

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Temas de actualidad

Selección de lo mejor del año 2020 en cardiopatías familiares y genética cardiovascular



Tomás Ripoll-Vera^{a,*}, Juan Jiménez-Jáimez^b, Javier Limeres Freire^c, Esther Zorio Grima^d y Roberto Barriales-Villa^e

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Son Llàtzer, IdISBa, Palma de Mallorca, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona, España

^d Servicio de Cardiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^e Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

On-line el 24 de diciembre de 2020

Palabras clave:

Miocardopatías

Canalopatías

Genética

Amiloidosis cardiaca

Transtirretina

Muerte súbita

RESUMEN

En el último año se han producido importantes avances en el conocimiento de las cardiopatías familiares. En el campo de las miocardiopatías se han presentado diferentes predictores de riesgo, y se han descrito nuevos criterios diagnósticos en la miocardiopatía arritmogénica. Por otra parte, la amiloidosis cardiaca ha cobrado gran importancia, debido a los avances en las pruebas de imagen no invasivas y la reciente aprobación de nuevos tratamientos, por lo que ha dejado de considerarse una enfermedad intratable. Respecto a las canalopatías, existen avances en el conocimiento de la correlación del genotipo con el pronóstico arritmico en el síndrome de QT largo, síndrome de Brugada y taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica. Se ha avanzado mucho en el campo de la muerte súbita (MS), especialmente en la MS «inexplicada», ahondando en la utilidad de los estudios genéticos en su diagnóstico, tanto de la MS del adulto como del lactante. Por último, cabe destacar que la terapia génica ha demostrado resultados positivos en varios ensayos, en concreto los nuevos tratamientos de silenciamiento génico basados en ARN, y la nueva herramienta de edición génica CRISPR-Cas9, capaz de escindir e incorporar fragmentos de ADN de forma precisa dentro del genoma.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Selection of the best of 2020 in familial heart disease and cardiovascular genetics

ABSTRACT

During last year there have been important advances in the knowledge of familial heart disease. Different risk scores have been presented in the field of cardiomyopathies, and new diagnostic criteria have been described in arrhythmogenic cardiomyopathy. Likewise,

Keywords:

Cardiomyopathies

Channelopathies

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: tripoll@hsl.es (T. Ripoll-Vera).

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2020.10.004>

2605-1532/© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Genetics

Cardiac amyloidosis

Transthyretin

Sudden death

cardiac amyloidosis has become very important, due to advances in non-invasive imaging tests and the recent approval of new treatments, which is why it is no longer considered an intractable disease. Regarding channelopathies, there are advances in the knowledge of the correlation of the genotype with the arrhythmic prognosis in long QT syndrome, Brugada syndrome and polymorphic catecholaminergic ventricular tachycardia. Progress has also been made in the field of sudden death, especially in «unexplained» sudden death, delving into the usefulness of genetic studies in its diagnosis, both in adults and infants. Finally, it should be noted that gene therapy has shown positive results in several trials, specifically the new RNA-based gene silencing treatments, and the new CRISPR-Cas9 gene editing tool, capable of excising and incorporating DNA fragments precisely within the genome.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Miocardiopatías

En primer lugar, debemos destacar el desarrollo de un nuevo modelo de predicción de riesgo de muerte súbita cardíaca (MSC) en la miocardiopatía hipertrófica infantil (HCM Risk-Kids, similar al HCM-Risk SCD score, pero centrado en ≤ 16 años. Se incluyeron las variables síncope, grosor de la pared, diámetro de la aurícula izquierda (AI), gradiente del tracto de salida y taquicardia ventricular no sostenida (TVNS)¹. Por otra parte, se publicó otra escala en una población pediátrica de Estados Unidos, Canadá y Australia, que confirma la asociación con MSC de la edad, síncope, TVNS, grosor de pared (z-score septo y pared posterior) y diámetro de la AI pero, a diferencia de los adultos, se encontró una asociación inversa con el gradiente del tracto de salida del ventrículo izquierdo. Este resultado fue validado en la cohorte del SHaRe². Ambas puntuaciones tienen diferencias y necesitan validaciones externas en cohortes más grandes y posteriormente, la difícil tarea de definir el umbral para el implante de un desfibrilador automático (DAI) en edad infantil.

En miocardiopatía dilatada (MCD), Wahbi et al.³ desarrollaron una escala de riesgo en pacientes con MCD y variantes en el gen de la lamina A/C (LMNA). El principal problema de esta prometedora puntuación es que incluyeron a pacientes tanto con cardiomiopatías, como con otros fenotipos relacionados con la LMNA (lipodistrofias, Emery-Dreifuss, etc.). Además no aportan las variantes genéticas que incluyeron en su escala, lo que acrecienta la duda sobre la patogenicidad de las mismas, ya que se incluyó a pacientes de otros estudios previos en los que se duda de dicha patogenicidad³. En 2020 se ha publicado el registro español REDLAMINA, que ha mostrado que los únicos predictores independientes asociados con eventos arrítmicos graves en las cardiomiopatías fueron la TVNS y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo $< 45\%$, mientras que el sexo y el tipo de variante genética (missense frente a no missense) no lo fueron. El riesgo de las variantes missense parece que se debe individualizar⁴.

En miocardiopatía arritmogénica (MCA) se ha publicado un modelo de predicción de riesgo de arritmias ventriculares/MS en la MCA de ventrículo derecho⁵. Se incluyó a 528 pacientes extraídos de 5 registros de Europa, Estados Unidos y Canadá. El beneficio clínico del modelo fue superior al algoritmo de consenso para implantar un DAI de 2015 (International Task Force

consensus statement), con una reducción del 20,6% en número de implantes pero con la misma proporción de pacientes protegidos. Se puede consultar la calculadora en línea⁶ que nos da el riesgo de arritmias ventriculares/MS al primer, segundo y quinto año, pero no hace recomendaciones de cuándo implantar un DAI. Necesita más validaciones externas y no se ha incluido en posteriores consensos de expertos.

Asimismo, la Heart Rhythm Society ha publicado un consenso de expertos para la evaluación, estratificación de riesgo y tratamiento de la MCA⁷. La nueva definición que hacen de la MCA es quizá confusa y controvertida. Para los autores, es un trastorno arritmogénico del miocardio no secundario a cardiopatía isquémica, hipertensiva o valvular que incorpora un amplio espectro de trastornos genéticos (LMNA, SCN5A, etc.), sistémicos, infecciosos e inflamatorios. Así, no solo incluyen la MCA derecha o izquierda, sino también la amiloidosis cardíaca, la sarcoidosis, la enfermedad de Chagas y la miocardiopatía no compactada. Destacan las indicaciones de DAI en la MCA con criterios mayores y menores, y las recomendaciones específicas para portadores de variantes patogénicas en PLN, LMNA y FLNC.

En 2020 se han publicado los nuevos criterios de Padua para el diagnóstico de la MCA, que diferencian entre afectación derecha, afectación biventricular y afectación izquierda⁸. Como novedad, se incluyen la caracterización tisular mediante cardiorresonancia con contraste y nuevos criterios electrocardiográficos para el diagnóstico de la afectación izquierda. Necesitan validarse en cohortes amplias, pero son claros y fácilmente aplicables. Entran en conflicto con la definición de MCA de la Heart Rhythm Society y se centran exclusivamente en la MCA.

Amiloidosis cardíaca por transtirretina

El diagnóstico de la amiloidosis cardíaca (AC) suele ser con frecuencia un diagnóstico tardío debido a la variedad de sus manifestaciones clínicas, la falta de biomarcadores cardíacos específicos y hasta ahora, la falta de disponibilidad de técnicas diagnósticas no invasivas. La ecocardiografía y la resonancia magnética cardíaca detectan cambios estructurales y funcionales inducidos por depósitos, pero no dan un diagnóstico definitivo ni diferencian si el tipo de AC es por transtirretina (ATTR) o por cadenas ligeras (AL). La clave diagnóstica

definitiva actual recae primero en el descarte de AL mediante inmunofijación y determinación de cadenas ligeras, y segundo en las técnicas de imagen nuclear molecular, y en concreto la gammagrafía cardiaca con trazadores con afinidad ósea, que permiten identificar infiltración amiloide antes que las alteraciones ecocardiográficas, lo que les aporta valor pronóstico, así como diferenciar entre AL y ATTR⁹. De hecho, la biopsia resulta innecesaria en muchas ocasiones. La gammagrafía cardiaca con difosfonatos tiene una sensibilidad y especificidad mayores del 90% para el diagnóstico de ATTR, y alcanzan el 100% de especificidad y de valor predictivo positivo cuando se presenta una captación miocárdica grado 2 o 3, en ausencia de gammapatía monoclonal en el análisis de sangre y orina¹⁰. Recientemente se ha publicado un estudio descriptivo unicéntrico español de una cohorte de 180 pacientes con AC, el 72% con ATTR y el 36% con AL, la insuficiencia cardiaca fue la forma más frecuente de presentación, con elevada mortalidad, y se consiguió un diagnóstico no invasivo en el 75% de la ATTR¹¹.

Se han publicado en el último año multitud de artículos de revisión sobre AC¹²⁻²⁰, especialmente ATTR, que abordan tanto aspectos epidemiológicos (dado su creciente diagnóstico) como su diagnóstico (facilitado por el uso de la gammagrafía)²¹ y su tratamiento²², en especial aquellos fármacos que ha frenado el curso de la enfermedad (patisirán, inotersén) o mejorado su pronóstico (tafamidis). Destaca como artículo de referencia el de Witteles et al.¹⁴ (fig. 1).

En los casos en que se precise trasplante cardiaco, disponemos de un reciente estudio descriptivo en Estados Unidos del seguimiento de 31 pacientes, con buenos resultados pronósticos, sin diferencias con trasplantados por otras causas²³.

Cabe reseñar también un artículo de revisión sobre el tratamiento de arritmias en AC²⁴, en el que se destaca la alta incidencia de fibrilación auricular, trombos intracardiacos, la eficacia del control del ritmo en la fibrilación auricular, la elevada incidencia de arritmias ventriculares y MS, pero sin mejoría del pronóstico con el implante de DAI, y la elevada frecuencia de trastornos de la conducción que conllevan al implante de marcapasos.

Por último, se debe comentar un excelente artículo sobre la frecuente asociación entre estenosis aórtica y AC, que aumenta con la edad. Se relaciona especialmente con casos de bajo flujo-bajo gradiente, y comporta peor pronóstico. Los autores sugieren el uso preferente del implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI) en este grupo de pacientes, dado su elevado riesgo quirúrgico²⁵.

Canalopatías

Se han producido avances en el conocimiento de la correlación del genotipo con el pronóstico arritmico en el síndrome de QT largo. Mazzanti et al. han publicado la serie más amplia de pacientes con síndrome de Andersen-Tawil con un seguimiento prospectivo de 6 años²⁶, y han mostrado una tasa de eventos arritmicos superior a lo esperado, con una incidencia acumulada de 7,9% a los 5 años. Además, el tratamiento con bloqueadores beta o fármacos antiarrítmicos de clase Ic no disminuyó la probabilidad de eventos mayores. Por otro lado, el registro internacional de calmodulinopatías en población infantil ha demostrado una muy elevada tasa de MS a

edades precoces²⁷. Los genes CALM1, CALM2 y CALM3 están relacionados con un fenotipo grave de síndrome de QT largo con extrema prolongación del intervalo QT en casos infantiles, generalmente *de novo* o en forma de mosaicismo²⁸. Este registro ha demostrado una incidencia de arritmias muy elevada, hasta del 78%, con una media de edad de presentación de 1,5 años y escasa respuesta a tratamientos convencionales. Estos hallazgos deben traducirse en la práctica clínica en la necesidad de indicar un abordaje agresivo como primera línea de tratamiento en estos pacientes (fig. 1).

Respecto al síndrome de Brugada, continúan las descripciones de casos de especial riesgo arritmico en personas jóvenes, con patrón de Brugada tipo 1 espontáneo y especialmente con síncope. El abordaje de estos casos con quinidina, cuyo ensayo clínico se suspendió prematuramente por insuficiente inscripción, no supone actualmente una alternativa al implante de un desfibrilador en casos de elevado riesgo, limitado además por sus efectos secundarios y falta de disponibilidad. La ablación epicárdica surge como potencial herramienta para reducir las arritmias ventriculares en estos pacientes²⁹.

Un estudio ha identificado una mayor diferencia entre la frecuencia cardiaca máxima y al minuto de recuperación como predictor de eventos arritmicos en taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica (TVCP)³⁰. Además, la incompetencia cronotrópica o disfunción sinusal también se postula como marcador de riesgo en pacientes jóvenes con esta enfermedad³¹. Un interesante registro multicéntrico cuestiona la utilidad del DAI en la TVCP catalogada inicialmente de parada cardiaca idiopática; en ausencia de tratamiento, la elevada tasa de descargas apropiadas e inapropiadas no se traduce en aumento de la supervivencia, lo que resalta la necesidad de profundizar en el diagnóstico de estos casos para poder instaurar un tratamiento médico dirigido con bloqueadores beta o flecainida³².

En el plano genético, un estudio multicéntrico internacional ha descrito la presencia de fenotipo de TVCP en portadores de mutaciones en calsecuestrina (CSQ2) en heterocigosis, lo que sugiere la necesidad de ampliar el estudio clínico en estas familias y el inicio del tratamiento médico en dichos portadores³³. Si bien se desconoce el pronóstico a largo plazo de esta cohorte de pacientes, este hallazgo es de indudable aplicabilidad clínica.

Finalmente, nuevos trabajos y un metanálisis confirman la utilidad de la simpatectomía, no solo en TVCP sino también en el síndrome de QT largo, para reducir la carga arritmica, el intervalo QT y los eventos arritmicos mayores. Esta técnica debería formar parte actual del arsenal terapéutico disponible en una unidad de cardiopatías familiares³⁴.

Muerte súbita

Expertos estadounidenses han reanalizado la definición de la Organización Mundial de la Salud de MS cardiaca, de forma que, si pretendemos englobar las MS arritmicas, las MS no presenciadas deberían reducir el espacio temporal desde el último contacto vivo de 24 a 1 h para ganar especificidad, aún a costa de perder sensibilidad³⁵.

Interesa destacar un artículo sobre el síndrome de MS del lactante que, basado en 102 casos, ha aplicado tecnología

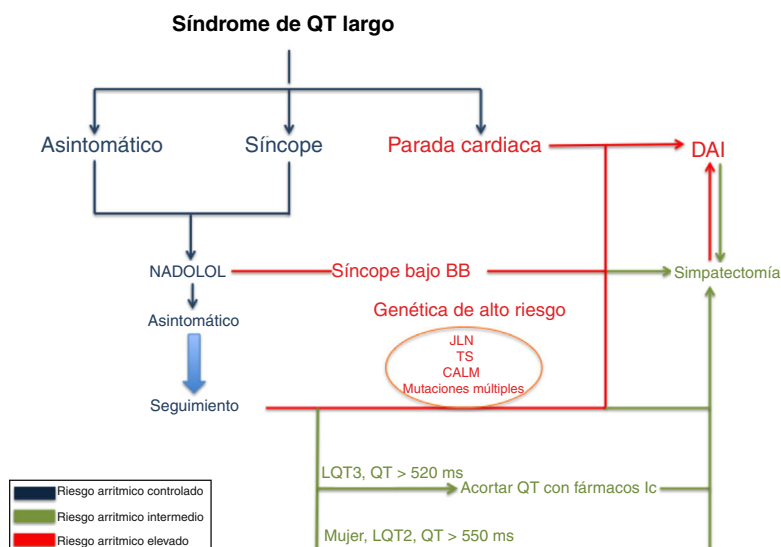


Figura 1 – Tratamiento del síndrome de QT largo basado en las últimas evidencias científicas. BB: bloqueadores beta. DAI: desfibrilador automático implantable. LQT: síndrome de QT largo.

actual de *whole exome sequencing* (WES) para coincidir con estudios previos y confirmar que el 15-16% de estos casos pueden deberse a canalopatías por portar mutaciones patogénicas o potencialmente patogénicas en genes de canales iónicos³⁶.

De nuevo, concordantes con la literatura previa, 2 nuevos estudios cardiogenéticos desarrollados por el mismo grupo danés siguen arrojando cifras cercanas al 50% de positivos al estudiar a probandos y familiares con MS o parada cardíaca. Enfocado en 304 familias con MS (39 años de edad media, 72% de autopsias) un estudio alcanzó el 47% de diagnósticos en probandos y 11% en familiares con la MCA a la cabeza³⁷ y otro, con 155 familias con parada cardíaca, diagnosticó a un 49% de probandos y a un 15% de familiares con cardiopatías hereditarias³⁸.

Un provocador estudio en los Países Bajos en 80 familias deja abierta la pregunta de si debería descartarse el síndrome de Brugada en personas con historia familiar de MS inexplicada (no necesariamente jóvenes) más aterosclerosis coronaria prematura familiar, pues el porcentaje de test de ajmalina positivos (22%) era similar al obtenido en series de familiares centradas en MS inexplicada en jóvenes³⁹.

Cabe destacar el trabajo multidisciplinar sobre la MS por MCA en el Reino Unido de 1994 a 2018, que ha puesto de manifiesto la alta frecuencia (87%) con la que el ventrículo izquierdo presenta alteraciones (con un 13% de afectación exclusiva del derecho y un 17% del izquierdo), su relevante asociación a la práctica deportiva (20%) y la mejorable cifra de 25% de estudios genéticos positivos en esta situación⁴⁰.

Por último, para realizar estudios genéticos es bien sabido que técnicamente se prefiere sangre *post mortem* o tejido congelado a cualquier tipo de tejido fijado en formol o incluso en parafina, pero no ha sido hasta este año cuando se han cifrado en un 52% los falsos negativos y en un 27% los falsos positivos de aplicar técnicas de ultrasecuenciación en tejidos fijados y parafinados⁴¹.

Genética cardiovascular

El uso de vectores víricos similares a los adenovirus para el tratamiento de enfermedades hereditarias como la hemofilia se ha convertido en el primer producto de terapia génica aprobado para uso clínico y ha creado grandes expectativas de un éxito similar en patología cardiovascular. El uso de moléculas de ARN silenciador o interferente también ha demostrado que son capaces de impedir la síntesis de proteínas, y son verdaderos moduladores de la expresión génica.

En los últimos años, se han realizado más de 200 ensayos clínicos con terapia génica, que han demostrado cierta seguridad y eficacia y han conseguido una mejora en el transporte y entrega de genes (integración genómica), reducción de la inmunogenicidad, así como en la capacidad de transducción génica (expresión a largo plazo). La manipulación del gen *cap*, que codifica las proteínas de la cápside de los adenovirus utilizados como vectores en terapia génica, ha permitido incrementar la especificidad por el tejido cardíaco evitando la captación por otros tejidos⁴². El desarrollo de moléculas «protectoras» del vector viral, similares a las utilizadas por algunos tumores, frente a la acción neutralizante de anticuerpos circulantes como el polietilenglicol, ácido tánico o exosomas (hasta 7 veces más resistente a los anticuerpos neutralizantes que los adenovirus estándar) ha sido fundamental para mejorar la eficacia de estas terapias, así como el desarrollo de la nueva herramienta de edición génica CRISPR-Cas9.

El complejo CRISPR-Cas9 es capaz de escindir e incorporar fragmentos de ADN de forma precisa dentro del genoma. Estudios experimentales han demostrado un beneficio terapéutico en diversas enfermedades cardíacas hereditarias, como la miocardiopatía hipertrófica⁴³ o el síndrome de QT largo⁴⁴. No obstante, aun presentan algunas deficiencias para su aplicación clínica, como por ejemplo asegurar su acción en tejidos diana específicos sin causar efectos secundarios, hecho que podría solventarse en los próximos años mediante las mejoras

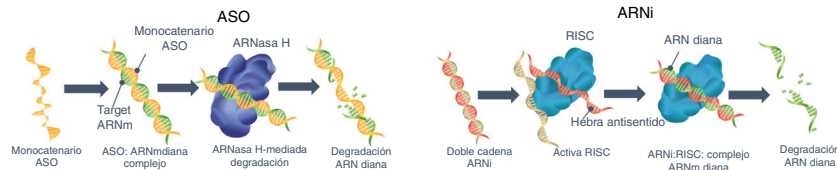


Figura 2 – Mecanismo de acción de la tecnología mediante oligonucleótidos antisentido (ASO) y mediante ARN silencioso o de interferencia (ARNi).

ARN: ácido ribonucleico; ARNasa: ribonucleasa; ARNi: ARN silencioso o de interferencia; ARNm: ARN mensajero; ASO: oligonucleótidos antisentido; RISC: complejo de silenciamiento inducido por ARN.

introducidas en el desarrollo de vectores virales y no virales. Actualmente, hay en marcha ensayos clínicos con esta tecnología, no solo en pacientes con enfermedades monogénicas como la enfermedad de Danon (NCT03882437), sino también para patologías complejas como la cardiopatía isquémica (NCT03370887) o la insuficiencia cardíaca (NCT03409627) y emplean como dianas terapéuticas diferentes moléculas (factores de transcripción, de crecimiento, etc.) con un papel clave en la fisiopatología de dichos procesos.

Otro de los grandes avances en los últimos años en terapia génica lo constituyen las nuevas tecnologías de silenciamiento génico (fig. 2). Mientras la terapia génica tradicional se centró principalmente en la adición o sustitución de genes defectuosos, el uso de oligonucleótidos de ARN (antisentido o interferente) permiten la supresión de la expresión de un gen específico sin necesidad de generar modificaciones permanentes en el ADN. Los moduladores subgénicos basados en el ARN son capaces de incorporarse en la célula sin desencadenar una respuesta inmune, eliminando el ARNm transcrito e impidiendo su traducción en proteínas, por lo que demuestran ser eficaces en patologías como la amiloidosis por TTR⁴⁵ o la hipercolesterolemia⁴⁶. Estas nuevas tecnologías basadas en el ARN tienen un efecto muy rápido y presentan la ventaja y el inconveniente de un efecto transitorio que obliga a una administración periódica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Norrih G, Ding T, Field E, et al. Development of a novel risk prediction model for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-Kids). *JAMA Cardiol.* 2019;4:918–927.
- Miron A, Lafreniere-Roula M, Steve Fan CP, et al. A validated model for sudden cardiac death risk prediction in pediatric hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2020;142:217–229.
- Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, et al. Development and validation of a new risk prediction score for life-threatening ventricular tachyarrhythmias in laminopathies. *Circulation.* 2019;140:293–302.
- Barriales-Villa R, Ochoa JP, Larrañaga-Moreira JM, et al. Risk predictors in a Spanish cohort with cardiac laminopathies. The REDLAMINA registry. *Rev Esp Cardiol.* 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2020.03.026>.
- Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, et al. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2019;40:1850–1858.
- ARVC Risk Calculator. 2020. Disponible en: www.arvcrisk.com.
- Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2019;16:e301–e372.
- Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: the Padua criteria. *Int J Cardiol.* 2020;319:106–114.
- Brownrigg J, Lorenzini M, Lumley M, Elliott P. Diagnostic performance of imaging investigations in detecting and differentiating cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2019;6:1041–1051.
- Hanna M, Ruberg FL, Maurer MS, et al. Cardiac scintigraphy with technetium-99m-labeled bone-seeking tracers for suspected amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2851–2862.
- López-Sainz Á, Hernández-Hernández A, González-López E, et al. Perfil clínico y evolución de la amiloidosis cardíaca en un centro español de referencia. *Rev Esp Cardiol.* 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.recsep.2019.12.017>.
- 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.
- Griffin JM, Maurer MS. Transthyretin cardiac amyloidosis: a treatable form of heart failure with a preserved ejection fraction. *Trends Cardiovasc Med.* 2019.
- Witteles RM, Bokhari S, Damy T, et al. Screening for transthyretin amyloid cardiomyopathy in everyday practice. *JACC Heart Fail.* 2019;7:709–716.
- Maurer MS, Bokhari S, Damy T, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail.* 2019;12:e006075.
- Fine NM, Davis MK, Anderson K, 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;36:322–334.
- Rubin J, Maurer MS. Cardiac amyloidosis: overlooked, underappreciated, and treatable. *Ann Rev Med.* 2020;71:203–219.
- Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, et al. Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;142:e7–e22.
- Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic amyloidosis recognition, prognosis, and therapy: a systematic review. *JAMA.* 2020;324:79–89.
- Yamamoto H, Yokochi T. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC Heart Fail.* 2019;6:1128–1139.

21. Dorbala S, Cuddy S, Falk RH. How to image cardiac amyloidosis: a practical approach. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:1368–1383.
22. Emdin M, Aimo A, Rapezzi C, et al. Treatment of cardiac transthyretin amyloidosis: an update. *Eur Heart J*. 2019;40:3699–3706.
23. Barrett CD, Alexander KM, Zhao H, et al. Outcomes in patients with cardiac amyloidosis undergoing heart transplantation. *JACC Heart Fail*. 2020;8:461–468.
24. Giancaterino S, Urey MA, Darden D, Hsu JC. Management of arrhythmias in cardiac amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6:351–361.
25. Ternacle J, Krapf L, Mohty D, et al. Aortic stenosis and cardiac amyloidosis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2638–2651.
26. Mazzanti A, Guz D, Trancuccio A, et al. Natural history and risk stratification in Andersen-Tawil syndrome type 1. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1772–1784.
27. Wren LM, Jiménez-Jáimez J, Al-Ghamdi S, et al. Genetic mosaicism in calmodulinopathy. *Circ Genom Precis Med*. 2019;12:375–385.
28. Crotti L, Spazzolini C, Tester DJ, et al. Calmodulin mutations and life-threatening cardiac arrhythmias: insights from the International Calmodulinopathy Registry. *Eur Heart J*. 2019;40:2964–2975.
29. Pappone C, Mecarocci V, Manguso F, et al. New electromechanical substrate abnormalities in high-risk patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2020;17:637–645.
30. Lieve KVV, Dusi V, van der Werf C, et al. Heart rate recovery after exercise is associated with arrhythmic events in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13:e007471.
31. Franciosi S, Roston TM, Perry FKG, Knollmann BC, Kannankeril PJ, Sanatani S. Chronotropic incompetence as a risk predictor in children and young adults with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30:1923–1929.
32. van der Werf C, Lieve KV, Bos JM, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in previously undiagnosed patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia resuscitated from sudden cardiac arrest. *Eur Heart J*. 2019;40:2953–2961.
33. Ng K, Titus EW, Lieve KV, et al. An international multicenter evaluation of inheritance patterns arrhythmic risks, and underlying mechanisms of CASQ2-catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2020;142:932–947.
34. Sgrò A, Drake TM, Lopez-Ayala P, Phan K. Left cardiac sympathetic denervation in the management of long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: a meta-regression. *Congenit Heart Dis*. 2019;14:1102–1112.
35. Tseng ZH, Salazar JW, Olgin JE, et al. Refining the World Health Organization definition: predicting autopsy-defined sudden arrhythmic deaths among presumed sudden cardiac deaths in the POST SCD Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12:e007171.
36. Liebrechts-Akkerman G, Liu F, van Marion R, Dinjens WNM, Kayser M. Explaining sudden infant death with cardiac arrhythmias: complete exon sequencing of nine cardiac arrhythmia genes in Dutch SIDS cases highlights new and known DNA variants. *Forensic Sci Int Genet*. 2020;46:102266.
37. Hansen BL, Jacobsen EM, Kjerrumgaard A, et al. Diagnostic yield in victims of sudden cardiac death and their relatives. *Europace*. 2020;22:964–971.
38. Jacobsen EM, Hansen BL, Kjerrumgaard A, et al. Diagnostic yield and long-term outcome of non-ischemic sudden cardiac arrest survivors and their relatives: results from a tertiary referral center. *Heart Rhythm*. 2020;17:1679–1686.
39. Bruikman C, de Ronde MWJ, Amin A, et al. Sudden cardiac death in families with premature cardiovascular disease. *Heart*. 2020;106:228–232.
40. Miles C, Finocchiaro G, Papadakis M, et al. Sudden death and left ventricular involvement in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circulation*. 2019;139:1786–1797.
41. Lin Y, Gryazeva T, Wang D, et al. Using postmortem formalin fixed paraffin-embedded tissues for molecular testing of sudden cardiac death: a cautionary tale of utility and limitations. *Forensic Sci Int*. 2020;308:110177.
42. Büning H, Srivastava A. Capsid modifications for targeting and improving the efficacy of AAV vectors. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2019;12:248–265.
43. Ma H, Marti-Gutierrez N, Park SW, et al. Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. *Nature*. 2017;548:413–419.
44. Limpitkul WB, Dick IE, Tester DJ, et al. A precision medicine approach to the rescue of function on malignant calmodulinopathic long-QT syndrome. *Circ Res*. 2017;120:39–48.
45. 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.
46. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382:1507–1519.