

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Diagnosi e trattamento dell'amiloidosi cardiaca

PREMESSA

L'amiloidosi cardiaca è una rara forma di cardiomiopatia restrittiva di difficile diagnosi, quasi sempre associata a prognosi sfavorevole. È caratterizzata dalla deposizione intra-cardiaca extra-cellulare di proteine anomale con proprietà istologiche patognomoniche: birifrangenza verde in luce polarizzata dopo colorazione con rosso Congo. Sebbene siano noti 9 tipi di amiloidosi cardiaca, nella stragrande maggioranza dei disturbi cardiaci da amiloidosi sono implicate due forme: catene monoclonali leggere (AL, amiloidosi primaria sistemica) o transtiretina (ATTR), in cui le fibrille di amiloide sono composte da TTR, proteina prodotta principalmente dal fegato (e in piccola parte dal plesso coroidale e dalla retina), deputata al trasporto della tiroxina e della proteina legante il retinolo.

Tipo amiloidosi	Proteine	Ereditarietà	Frequenza coinvolgimento cardiaco	Sopravvivenza media dopo la diagnosi	Segni extra-cardiaci frequenti
AL	Catene monoclonali leggere	No	70%	24 mesi (6 mesi se scompenso non trattato)	Nefropatia, proteinuria, disautonomia, macroglossia, lividi spontanei, coinvolgimento epatico
ATTRwt	Transtiretina	No	100%	57 mesi	Sindrome del tunnel carpale, stenosi spinale lombare, rottura tendine bicipite
ATTRv	Transtiretina	Sì	30-100% (dipende dalla mutazione)	31-69 mesi	Polineuropatia, ipotensione ortostatica, opacità vitreale, problemi gastro-intestinali
AA	Amiloide A del siero	No	5%	133 mesi	Coinvolgimento renale (95%), proteinuria, epatomegalia, problemi gastro-intestinali
Ab2M	β 2-microglobulina	No	80%	Non nota	Nel lungo periodo dialisi, sindrome del tunnel carpale, problemi articolari

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Le caratteristiche cliniche dell'amiloidosi cardiaca sono molteplici. Anche se predominano i sintomi dell'insufficienza cardiaca, il sospetto può essere indotto da episodi sincopali, aritmie, o ispessimento ecocardiografico inspiegabile della parete del ventricolo sinistro.

DIAGNOSI

La diagnosi di amiloidosi è di solito ottenuta attraverso la biopsia di un organo clinicamente colpito, con la tipica birifrangenza verde al rosso Congo:

- nella forma AL, la biopsia del grasso sottocutaneo, della ghiandola salivare o del retto permette la diagnosi nel 50-80% dei casi;
- la resa di tali procedure è molto più bassa nella forma ATTR, per cui è spesso necessaria una biopsia endomiocardica per confermare la diagnosi.

L'ecocardiografia, anche se è uno strumento prezioso e ampiamente accessibile per indagare l'insufficienza cardiaca, non è né sensibile né specifica per l'amiloidosi cardiaca.

La risonanza magnetica ha molto più valore diagnostico, ma la tecnica è costosa e sono frequenti falsi positivi e falsi negativi.

L'amiloidosi cardiaca compare tipicamente all'interno di una costellazione extra-cardiaca di segni e sintomi utile per sospettare la malattia in presenza di reperti compatibili di diagnostica per immagini cardiaca. Segni e sintomi di allarme includono proteinuria (anche lieve), macroglossia, ecchimosi cutanee e sindrome del tunnel carpale. I segni di allarme cardiaco sono scompenso cardiaco, NT-proBNP sproporzionato rispetto ai risultati "oggettivi" sull'ecocardiogramma, scompenso destro inspiegabile in presenza di ventricoli e funzione valvolare apparentemente normali, o versamento pericardico idiopatico. Potrebbero evocare l'amiloidosi cardiaca l'elevazione persistente della troponina, un voltaggio QRS sproporzionatamente basso o le malattie del sistema di conduzione.

Concetti essenziali:

- l'amiloidosi cardiaca deve essere presa in considerazione nei pazienti con aumento dello spessore parietale del ventricolo sinistro (VS) in presenza di disturbi cardiaci o segni di allarme extra-cardiaci e/o in specifiche situazioni cliniche;
- nei pazienti con segni/sintomi suggestivi, un algoritmo diagnostico basato sull'uso della scintigrafia ossea accoppiato alla valutazione delle proteine monoclonali permette la diagnosi appropriata.

Diagnosi di amiloidosi cardiaca

- Invasiva (in tutti i tipi): biopsia cardiaca positiva o biopsia positiva per amiloide extra-cardiaca + criteri ecocardiografici/RM cardiaca;
- non invasiva (solo ATTR): grado di captazione cardiaco 2 o 3 alla scintigrafia con bisfosfonato + negatività catene leggere libere e immuno-fissazione siero e urine + criteri ecocardiografici/RM cardiaca.

Screening dell'amiloidosi cardiaca

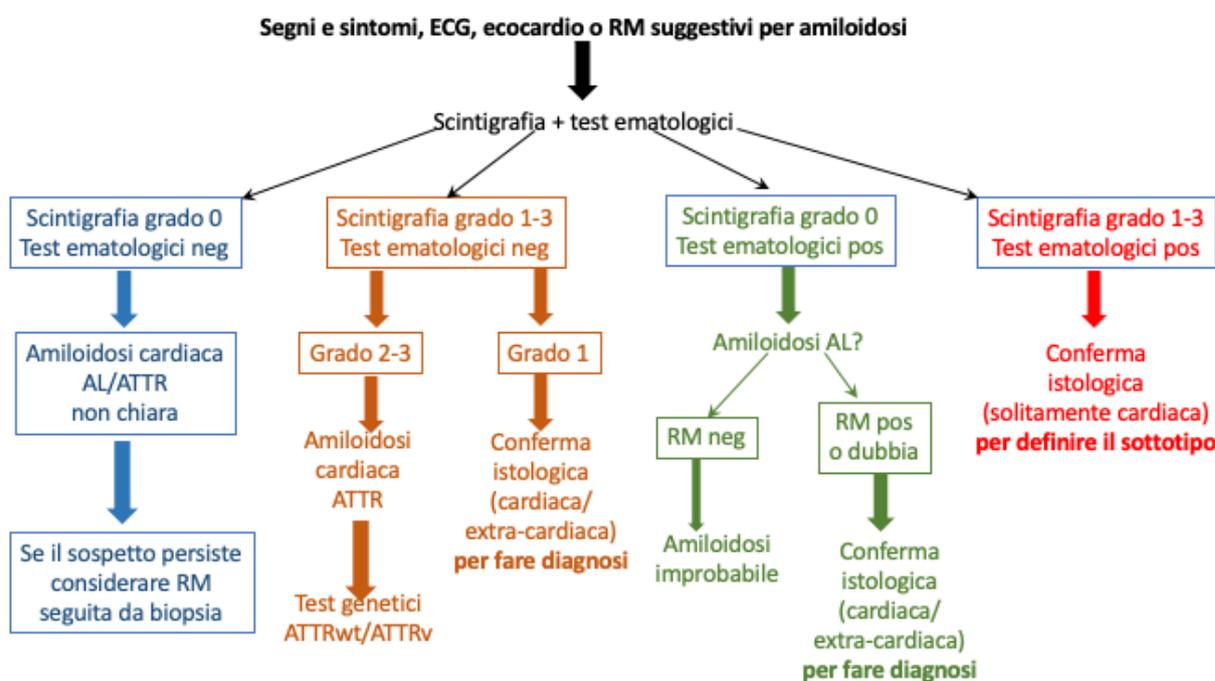
Spessore parete VS > 12 mm + almeno uno di questi fattori:

- scompenso cardiaco in paziente > 65 anni;
- stenosi aortica in paziente > 65 anni;
- ipotensione o normotensione se precedente ipertensione;

Aggiornamenti Scientifici FADOI

- disturbi del sensorio, disfunzione autonoma;
- polineuropatia periferica;
- proteinuria;
- ecchimosi;
- sindrome del tunnel carpale bilaterale;
- rottura tendini bicipite;
- alterata cinetica del Gd (subendocardico o transmurale) o aumento volume extra-cellulare;
- deformazione longitudinale ridotta con risparmio apicale;
- diminuito voltaggio QRS;
- pseudo Q all'ECG;
- disturbi della conduzione;
- possibile storia familiare.

Algoritmo diagnostico per amiloidosi cardiaca



Progressione dell'amiloidosi cardiaca

Concetti essenziali:

- sebbene siano disponibili diversi sistemi di stadiazione per facilitare la prognosi, i dati sulla valutazione della progressione sono limitati;
- il *follow-up* dei pazienti con amiloidosi cardiaca portatori di mutazione dovrebbe essere condotto secondo un protocollo strutturato.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

TRATTAMENTO

Concetti essenziali:

- la gestione dell'amiloidosi cardiaca comprende il trattamento e la prevenzione delle complicazioni e si prefigge di arrestare o ritardare la deposizione di amiloide con trattamenti specifici;
- i trattamenti farmacologici specifici disponibili per l'amiloidosi ATTR includono molecole stabilizzanti (tafamidis) e silenziatori genetici (patisiran e inotersen);
- tafamidis è attualmente l'unico farmaco che ha dimostrato efficacia in uno studio randomizzato in pazienti con ATTRwt e ATTRv con cardiomiopatia, e dovrebbe essere considerato in pazienti con ragionevole prospettiva di sopravvivenza;
- la terapia di supporto dei pazienti con amiloidosi cardiaca comprende il trattamento dello scompenso cardiaco, delle aritmie, dei disturbi della conduzione, della trombo-embolia e della concomitante presenza di grave stenosi aortica.
- Il trattamento delle aritmie sopra-ventricolari prevede l'impiego del propafenone, quello delle aritmie ventricolari complesse l'amiodarone; nelle forme ipocinetiche è indicato il posizionamento di *pace-maker* con elevata soglia di stimolazione.

Stenosi aortica

- La stenosi aortica grave conferisce una prognosi peggiore.
- ATTRwt costituisce un fattore di rischio per blocco AV peri-procedurale.
- La sostituzione valvolare trans-catetere migliora la prognosi.

Trombo-embolismo

- Alto rischio, comune.
- Anti-coagulanti se FA, indipendentemente dal punteggio CHADS-VASC, da considerare in casi selezionati anche con ritmo sinusale.

Disturbi della conduzione

- *Pace-maker* permanente secondo le indicazioni *standard*.
- Considerare la terapia di resincronizzazione cardiaca se è previsto un carico di stimolazione elevato.

Fibrillazione atriale

- L'anti-aritmico di scelta è l'amiodarone.
- Usare la digossina con cautela.
- La cardioversione elettrica ha un rischio significativo di complicanze e le recidive di FA sono frequenti.
- Escludere i trombi prima della cardioversione elettrica.
- I dati sull'ablazione sono scarsi e controversi.

Aritmie ventricolari

- Defibrillatore impiantabile per la prevenzione secondaria, mentre di solito non è raccomandato nella prevenzione primaria.
- Defibrillatore impiantabile trans-venoso da preferire a quello sottocutaneo.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Scompenso cardiaco

- Controllo dei liquidi.
- Diuretici.
- Sospendere i β -bloccanti.
- Evitare ACE-inibitori e sartani.
- Il dispositivo di assistenza ventricolare sinistro non è adatto per la maggior parte dei pazienti.
- Trapianto di cuore per casi selezionati.

BIBLIOGRAFIA

1. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* [2021, 42: 1554-68](#).