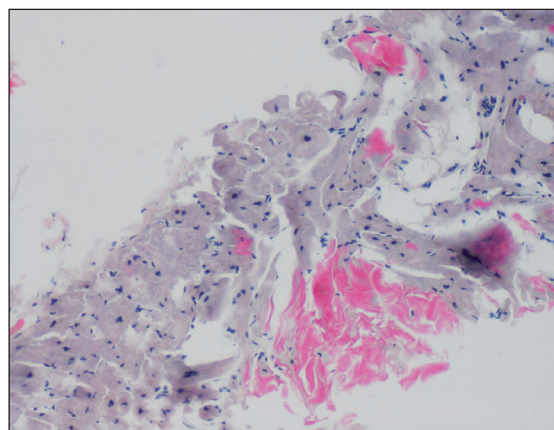


Obr. 2 – Diagnostický algoritmus ke stanovení diagnózy srdeční transthyretinové amyloidózy. Základem diagnostiky jsou laboratorní vyšetření včetně elektroforézy proteinů a imunofixace (vyšetření séra i moči) se stanovením poměru volných lehkých řetězců, EKG, echokardiografie, magnetická rezonance srdce a ^{99m}Tc-DPD scintigrafie (skóre dle Peruginiho – stupeň 0–3). V případě průkazu monoklonálního proteinu v séru či moči nebo patologického poměru volných lehkých řetězců je indikována histologická konfirmace se stanovením typu amyloidu. Ta je indikována i v případě scintigrafického nálezu podle skóre dle Peruginiho řazeného do stupně 0 a 1. ^{99m}Tc-DPD scintigrafie – scintigrafie pomocí ^{99m}Tc-3,3-difosfono-1,2-propanodikarboxalové kyseliny; MR – magnetická rezonance; NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B.

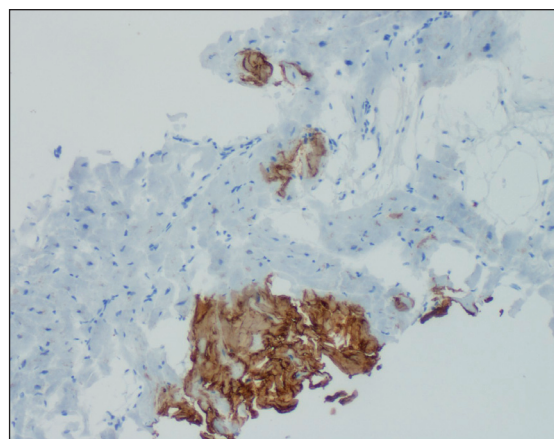


Obr. 3 – Speciální histologické barvení kongo červení, orig. zvětšení 100×, optická (A) a polarizační (B) mikroskopie. Vzorek myokardu s několika intersticiálními ložisky amyloidových depozit, která vykazují pozitivitu v barvení kongo červení, depozita místy nabývají nodulárního charakteru. Některé kardiomyocyty nesou znaky hypertrofie. V polarizačním vyšetření je patrná birefringence tzv. apple-green vzhledu, která je pro amyloid charakteristická. Kardiomyocyty vykazují obvyklou bílou birefringenci.

je charakteristickým nálezem pro amyloid birefringence tzv. apple-green vzhledu při barvení kongo červení (obr. 3B). Pro přesné určení typu depozit amyloidu je stěžejní imunohistochemické vyšetření, v případě TTR-amyloidózy s pozitivní reakcí s protilátkou anti-transthyretin (obr. 5).



Obr. 4 – Speciální histologické barvení saturnovou červení, orig. zvětšení 100×. V tomto barvení jsou depozita znázorněna dobře rozpoznatelnou sytě růžovou barvou, ostatní tkáňové struktury se nebarví.



Obr. 5 – Imunohistochemické vyšetření, reakce s protilátkou anti-transthyretin, orig. zvětšení 100×. Depozita amyloidu vykazují pozitivitu transthyretinu vysoké intenzity.

Léčba

Léčba kardiální amyloidózy nespočívá jenom ve specifické terapii amyloidózy, ale také v terapii srdečního selhání či léčbě poruch rytmu. Specifická léčba TTR-amyloidózy doznala v poslední době mnoha změn. Donedávna byla jedinou specifickou terapií vrozené formy TTR-amyloidózy transplantace jater. V současné době probíhá několik studií se specifickými léčivy pro TTR-amyloidózu, jejich efekt na kardiovaskulární aparát nebyl ještě prokázán. Léčiva specifická pro léčbu TTR-amyloidózy působí na různých úrovních vzniku depozit amyloidu.

Inhibice exprese genu TTR

Patisiran je malá RNA blokující expresi variantního i wild-type transthyretinu. Randomizovaná studie porovnávající patisiran s placebem u pacientů s hereditární TTR-amyloidózou s polyneuropatií prokázala u patisiranu signifikantní redukci symptomů neuropatie a zlepšení kvality života. V podskupině pacientů s kardiálním postižením bylo prokázáno signifikantní snížení hodnoty N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) a tloušťky stěny levé komory.⁸ Na této

úrovni působí také inotersen, antisense oligonukleotidy, které inhibují hepatální produkci transthyretinu. V randomizované studii, která srovnávala inotersen s placebem, došlo u inotersenu k signifikantní redukci symptomů neuropatie a zlepšení kvality života. V této studii bylo kardiální postižení přítomnost u 63 procent pacientů, bohužel nebyl sledován efekt inotersenu na kardiální symptomy.⁹

Stabilizace tetramerů

Tafamidis je malá molekula, která inhibuje disociaci tetramerů transthyretinu, a tím redukuje tvorbu amyloidu. Nejprve byl testován u pacientů s polyneuropatií, v multicentrické randomizované studii ATTR-ACT byly prokázány pozitivní účinky i u pacientů s kardiomyopatií. Ve srovnání s placebem došlo u tafamidisu k signifikantní redukci mortality a ke snížení počtu hospitalizací z kardiovaskulárních příčin. Bylo prokázáno zlepšení kvality života a šestiminutového testu chůze.¹⁰ Neselektivním stabilizátorem tetrameru je diflunisal, u kterého byly tyto účinky prokázány v *in vitro* studii. Nicméně v otevřené studii na malém počtu pacientů nebyl tento efekt prokázán.¹¹

Inhibice agregace a disrupce oligomerů

Epigallocatechin-3-galát (EGCG), nejhojněji zastoupený katechin v zeleném čaji, se váže na rozpustný transthyretin, a tím brání disociaci tetramerů a inhibuje agregaci oligomerů.¹² V otevřené studii se 30 pacienty s TTR-amyloidózou (hereditární i wild-type) nebylo prokázáno zlepšení přežití ani zlepšení echokardiografických parametrů.¹³

Degradace a reabsorpce fibril amyloidu

Destabilizaci a disagregaci amyloidních fibril může vyvolat řada hydrofobních molekul, tento účinek byl *in vitro* prokázán u tetracyklinů. Kombinace doxycyklinu a kyseliny tauroursodeoxycholové (TUDCA) byla na zvířecích modelech zodpovědná za kompletní clearance z tkání. Malá studie fáze 2 s 28 pacienty s TTR-amyloidózou nicméně přinesla vzhledem k vysokému počtu přerušení léčby obtížně interpretovatelné výsledky. Léčba byla přerušena zejména pro nežádoucí účinky a také pro selhání léčby (definováno jako zvýšení NT-proBNP o více než 30 procent).¹⁴

Léčba srdečního selhání

U pacientů s amyloidózou srdce je vzhledem k patofyziologii tohoto onemocnění přístup k léčbě srdečního selhání odlišný. Amyloidní infiltrace vede k poruše plnění v důsledku snížené compliance levé komory. V pokročilých stádiích onemocnění dochází k poklesu ejekční frakce levé komory. Infiltrace síní může těžce poškodit atriální kontraktilitu, a tím dále zhoršit plnění komor. Kombinace těchto změn vede ke snížení tepového objemu a srdečního vydeje a k výraznému zvýšení intrakardiálních tlaků.

Nezastupitelné místo v terapii srdečního selhání mají kličková diuretika. V případě přítomnosti otoků nebo v případě akutní dekompenzace by mělo být zváženo jejich nasazení. Rovněž terapie antagonisty aldosteronu má významnou roli a bývá dobře tolerována.

Ačkoliv byl u beta-blokátorů v léčbě srdečního selhání prokázán přínos z hlediska mortality, u pacientů s kardiální amyloidózou je tomu naopak. Medikace beta-blokáto-

rů u těchto pacientů může vést ke zhoršení srdečního selhání, jelikož srdeční výdej je závislý na srdeční frekvenci v důsledku nízkého fixovaného tepového objemu.

Bezpečnost a účinnost inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II (ARB) je u pacientů s amyloidózou srdce nejistá. Nemáme k dispozici klinické studie a tato terapie by vzhledem k riziku hypotenze měla být vedena za kontroly krevního tlaku.

Amyloidní fibrily se váží na digoxin a tato interakce má za následek riziko intoxikace digitalisem. Navzdory tomu může být digoxin opatrně užíván u pacientů s fibrilací síní.

Blokátory kalciového kanálu (verapamil, diltiazem) jsou u srdeční amyloidózy neefektivní. Navíc jsou tato léčiva kontraindikována pro jejich negativně inotropní efekt.

U pacientů s těžkou systolickou dysfunkcí levé komory (EF LK ≤ 35 procent) je indikována implantace implantačního kardioverteru-defibrilátoru (ICD) z primárně preventivní indikace.

Transplantace srdce je vzhledem k vysokému věku pro pacienty se senilní TTR-amyloidózou kontraindikována. Nicméně u několika případů, kdy byla TTR-amyloidóza diagnostikována v mladším věku, byla propána úspěšná transplantace srdce. Hereditární TTR-amyloidóza je častější u mladších pacientů, pokud není u těchto pacientů přítomna těžká neuropatie, může být u nich zvážena indikace transplantace srdce či kombinované transplantace srdce a jater.

Implantace mechanických srdečních podpor je u pacientů s amyloidózou srdce možná, bývá k ní přistoupeno však zřídka. Důvodem jsou technické těžkosti a vysoká krátkodobá mortalita u pacientů s projevy restriktivní kardiomyopatie. Užití umělého srdce („total artificial heart“) bylo popsáno u jednoho pacienta se senilní TTR-amyloidózou v indikaci bridge-to-transplant.^{15,16}

Léčba fibrilace síní

U pacientů s fibrilací síní s rychlou odpovědí komor může být s opatrností užita malá dávka beta-blokátoru s digoxinem. Navzdory těžce poškozené síňové kontraktilitě může dojít ke klinickému zlepšení, pravděpodobně díky úpravě srdeční frekvence. Užití amiodaronu ke kontrole rytmu bývá u pacientů s amyloidózou srdce dobře tolerováno. Zkušenosti s katetrizační ablací fibrilace síní jsou u těchto pacientů omezené. V kohortě 26 pacientů bylo zaznamenáno zlepšení klinických symptomů, ale bez ovlivnění mortality.¹⁷

U pacientů s kardiální amyloidózou, u nichž se objeví fibrilace síní, by vzhledem k vysokému riziku tromboembolismu měla být zvážena antikoagulační terapie bez ohledu na skóre CHA₂DS₂-VASc.¹⁸

Léčba poruch rytmu

Pacienti s amyloidózou srdce jsou v důsledku infiltrace myokardu amyloidem ve vysokém riziku vzniku převodních poruch. Ve studii s pacienty s TTR-amyloidózou došlo během 45měsíčního sledování k rozvoji atrioventrikulární (AV) blokády vyššího stupně u 24 z 95 pacientů (25).¹⁹ Náhlá srdeční smrt v důsledku komorových arytmií u pacientů s kardiální amyloidózou má vysokou incidenci. Ve studii 53 pacientů s amyloidózou srdce, kteří měli implantovaný ICD z primárně i ze sekundárně preventivní

indikace, byly během jednoho roku po implantaci dokumentovány výboje ICD u 32 % pacientů. Terapie ICD byly častější u pacientů, kteří podstoupili ze sekundárně preventivní indikace.^{20,21}

Závěr

Srdeční TTR-amyloidóza je onemocnění s variabilním klinickým obrazem, které donedávna bylo poddiagnostikované a spojeno se špatnou prognózou. Pacienti s tímto onemocněním vyžadují multioborový a individuální přístup. Léčba cílí jednak na symptomy TTR-amyloidózy a konkomitantní onemocnění, jednak na patofyziologické mechanismy vzniku TTR-amyloidózy. Efekt léčby je ale nepochybně ovlivněn včasností stanovení diagnózy, a tím i zahájení léčby. V současné době je novou nadějí v léčbě TTR-amyloidózy tafamidis, který má příznivá morbiditní a mortalitní data, další molekuly jsou předmětem probíhajících studií. Precizní diagnostika a vhodně zvolená terapie umožňují nejenom ovlivnění mortality, ale také zlepšení kvality života našich pacientů.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři nejsou ve střetu zájmů.

Financování

Tato publikace byla vytvořena bez podpory z grantů či podpory jiných subjektů.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Práce byla provedena v souladu s etickými standardy.

Literatura

1. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2012;126:1286–1300.
2. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015;36:2585–2594.
3. Castano A, Narotsky DL, Hamid N, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017;38:2879–2887.
4. González-López E, Gagliardi C, Dominguez F, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J* 2017;38:1895–1904.
5. Sekijima Y, Uchiyama S, Tojo K, et al. High prevalence of wild-type transthyretin deposition in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome: a common cause of carpal tunnel syndrome in the elderly. *Hum Pathol* 2011;42:1785–1791.
6. Geller HI, Singh A, Alexander KM, et al. Association Between Ruptured Distal Biceps Tendon and Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JAMA* 2017;318:962–963.
7. Zhao L, Tian Z, Fang Q. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance for patients with suspected cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;16:129.
8. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:11–21.
9. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:22–31.
10. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007–1016.
11. <http://ir.eidostx.com/news-releases/news-release-details/eidos-therapeutics-announcespositive-phase-2-data-ag10> (20 March 2019)
12. Ferreira N, Cardoso I, Domingues MR, et al. Binding of epigallocatechin-3-gallate to transthyretin modulates its amyloidogenicity. *FEBS Lett* 2009;583:3569–3576.
13. Kristen AV, Lehrke S, Buss S, et al. Green tea halts progression of cardiac transthyretin amyloidosis: an observational report. *Clin Res Cardiol* 2012;101:805–813.
14. Obici L, Cortese A, Lozza A, et al. Doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid for transthyretin amyloidosis: a phase II study. *Amyloid* 2012;19:34–36.
15. Swiecicki PL, Edwards BS, Kushwaha SS, et al. Left ventricular device implantation for advanced cardiac amyloidosis. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:563–568.
16. Patel SR, Saeed O, Naftel D, et al. Outcomes of restrictive and hypertrophic cardiomyopathies after LVAD: an INTERMACS analysis. *J Card Fail* 2017;23:859–867.
17. Tan NY, Mohsin Y, Hodge DO, et al. Catheter Ablation for Atrial Arrhythmias in Patients With Cardiac Amyloidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;27:1167–1173.
18. Feng D, Edwards WD, Oh JK, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation* 2007;116:2420–2426.
19. Algalarrondo V, Dinanian S, Juin C, et al. Prophylactic pacemaker implantation in familial amyloid polyneuropathy. *Heart Rhythm* 2012;9:1069–1075.
20. Lin G, Dispenzieri A, Kyle R, et al. Implantable cardioverter defibrillators in patients with cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:793–798.
21. Dhoble A, Khasnis A, Olomu A, Thakur R. Cardiac amyloidosis treated with an implantable cardioverter defibrillator and subcutaneous array lead system: report of a case and literature review. *Clin Cardiol* 2009;32:E63–E65.