

**INSTANT  
BOOK**



# **Amiloidosi Cardiaca**

**Malattia rara sotto i riflettori  
della ricerca**

# Introduzione

L'amiloidosi è una malattia causata dalla deposizione extracellulare di fibrille insolubili (larghe circa 7,5-10 nm) di amiloide legata a un ripiegamento (misfolding) errato di alcune proteine. La deposizione di amiloide può verificarsi in più organi (p. es., cuore, fegato, reni, pelle, occhi, polmoni, sistema nervoso) dando luogo a una varietà di manifestazioni cliniche. (Sharma GK, 2020)

L'amiloidosi cardiaca è una malattia considerata rara, caratterizzata da una cardiomiopatia progressiva e infiltrativa dovuta al deposito di fibrille amiloidi anomali nello spazio interstiziale tra i miociti cardiaci. Nel tempo, questa infiltrazione porta a una progressiva ipertrofia ventricolare con un quadro di cardiomiopatia restrittiva. Questa condizione fisiopatologica determina, in assenza di trattamento, la morte prematura a causa di una grave insufficienza cardiaca congestizia (CHF) e di aritmie letali.

L'amiloidosi cardiaca può insorgere come parte di una malattia sistemica o come fenomeno localizzato. Le forme più comuni di amiloidosi cardiaca sono due e prendono il nome dalla proteina amiloidogena coinvolta: l'amiloidosi cardiaca da transtiretina (ATTR-CM) e l'amiloidosi cardiaca da catene leggere di immunoglobuline (AL-CM). (Sharma GK, 2020)

Il sospetto clinico e la diagnosi dell'amiloidosi cardiaca in una fase precoce della malattia sono fondamentali ai fini dell'avvio di trattamenti che possono impattare positivamente sulla sopravvivenza e sul mantenimento della funzione degli organi e della qualità della vita. (Kittelson M et al 2023)

In questo contesto, non giocano a favore l'aspecificità della sintomatologia e il frequente coinvolgimento multisistemico, caratteristiche che complicano il riconoscimento tempestivo della malattia.

Tuttavia, grazie all'avanzamento delle tecniche diagnostiche, alla disponibilità di terapie innovative e alla segnalazione alla comunità scientifica di riferimento dell'importanza di alcune manifestazioni cliniche – definite “red flags” – fortemente indicative di amiloidosi cardiaca, si registra oggi.

una maggiore awareness della patologia, specialmente in ambito cardiologico, che ha portato a un miglioramento del sospetto diagnostico precoce e quindi a un aumento del numero di diagnosi e di trattamenti. (Brito D et al, 2023)

In questo instant book vengono descritte le caratteristiche delle due forme principali di amiloidosi cardiaca, con una particolare attenzione alla amiloidosi cardiaca da transtiretina.

# Sommario

**04**

**Amiloidosi cardiaca:  
definizione e tipologie**

---

**09**

**Epidemiologia**

---

**15**

**Patogenesi e fisiopatologia**

---

**22**

**Diagnosi**

---

**33**

**Elementi per una diagnosi precoce**

---

**37**

**Diagnosi differenziale**

---

**39**

**Trattamenti**

---

**41**

**Gestione multidisciplinare:  
le figure sanitarie coinvolte**

---

**44**

**La prospettiva dei pazienti**

---

**47**

**Conclusioni**

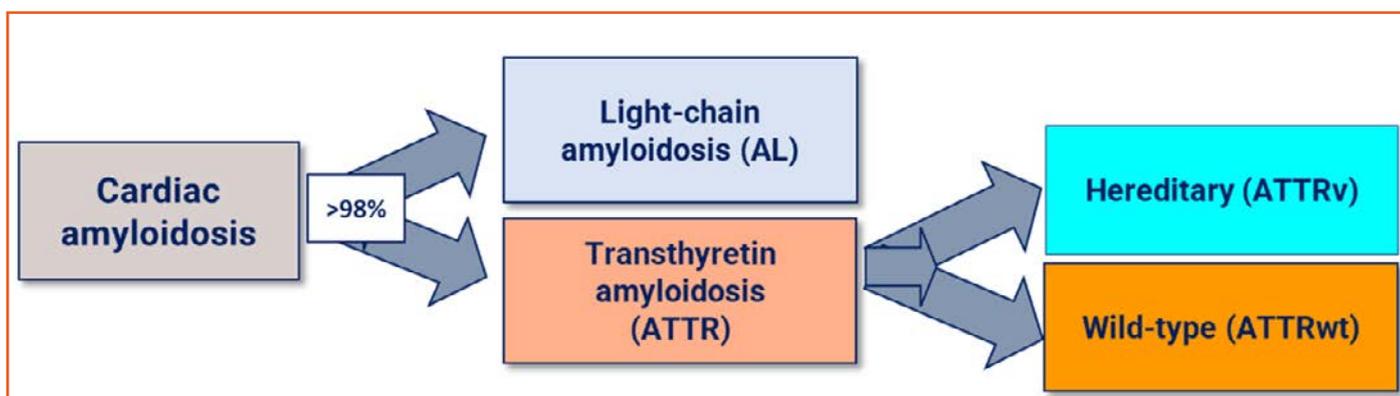
---



# **Amiloidosi cardiaca: definizione e tipologie**

L'amiloidosi cardiaca è una cardiomiopatia indotta dalla deposizione di fibre di amiloide tra i miocardiociti, che, nel decorso naturale della malattia, esita progressivamente in un quadro di severa insufficienza cardiaca congestizia con prognosi sfavorevole ed exitus nel giro di pochi anni dalla diagnosi, in assenza di trattamento.

Esistono 37 tipi di proteine precursori dell'amiloide, tuttavia solo poche si accumulano nel miocardio e, tra queste, le forme più comuni di amiloidosi cardiaca sono rappresentate dall'amiloidosi cardiaca da catene leggere di immunoglobuline (AL-CM) e dall'amiloidosi cardiaca da transtiretina (ATTR-CM) differenziata in due sottotipologie, quella genetica o ereditaria (ATTRv) legata a varianti (mutazioni o delezioni) del gene che codifica per la TTR e quella senza alterazioni genetiche, indicata come wildtype (ATTRwt), nota anche come amiloidosi da TTR senile o età-correlata. (**Figura 1**) [Stelmach-Goldys A. et al, 2022; Brito D et al, 2023]



**Figura 1.** Forme dell'amiloidosi cardiaca [modificato da Brito D et al, 2023].

## Amiloidosi cardiaca da transtiretina (ATTR-CM)

Nella ATTR-CM la fibrilla amiloide (A) si genera dalla transtiretina (TTR), una proteina tetrameric, sintetizzata principalmente nel fegato, nel plesso corioideo e dalle cellule epiteliali pigmentate della retina, implicata nel trasporto dell'ormone tiroideo e del retinolo/vitamina A.

In particolari condizioni, solo parzialmente caratterizzate, la TTR può diventare instabile, ripiegarsi strutturalmente in maniera errata e depositarsi sotto forma di fibrille amiloidi insolubili nello spazio extracellulare tra i miocardiociti, ma anche in altri organi e apparati, come il sistema nervoso centrale, l'apparato digerente e muscoloscheletrico, potendo così risultare una malattia multisistemica [Brito D et al, 2023]

Il misfolding e l'aggregazione della TTR sembrano aumentare con l'invecchiamento (attraverso meccanismi non ancora com-

pletamente caratterizzati), poiché serie autoptiche di pazienti di età superiore a 80 anni indicano che il 25% ospitava depositi di amiloide di TTR (ma non tutti a un livello tale da manifestarsi clinicamente).

Questa condizione è associata a grave morbilità e mortalità, con un tempo di sopravvivenza mediano in assenza di trattamento di 2,5-3,5 anni dopo l'insorgenza dei sintomi e con un impatto significativo sulla qualità della vita. (Adams D et al, 2024)

L'ATTR si differenzia in due forme:

- la forma genetica o ereditaria (ATTRv), legata a varianti (mutazioni o delezioni) del gene che codifica per la TTR
- la forma senza alterazioni genetiche, indicata come wildtype (ATTRwt), nota anche come amiloidosi da TTR senile o età-correlata.

## ATTR genetica (ATTRv)

L'ATTRv è una malattia autosomica dominante, il che significa che esiste un rischio del 50% di un nuovo nato di ereditare la variante patogena. I membri della famiglia senza sintomi possono comunque sviluppare l'amiloidosi ATTRv più avanti nella vita. (Brito D et al, 2023)

Sono state identificate oltre 140 diverse mutazioni del gene TTR, ma solo alcune sono associate alla maggior parte dei casi di amiloidosi ATTRv.

I test genetici effettuati nei fratelli o nei figli di pazienti consentono oggi di individuare già in giovane età i soggetti portatori dell'anomalia genetica patogena pur in assenza di una sintomatologia.

La penetranza clinica delle diverse mutazioni differisce notevolmente tra le diverse varianti, con un range compreso tra il 10% e il 90%, il che rappresenta un fattore di grande importanza nella valutazione dei portatori asintomatici di una variante patogena.

L'ATTRv ha un'età di esordio variabile dalla seconda alla nona decade di vita anche se la malattia tipicamente tende a insorgere intorno alla stessa età in una data famiglia (nello stesso "decennio a rischio", cioè il periodo di  $\pm 10$  anni intorno alla media familiare), per quanto esistano svariate eccezioni.

L'amiloidosi ATTRv può interessare diversi organi e apparati, tuttavia i fenotipi clinici più comuni sono rappresentati dalla polineuropatia amiloidosica familiare (ATTRv-PN) e dalla cardiomiopatia amiloidosica familiare (ATTRv-CM).

E' stata documentata una relazione genotipo-fenotipo secondo cui la presenza di alcune varianti geniche si associa a fenotipi

predominanti: ad esempio, la variante Val122Ile è presente prevalentemente nei quadri di cardiomiopatia, mentre la variante Val30Met, che rappresenta la mutazione più frequente del gene TTR, si riscontra principalmente nei quadri di neuropatia periferica. Tuttavia, i due fenotipi possono sovrapporsi e altre varianti individuate (ad esempio, Ile88Leu, Leu131Met, Thr60Ala) sono state associate a un fenotipo misto di amiloidosi ATTRv.

L'ATTRv-PN colpisce prevalentemente il sistema nervoso periferico e può portare a disfunzioni sensoriali, motorie e autonome. Questa forma può presentarsi con esordio precoce o tardivo e la sopravvivenza media dall'esordio della malattia varia da 6 a 12 anni. I pazienti con Val30Met-ATTRv-PN a esordio tardivo possono presentare manifestazioni cardiologiche e manifestazioni multisistemiche a livello oftalmico, digestivo e renale in associazione con la perdita di peso involontaria.

L'ATTRv-CM è caratterizzata da una progressiva infiltrazione di depositi di amiloide TTR nel tessuto del muscolo cardiaco, che induce un quadro di ipertrofia ventricolare sinistra e cardiomiopatia restrittiva ad evoluzione verso insufficienza cardiaca con frazione di eiezione conservata e disfunzione diastolica, frequentemente associata ad aritmie cardiache (blocco atrioventricolare, fibrillazione atriale).

Una recente meta-analisi ha rilevato che i tassi di mortalità per tutte le cause associati alle varianti Val122Ile e Thr60Ala erano maggiori di quelli riscontrati in pazienti con amiloidosi ATTRwt. Al contrario, i pazienti con varianti Val30Met sembravano avere un decorso più favorevole e una migliore sopravvivenza rispetto ai pazienti con forma wild type o ai pazienti con varianti "cardiache" come Val122Ile. (Brito D et al, 2023)

## **ATTR wildtype (ATTRwt)**

L'amiloidosi ATTRwt, precedentemente nota come amiloidosi sistemica senile, deriva dal ripiegamento errato della proteina TTR naturale. La malattia ha un esordio generalmente intorno ai 60 - 65 anni di età, sebbene la sua prevalenza aumenti in età più avanzata e colpisca prevalentemente i maschi. L'ATTRwt viene sempre più considerata una malattia sottodiagnosticata. (Brito D et al, 2023)

L' ATTRwt colpisce principalmente il cuore determinando comunemente un quadro di cardiomiopatia restrittiva, tuttavia, i pazienti affetti da questa forma di amiloidosi cardiaca possono anche sviluppare complicanze neurologiche inclusa una polineuropatia.

La sopravvivenza media per i pazienti con ATTRwt-CM è di circa cinque anni dalla diagnosi in assenza di trattamento e la malattia è stata associata a casi di morte improvvisa in soggetti anziani. (Brito D et al, 2023)

## **Amiloidosi cardiaca da catene leggere immunoglobuliniche (AL-CM)**

La TTR non è l'unica proteina che può depositarsi come amiloide nel cuore. L'altra forma più comune di amiloidosi cardiaca comprende l'amiloidosi da catene leggere lambda e kappa di immunoglobuline monoclonali (AL-CM). Si tratta di una malattia ematologica rara, con un'incidenza di 10-12 per milione di persone-anno, in cui un clone plasmacellulare si infiltra nel midollo osseo, si moltiplica e produce catene leggere monoclonali (con un rapporto lambda:kappa di 3:1) che si depositano nei tessuti. (Sharma GK, 2020)

La maggior parte dei casi di AL è associata a una gammopatia monoclonale benigna. Solo raramente l'AL si riscontra in pazienti con mieloma multiplo, linfoma o macroglobulinemia. La deposizione di fibrille amiloidi nei tessuti causa la rottura dell'architettura tissutale, induce stress ossidativo con danno citotossico diretto e determina, quindi, disfunzione d'organo. (Sharma 2020 medscape; Stelmach-Gołdys A et al, 2022).

Tra i tessuti colpiti, il cuore è coinvolto in circa il 90% dei casi a interessamento sistemico della amiloidosi da catene leggere (Stelmach-Gołdys et al, 2022).

Per quanto la deposizione di fibrille amiloidi nella AL-CA e nella ATTR-CM possa manifestarsi a livello sistemico, è il coinvolgimento cardiaco che determina la prognosi.



**MEDICAL  
RESEARCH**

**Epidemiologia**

La nostra conoscenza dell'epidemiologia dell'amiloidosi cardiaca (CA) si basa principalmente su studi real-world che utilizzano dati assicurativi, di ricoveri ospedalieri o di registri di pazienti diagnosticati. Questi dati hanno portato a classificare la CA come una malattia rara, vale a dire una condizione che colpisce meno di 5 persone ogni 10.000. (Aimo A et al, 2022).

Tuttavia, grazie alla definizione di alcune caratteristiche clinico-laboratoristico-strumentali fortemente indicative di amiloidosi cardiaca, indicate come "red flags", ai progressi in ambito diagnostico e terapeutico, si sta osservando un aumento del numero di diagnosi poste in questi ultimi anni.

Alcune di queste "red flags" associate alla CA consistono in evidenze cliniche di malattie extracardiache (con frequente coinvolgimento di tendini come la sindrome del tunnel carpale, nervi periferici e reni), di bassi voltaggi QRS all'elettrocardiogramma (ECG) nonostante l'aumento dello spessore della parete del ventricolo sinistro (LV) all'ecocardiogramma, di onde Q all'ECG senza evidenza di un precedente infarto, di una elevata captazione a livello miocardico di traccianti radioattivi in caso di scintigrafie ossee o della rilevazione di proteine immunoglobuliniche monoclonali. Altre condizioni con un forte legame epidemiologico con la CA sono la stenosi aortica (AS) o l'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione conservata (HFpEF).

La diffusione di queste nozioni - ben conosciute nel setting dei centri specialistici di riferimento - anche a livello della specialistica territoriale e della medicina generale si è tradotta in una maggiore attenzione verso questa patologia da parte dei clinici e in un più frequente sospetto diagnostico, una situazione che sta portando a riconsiderare i dati epidemiologici fin qui noti, soprattutto per alcune forme di CA.

In uno studio epidemiologico sui ricoveri ospedalieri per CA condotto tra i beneficiari dell'assistenza Medicare negli Stati Uniti, Lauren Gilstrap e colleghi ricordano, nell'introduzione del paper, che il coinvolgimento cardiaco si verifica in circa il 50% dei pazienti con amiloidosi sistemica da catene leggera (AL) e che l'amiloidosi ATTRwt può essere responsabile di circa il 30% dei casi di insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata (HFpEF) nei pazienti di età >75 anni. (Gilstrap LG et al. *Circ Heart Fail* . 2019 June;12(6): e005407)

Outcome primari dell'analisi di Gilstrap e colleghi erano la prevalenza e l'incidenza di ospedalizzazione per amiloidosi cardiaca ogni 100.000 persone-anno in un periodo di studio di 12 anni.

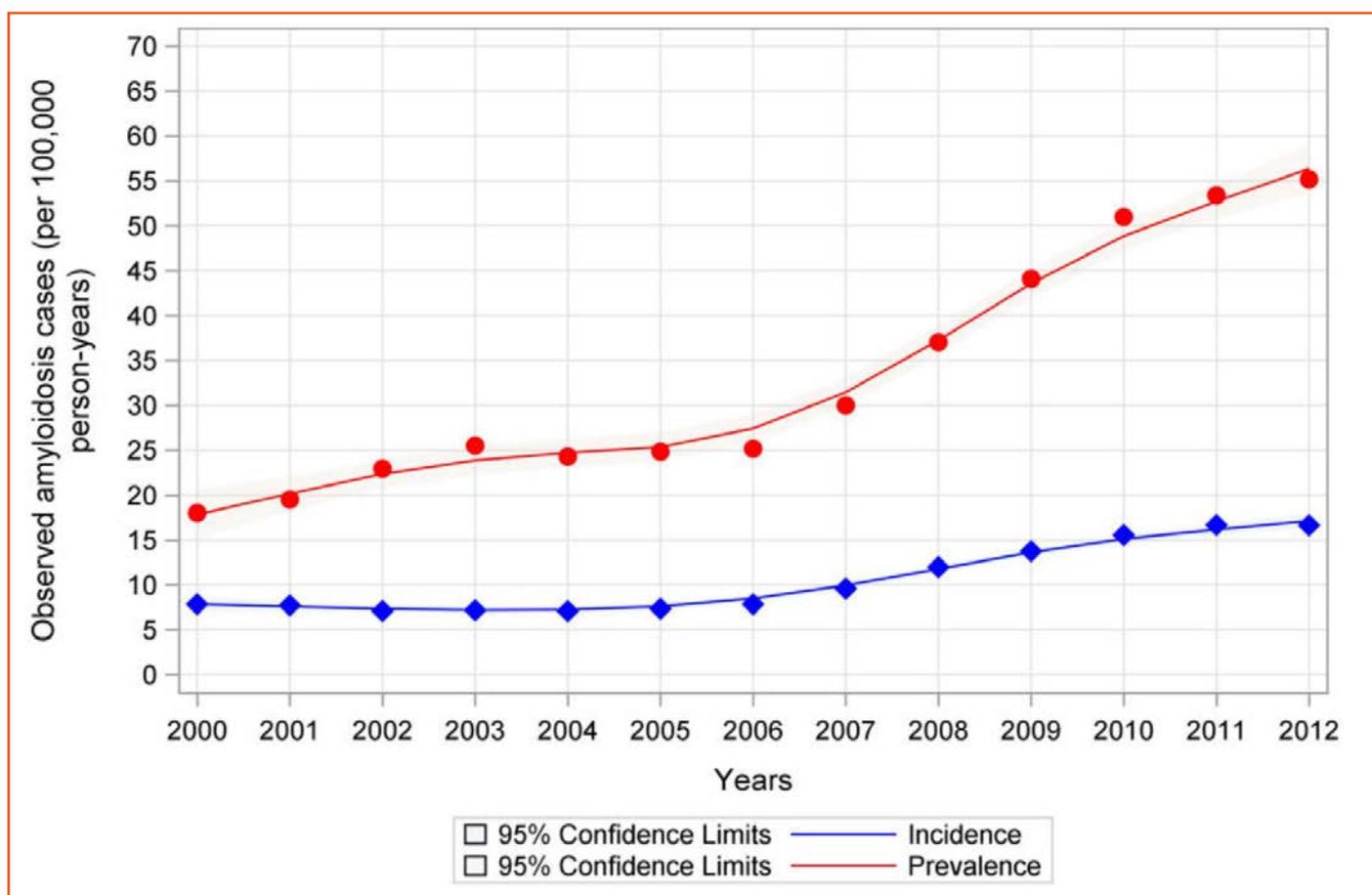
La coorte di prevalenza includeva 121.122 pazienti con amiloidosi cardiaca e la coorte di incidenza includeva 38.254 pazienti con amiloidosi cardiaca di nuova diagnosi. La prevalenza di CA è aumentata da 18,0 pazienti (IC al 95%: 17,5-18,5) per 100.000 persone-anno nel 2000 a 55,2 pazienti (IC al 95%: 54,3-56,0) per

100.000 persone-anno nel 2012 ( $p < 0,01$ ) e l'incidenza di amiloidosi cardiaca è aumentata da 8 pazienti (IC al 95%: 7,5–8,2) nel 2000 a 16,6 pazienti (IC al 95%: 16,2–17,1) per 100.000 persone-anno nel 2012 ( $p < 0,001$ ) (**figura 2**).

La prevalenza di CA era più alta tra gli uomini (70 per 100.000 persone-anno) rispetto alle donne (44 per 100.000 persone-anno). L'incidenza era simile tra gli uomini (18 per 100.000 persone-anno) e le donne (15 per 100.000 persone-anno).

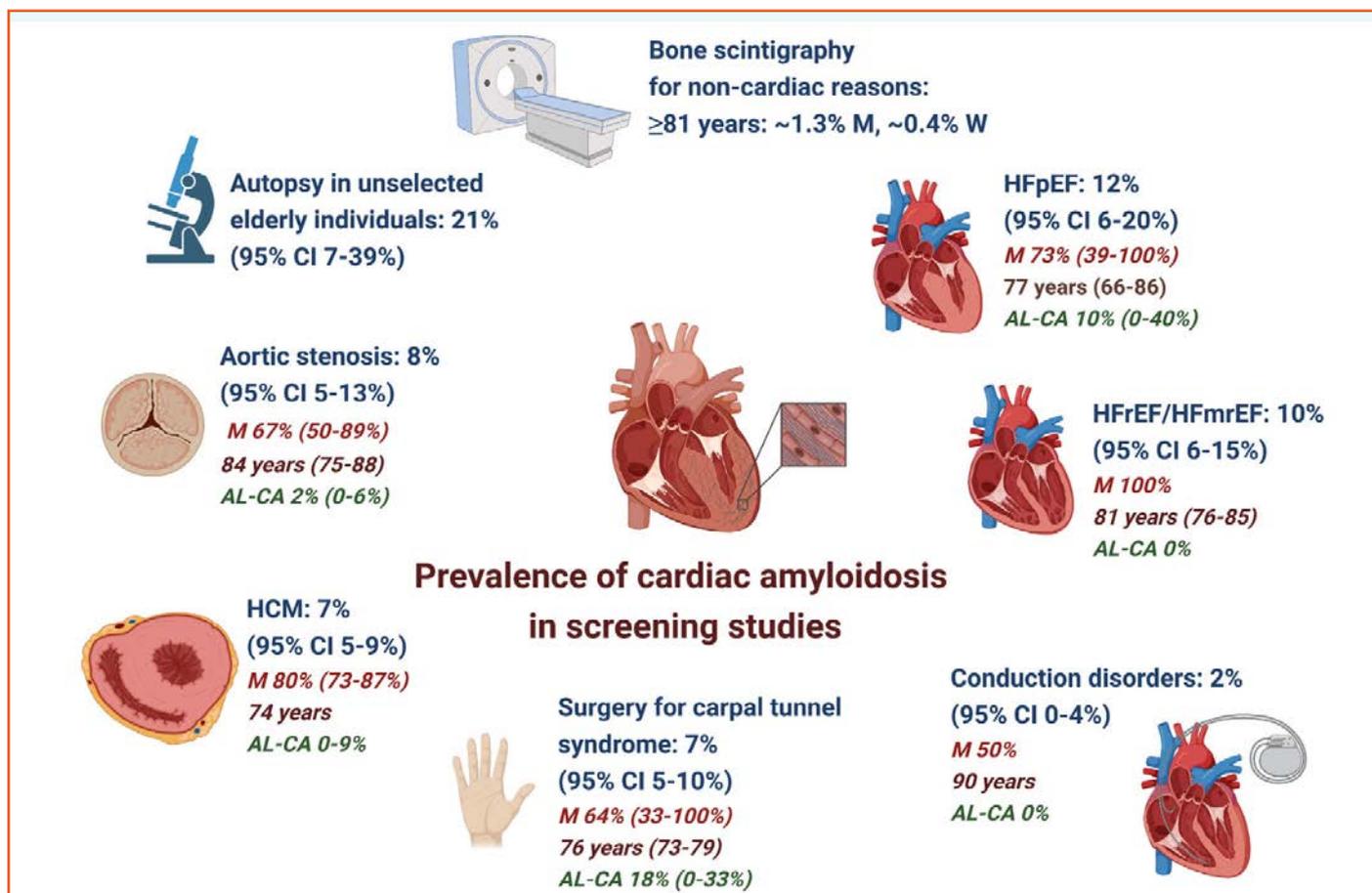
Gli autori sottolineano come tra i pazienti di età  $\geq 65$  anni ricoverati in ospedale per amiloidosi cardiaca, il 50% fosse rappresentato da donne e l'8% fosse stato ricoverato in ospedale almeno una volta per scompenso cardiaco (HF) nell'anno precedente.

I tassi di incidenza e prevalenza dell'amiloidosi cardiaca tra i pazienti ospedalizzati risultano quindi in aumento, in particolare tra gli uomini, di età  $\geq 75$  anni. Secondo Gilstrap e colleghi per aumentare le diagnosi precoci e le possibilità di essere idonei a nuove terapie, l'amiloidosi cardiaca dovrebbe essere presa in considerazione durante la valutazione iniziale dell'insufficienza cardiaca nei pazienti di età  $\geq 65$  anni.



**Figura 2.** Tendenze di incidenza e prevalenza di ospedalizzazione per amiloidosi cardiaca negli USA, 2000-2012. Questa figura mostra i crescenti tassi di prevalenza e incidenza di ospedalizzazione per 100.000 persone per anno per amiloidosi cardiaca tra il 2000 e il 2012. Il tasso di aumento più notevole può essere osservato dopo il 2006-2007. La linea rossa rappresenta la prevalenza annuale di ospedalizzazione e la linea blu rappresenta l'incidenza annuale di ospedalizzazione. (Modificato da Gilstrap L et al, 2019).

Una recente review sistematica con meta-analisi condotta da Alberto Aimò e colleghi ha preso in considerazione 31 studi di screening sulla CA focalizzandosi sulla sua prevalenza e distribuzione per sesso ed età in diversi setting clinici (**figura 3**).



**Figura 3.** Prevalenza dell'amiloidosi cardiaca (CA) in contesti diversi. Ad eccezione di due contesti specifici (scintigrafia ossea per motivi non cardiaci e autopsia in soggetti anziani non selezionati), vengono riportati la media e l'intervallo di confidenza (CI) al 95% o l'intervallo di prevalenza di CA tra gli studi (blu), la percentuale di maschi su tutti i pazienti con CA (media e intervallo; rosso), l'età media/mediana dei pazienti con CA (marrone) e la percentuale di pazienti con CA a catena leggera amiloide (AL) su tutti i pazienti con CA (verde). HCM, cardiomiopatia ipertrofica; HFmrEF, Insufficienza cardiaca con FE leggermente ridotta; HFpEF, Insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata; HFrEF, Insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta M, uomini W, donne.

## Tipi di insufficienza cardiaca

Insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta (HFrEF): diagnosi clinica di HF e frazione di eiezione ventricolare sinistra (FE)  $\leq 40\%$ .

Insufficienza cardiaca con FE leggermente ridotta: diagnosi clinica di HF e FE ventricolare sinistra 41% - 49%.

Insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata (HFpEF): diagnosi clinica di HF e FE ventricolare sinistra  $\geq 50\%$ .

Come si evince dai dati della **figura 3**, la prevalenza della CA oscilla, a seconda del setting considerato, da circa l'1% a circa il 21%, con una predominanza nel genere maschile e nei soggetti di età avanzata.

Gli autori sottolineano come la prevalenza della CA aumenti con l'età e, se ricercata attivamente, risulti relativamente comune in diversi contesti clinici (HFpEF, HFmrEF/HFrEF, disturbi della conduzione che richiedono l'impianto di pacemaker, intervento chirurgico per sindrome del tunnel carpale, fenotipo HCM o AS grave che richiede la sostituzione della valvola).

Inoltre, per quanto sia più frequente negli uomini, la CA va considerata anche nelle donne.

Gertz e Dispenzieri, in una review sistematica in cui sono stati inclusi 81 articoli su 1769 studi individuati, hanno valutato l'epidemiologia dell'AM-LC e della ATTR-CM.

Gli autori hanno stimato un'incidenza di amiloidosi da catene leggere di circa 12 casi per milione di persone all'anno e una prevalenza di 30.000-45.000 casi negli Stati Uniti e nell'Unione Europea. Per quanto riguarda l'ATTR, l'incidenza stimata della forma ereditaria (ATTRv) è di 0,3 casi all'anno per milione di persone, con una stima di prevalenza di 5,2 casi per milione di persone, mentre per l'ATTRwt la prevalenza stimata è di 155-191 casi per milione di persone. (Gertz MA, Dispenzieri A. 2020).

## La situazione italiana

Relativamente all'Italia, Laura De Michieli, Dipartimento di Scienze Cardiache, Toraciche e Vascolari e di Sanità Pubblica, Università di Padova, e colleghi hanno valutato i tassi di ospedalizzazione per amiloidosi cardiaca (AH) nella regione Veneto (De Michieli L et al, 2024). Nell'intervallo di tempo 2015-2020, il tasso di incidenza di AH è stato di 23,5 casi per milione (IC al 95%: 21,8- 25,3), colpendo principalmente pazienti >65 anni (76,2%) e maschi (63,5%), con un trend in progressivo aumento (percentuale di aumento annuo 17%, IC al 95%: 12 - 22). La prevalenza di AH a 10 anni nel 2020 è stata di 124,5 casi per milione (IC al 95%: 114,9 - 134,8). Nel 2020, i casi prevalenti di CA ricoverati annualmente in ospedale erano circa il 70% di tutti i casi (159/228), principalmente pazienti >65 anni e maschi.

Inoltre, tra i pazienti sottoposti a più interventi chirurgici per sindrome del tunnel carpale (CTS), un codice ICD-9 successivo per cardiomiopatia o scompenso cardiaco (HF) era presente in 913 casi dopo una mediana di 3,9 anni (min 4 giorni, max 10,8 anni) ed era più frequente negli uomini che nelle donne (463/6.526; 7,1% contro 450/11.406; 3,9%).

Secondo gli autori, i risultati di questo studio sono interessanti per più motivi:

1. i ricoveri ospedalieri per amiloidosi sistemica stanno aumentando nel tempo, in particolare nei pazienti più anziani (>65 anni) e negli uomini;
2. vi sono prove empiriche che i ricoveri ospedalieri per amiloidosi sistemica e coesistente cardiomiopatia, HF o aritmie, coerenti con CA, stanno aumentando, ancora una volta principalmente nei pazienti più anziani (>65 anni) di sesso maschile;
3. l'associazione tra CTS e cardiomiopatia o scompenso cardiaco è un elemento utile per selezionare i pazienti potenzialmente affetti da CA che potrebbero trarre beneficio da una valutazione diagnostica, da un trattamento e da un follow-up dedicati.

Per quanto riguarda l'ATTR, Francesco Cappelli, Centro Regionale Toscano per l'Amiloidosi, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze e colleghi, tramite analisi del registro regionale sulle malattie rare, hanno stimato i dati di prevalenza e incidenza delle due forme di amiloidosi da transtiretina nella regione Toscana [Cappelli F et al, 2023].

Al 30 novembre 2022, la prevalenza di ATTRwt in Toscana è risultata pari a 90,3 casi per 1.000.000 di persone e la prevalenza di ATTRv pari a 9,5 casi per 1.000.000 di persone, mentre l'incidenza annuale variava rispettivamente da 14,4 a 26,7 per 1.000.000 di persone e da 0,8 a 2,7 per 1.000.000 di persone. Il genere maschile è predominante in entrambe le forme. Tutti i pazienti, tranne uno, hanno mostrato evidenza di cardiomiopatia.

In merito alla epidemiologia dei fenotipi della ATTR, è utile rifarsi ai dati del registro THAOS (The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey), istituito nel 2007 [NCT00628745], che è il più grande registro globale sui pazienti con amiloidosi ATTR diagnosticata, progettato per valutare la sopravvivenza complessiva dei pazienti, comprendere meglio le relazioni genotipo-fenotipo e la storia naturale dell'amiloidosi ATTR e valutare gli effetti dei trattamenti disponibili sulla progressione della malattia.

L'aggiornamento più recente fornisce una panoramica globale di 14 anni e include i dati di 3.779 pazienti sintomatici e 1.830 portatori asintomatici di mutazioni patogene del gene TTR provenienti da 84 siti di studio in 23 paesi.

Tra i pazienti sintomatici all'arruolamento, il 40,7% presentava un fenotipo prevalentemente cardiaco, il 40,1% aveva un fenotipo prevalentemente neurologico e il 16,6% è stato identificato come fenotipo misto. [Brito D et al, 2023].



# Fisiopatologia

La deposizione di fibrille amiloidi provoca lesioni cellulari, danni ai tessuti e infine disfunzione d'organo. Sebbene il tipo di CA non possa essere distinto in base ai modelli di deposizione, sembra che vi sia una predominanza di depositi diffusi, pericellulari, endocardici e arteriosi o arteriolari nell'amiloidosi AL e depositi nodulari nell'amiloidosi TTR.

Sia nell'amiloidosi AL che ATTR, grandi depositi di amiloide nello spazio extracellulare del miocardio portano alla perdita della normale architettura e funzione dei tessuti, ispessimento progressivo della parete biventricolare e rigidità senza dilatazione ventricolare compensatoria, che porta a una miopatia restrittiva e bassa gittata cardiaca. A causa della deposizione di fibrille amiloidi (da catene leggere o da TTR) il miocardio appare ispessito e ipertrofico nelle immagini cardiache.

La compromissione della compliance ventricolare causa determina in una fase precoce disfunzione diastolica isolata con normale funzione sistolica. (**figura 4**).

Negli stadi avanzati, la disfunzione miocardica può causare una disfunzione sistolica globalmente ridotta. La disfunzione diastolica determina un aumento della pressione telediastolica ventricolare sinistra e della pressione atriale sinistra. Le pressioni atriali sinistre persistentemente aumentate e la dilatazione atriale sinistra aumentano la probabilità di sviluppare aritmie atriali in questi pazienti. L'infiltrazione miocardica spesso colpisce anche il sistema di conduzione elettrica. Sono state segnalate aritmie ventricolari nella ATTR-CM ma sono significativamente meno comuni della amiloidosi cardiaca da catene leggere. (Jain A, Zahra F, 2024)

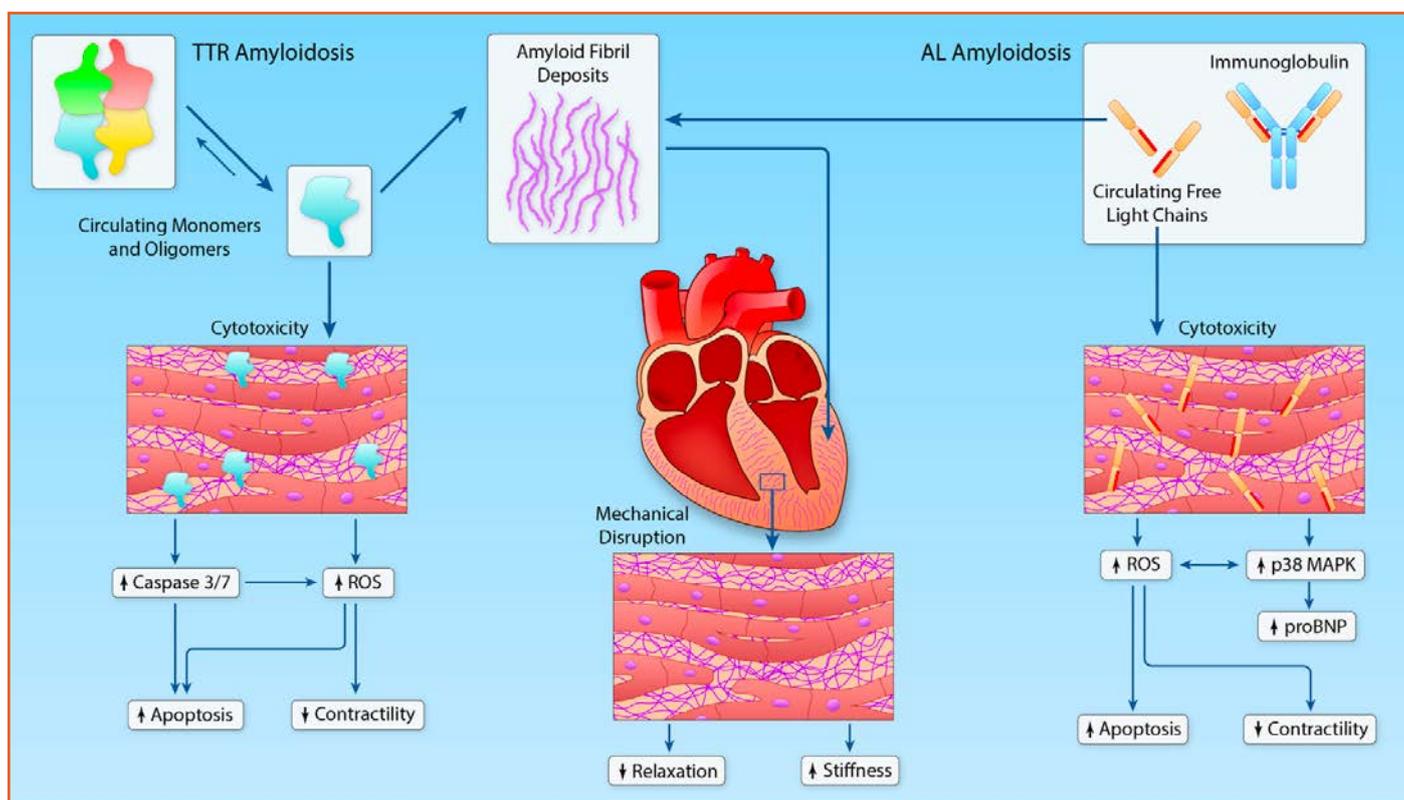
L'alterazione meccanica del tessuto parenchimale normale da parte di depositi amiloidi non è, tuttavia, sufficiente a spiegare completamente la disfunzione d'organo associata sia ad AL che ad ATTR-CA. Oltre a disturbi meccanici dovuti al deposito di fibrille amiloidi, i piccoli monomeri solubili e gli oligomeri sono estremamente tossici e si ritiene che svolgano un ruolo importante nella tossicità cellulare e tissutale. L'effetto tossico diretto delle catene leggere circolanti nell'amiloidosi AL è stato postulato per spiegare le discrepanze tra il carico di fibrille amiloidi miocardiche, la disfunzione cardiaca e la traiettoria della malattia più aggressiva nei soggetti con AL rispetto ad ATTR-CA. (Griffin JM et al, 2021).

Una frequenza inferiore di aritmie ventricolari nella ATTR-CM potrebbe essere spiegata dall'effetto cardiotossico diretto della proteina a catena leggera (Jain A, Zahra, 2024)

Le catene leggere prefibrillari cardiotropiche alterano lo stato ossidoriduttivo cellulare nei cardiomiociti, caratterizzato da un aumento delle specie reattive dell'ossigeno intracellulare, che porta a un aumento dello stress ossidativo e dell'apoptosi.

Lo stress ossidativo imposto dalle catene leggere determina una compromissione diretta della contrattilità e del rilassamento dei cardiomiociti con alterazioni associate nel metabolismo del calcio intracellulare. L'attivazione della p38 MAPK (proteina chinasi attivata da mitogeni) è uno dei meccanismi molecolari responsabili della cardiotoxicità aumentando lo stress ossidativo e l'apoptosi. Questo percorso media anche la trascrizione del peptide natriuretico cerebrale (BNP), supportando l'associazione tra gli effetti della catena leggera cardiotossica con la segnalazione MAPK indotta e livelli elevati di BNP (figura 4).

Nell'amiloidosi da TTR, un crescente corpo di evidenze suggerisce che la disfunzione tissutale precede la deposizione di fibrille di TTR, suggerendo anche che le proteine prefibrillari circolanti causano tossicità. In vitro, i monomeri di TTR e gli intermedi oligomeric inferiori a 100 kDa, ma non i grandi aggregati o le fibrille amiloidi, inducono citotossicità attraverso interazioni con proteine di membrana e colesterolo. I meccanismi apoptotici vengono attivati attraverso la scissione della caspasi 3/7 e la formazione di superossido. (Griffin JM et al, 2021).



**Figura 4.** Meccanismi di disfunzione miocardica nell'amiloidosi cardiaca da transtiretina [TTR] e catene leggere delle immunoglobuline [AL]. Sia nell'AL che nell'ATTR-CM, la deposizione extracellulare di fibrille amiloidi causa la rottura meccanica della normale architettura tissutale, portando a un rilassamento compromesso e a una maggiore rigidità ventricolare. Nell'AL-CA, le catene leggere libere circolanti causano citotossicità aumentando lo stress ossidativo e l'attivazione del pathway di segnalazione p38 MAPK (proteina chinasi attivata da mitogeni). L'attivazione del pathway p38 MAPK porta anche al rilascio di BNP (Brain Natriuretic Peptide). Nell'ATTR-CM, è stato anche proposto che i monomeri e gli oligomeri TTR circolanti causino citotossicità diretta. ROS indica specie reattive dell'ossigeno. (modificato da Griffin JM et al, 2021)

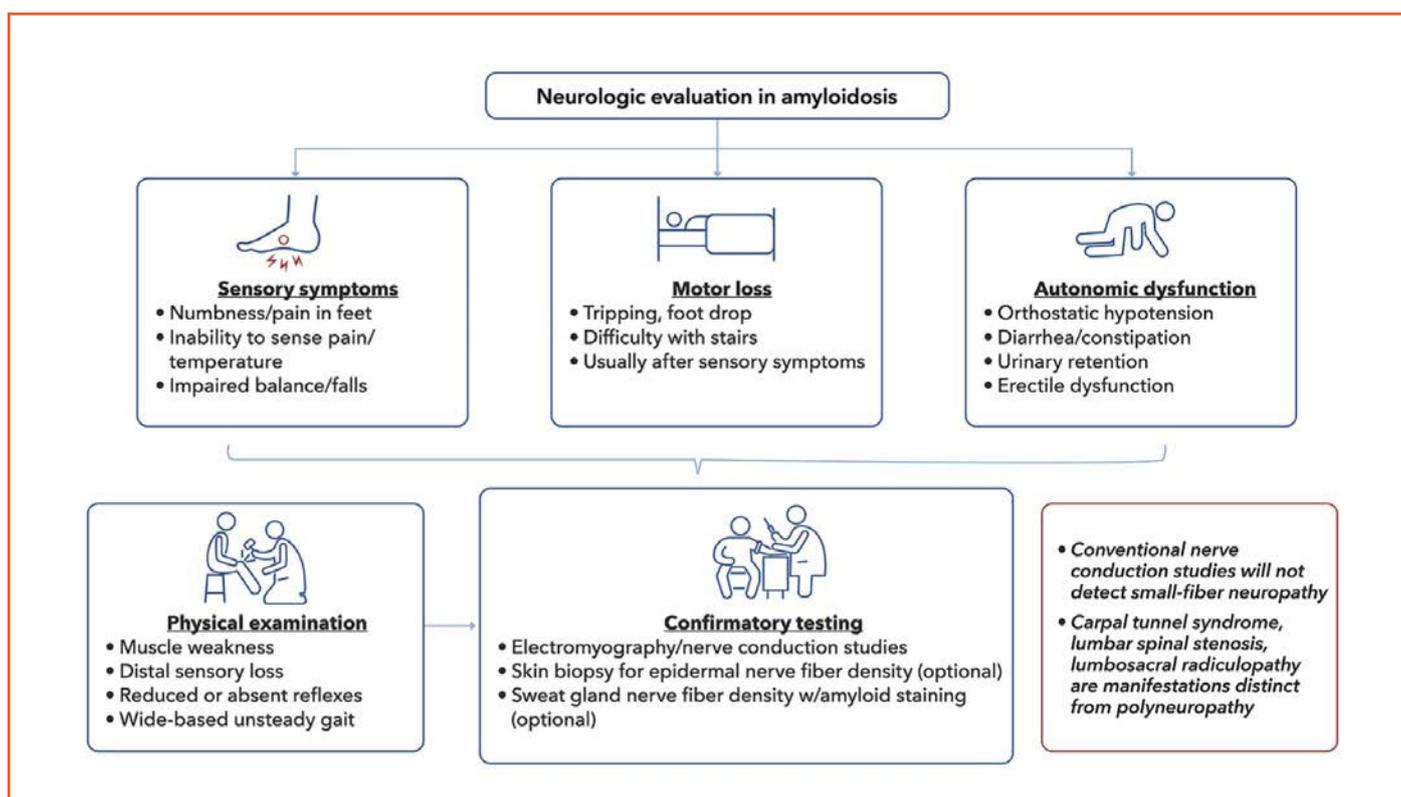
# Coinvolgimento extra-cardiaco

## Sistema nervoso

I pazienti con amiloidosi AL o ATTRv possono sviluppare polineuropatia. La polineuropatia è osservata nel 17%-35% dei pazienti con amiloidosi AL e, nella ATTRv, la presenza di neuropatia periferica varia a seconda della variante. (**figura 5**)

La neuropatia amiloide è spesso inizialmente una neuropatia delle piccole fibre, che causa perdita di sensibilità e dolore alle dita dei piedi e ai piedi. È rapidamente progressiva (15-20 volte più rapida della neuropatia diabetica), con caratteristiche inusuali in quanto la disfunzione autonoma è spesso una manifestazione iniziale o precoce della polineuropatia.

Se non trattata, la neuropatia progredisce in neuropatia delle grandi fibre con crescente debolezza, disfunzione dell'andatura e infine perdita della deambulazione. La neuropatia associata ad ATTRwt è solitamente più lieve e la disfunzione autonoma meno evidente rispetto ad ATTRv. (Kittelson M et al, 2023).



**Figura 5.** Manifestazioni e valutazione della polineuropatia da amiloidosi [modificato da Kittelson M et al, 2023].

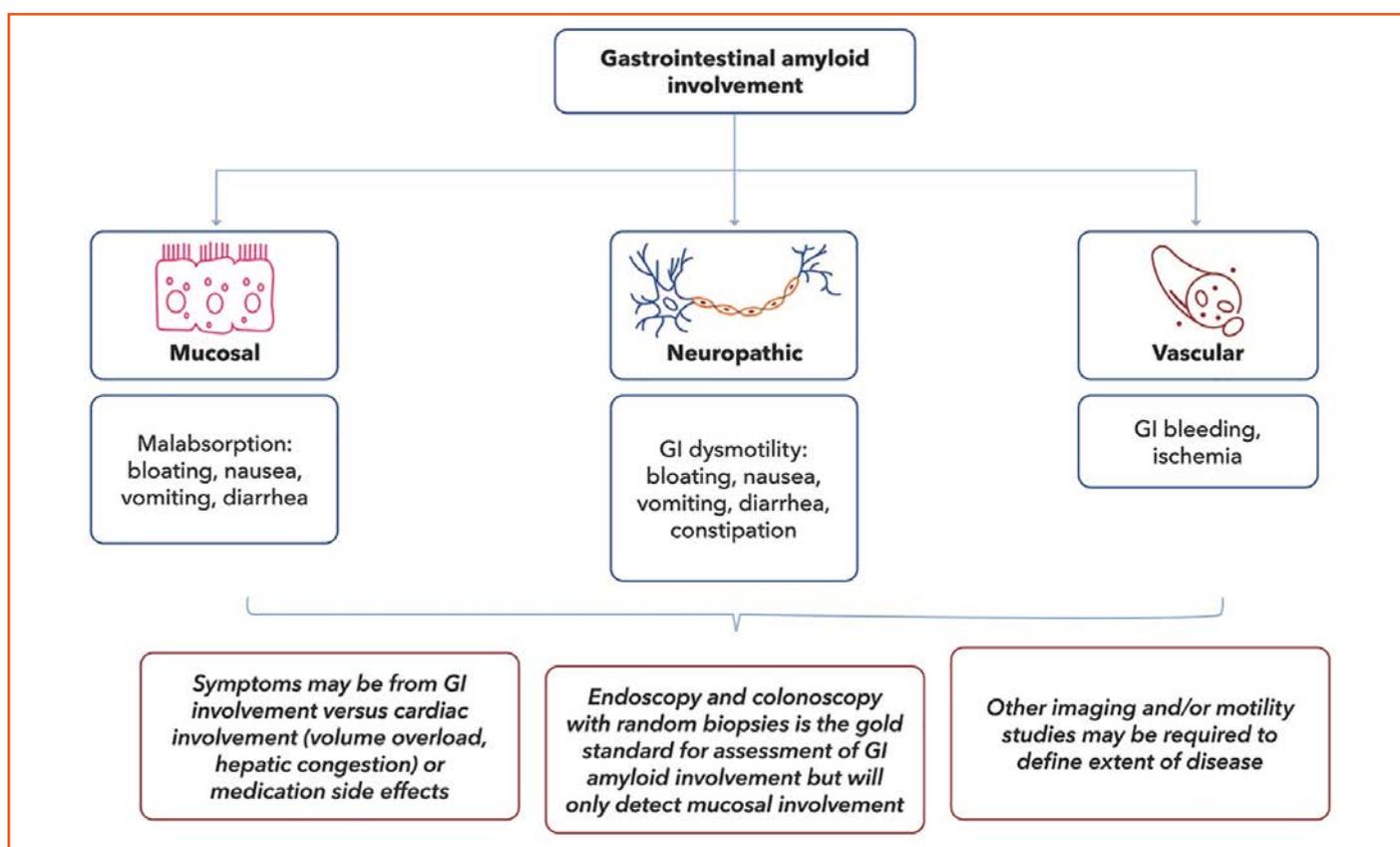
## Apparato gastrointestinale

L'amiloidosi può influenzare la funzione gastrointestinale GI attraverso molteplici potenziali meccanismi. L'interessamento della mucosa può portare a malassorbimento o enteropatia con perdita di proteine, il coinvolgimento del sistema nervoso può determinare dismotilità GI e il coinvolgimento vascolare può indurre ischemia e sanguinamento. La presenza di fibrille ami-

loidi nel tratto GI può favorire un *overgrowth* batterico nell'intestino tenue.

Anche senza deposizione mucosa diretta, l'amiloidosi può causare gravi sintomi GI attraverso poli-neuropatia che coinvolge il sistema nervoso enterico con conseguente disautonomia. I sintomi GI più comuni segnalati di amiloidosi includono sazietà precoce, perdita di peso, dolore addominale, nausea, stitichezza e diarrea. **[figura 6]**

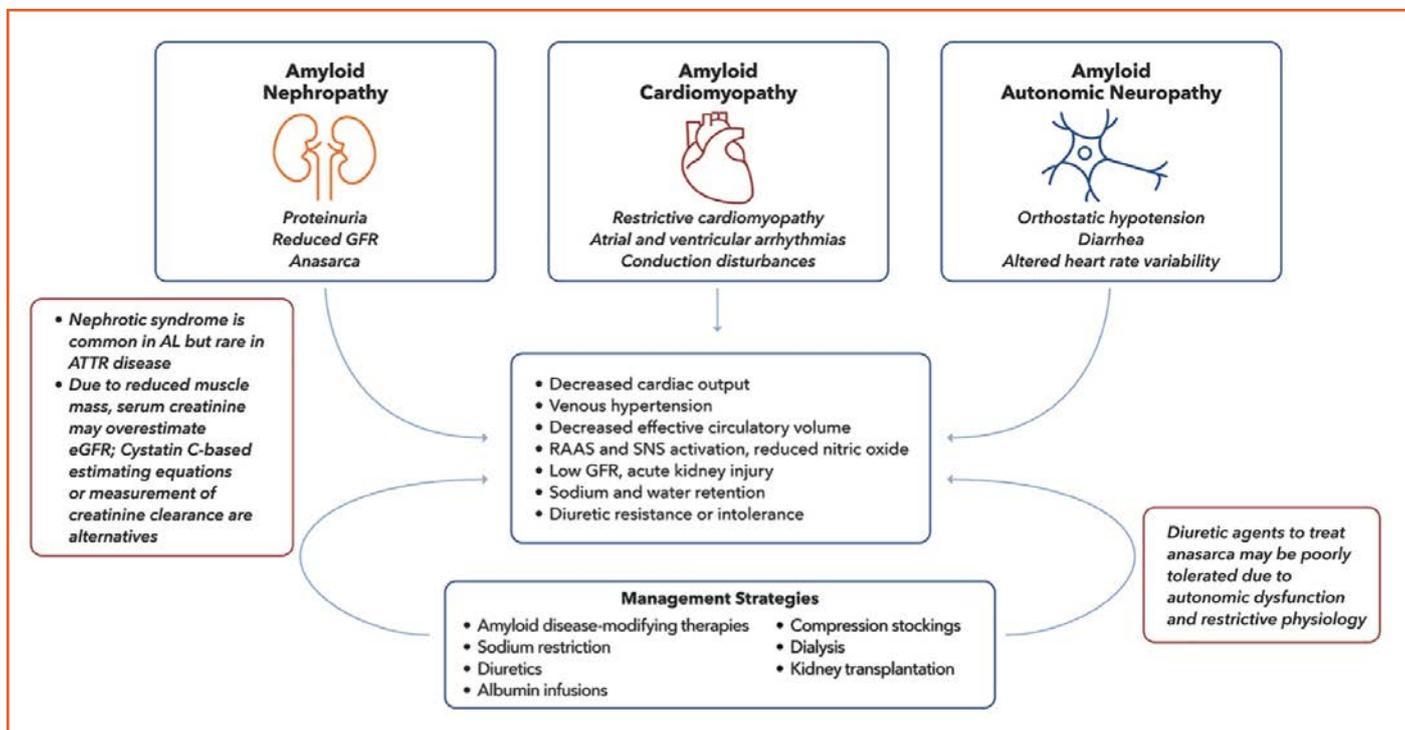
Sintomi GI sono stati riportati fino al 60% dei pazienti con amiloidosi da catene leggere e analogamente, in un'analisi di THAOS (Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey), il 63% dei pazienti con amiloidosi ATTRv ha riportato sintomi GI al momento dell'arruolamento, più comunemente perdita di peso involontaria e sazietà precoce. (Kittelson M et al, 2023).



**Figura 6.** Valutazione e manifestazioni del coinvolgimento gastrointestinale nell'amiloidosi [modificato da Kittelson M et al, 2023].

## Coinvolgimento renale

Nell'amiloidosi AL, il rene è uno dei siti più comuni di deposito di amiloide, con coinvolgimento in circa il 70% dei pazienti. Il coinvolgimento renale nell'amiloidosi AL è solitamente caratterizzato da sindrome nefrosica e progressiva perdita della funzionalità renale. La sindrome nefrosica può essere grave, con proteinuria di alto grado, marcata ipoalbuminemia e anasarca. In una piccola percentuale di pazienti, il deposito di amiloide è limitato al compartimento interstiziale renale e/o alla vascolarizzazione. Questi individui hanno in genere una funzionalità renale ridotta ma una proteinuria minima. **[figura 7].**



**Figura 7.** Interazione dei fattori che influenzano la funzione renale nell'amiloidosi cardiaca [modificato da Kittelson M et al, 2023].

Sebbene il coinvolgimento renale diretto nell'amiloidosi ATTR sia stato dimostrato con diverse mutazioni TTR, tra cui Val30Met, Val30Ala, Phe33Cys, Gly47Glu e Val142Ile, nonché con ATTRwt, il coinvolgimento è solitamente subclinico. Nella stragrande maggioranza dei pazienti con amiloidosi ATTR, la malattia renale associata è dovuta alla sindrome cardiorenale, che si verifica frequentemente anche nell'AL-CM [Kittelson M et al, 2023].

## Coinvolgimento ematologico

L'amiloidosi AL è un disturbo da ripiegamento errato delle proteine associato a un disturbo linfoproliferativo delle plasmacellule o delle cellule B. Le catene leggere delle immunoglobuline ripiegate in modo errato formano depositi in vari organi, provocando una rottura architetturale o una citotossicità diretta e causando disfunzione, insufficienza e necrosi dell'organo colpito.

L'amiloidosi AL è più comunemente causata da pochi cloni di cellule B indolenti (plasmacellule del midollo osseo) che producono un isotipo lambda della catena leggera delle immunoglobuline nel 75-80% dei casi e un isotipo kappa nei casi rimanenti. Il mieloma multiplo, neoplasia ematologica a cellule B, è simile all'amiloidosi AL in quanto legato anch'esso un'espansione clonale, ma il carico di plasmacellule nel mieloma multiplo è generalmente più elevato e la deposizione di amiloide è una caratteristica clinica rara. Detto questo, circa il 10-15% dei pazienti con mieloma multiplo presenta anche amiloidosi AL e il 10% dei casi di amiloidosi AL è associato a mieloma multiplo. Questa associazione è importante da riconoscere perché le terapie anti-plasmacellule utilizzate per trattare l'amiloidosi AL derivano da trattamenti per il mieloma multiplo. [Kittelson M et al, 2023].

### **Organi più colpiti da amiloidosi AL e ATTR**

I meccanismi che stanno alla base del tropismo d'organo, la deposizione di fibrille amiloidi in organi specifici e non in altri, sono poco compresi. Il cuore e i reni sono i due organi più frequentemente colpiti nell'amiloidosi AL sistemica, rispettivamente da CM restrittiva e proteinuria. Tuttavia, l'amiloidosi AL coinvolge anche i tessuti molli, il fegato e il tratto gastrointestinale, il sistema nervoso autonomo e periferico e anche i linfonodi.

I sistemi e gli organi che sono interessati sia dall'amiloidosi AL che da quella ATTR includono il cuore, il tratto gastrointestinale e il sistema nervoso.

In circa il 10%-40% dei pazienti con ATTR-CM si riscontra una discrasia delle plasmacellule con presenza di una catena leggera monoclonale nel siero o nelle urine, senza evidenza di amiloidosi AL o mieloma multiplo.

Un riscontro anormale di proteine monoclonali può essere un segno di gammopatia monoclonale concomitante di significato incerto (MGUS), amiloidosi AL o mieloma multiplo. Infatti, la prevalenza di MGUS aumenta con l'età, colpendo circa il 5% dei pazienti di età superiore ai 70 anni; pertanto, è possibile che i pazienti più anziani, compresi quelli con ATTR-CM, possano anche avere MGUS concomitante. (Kittelson M et al, 2023).

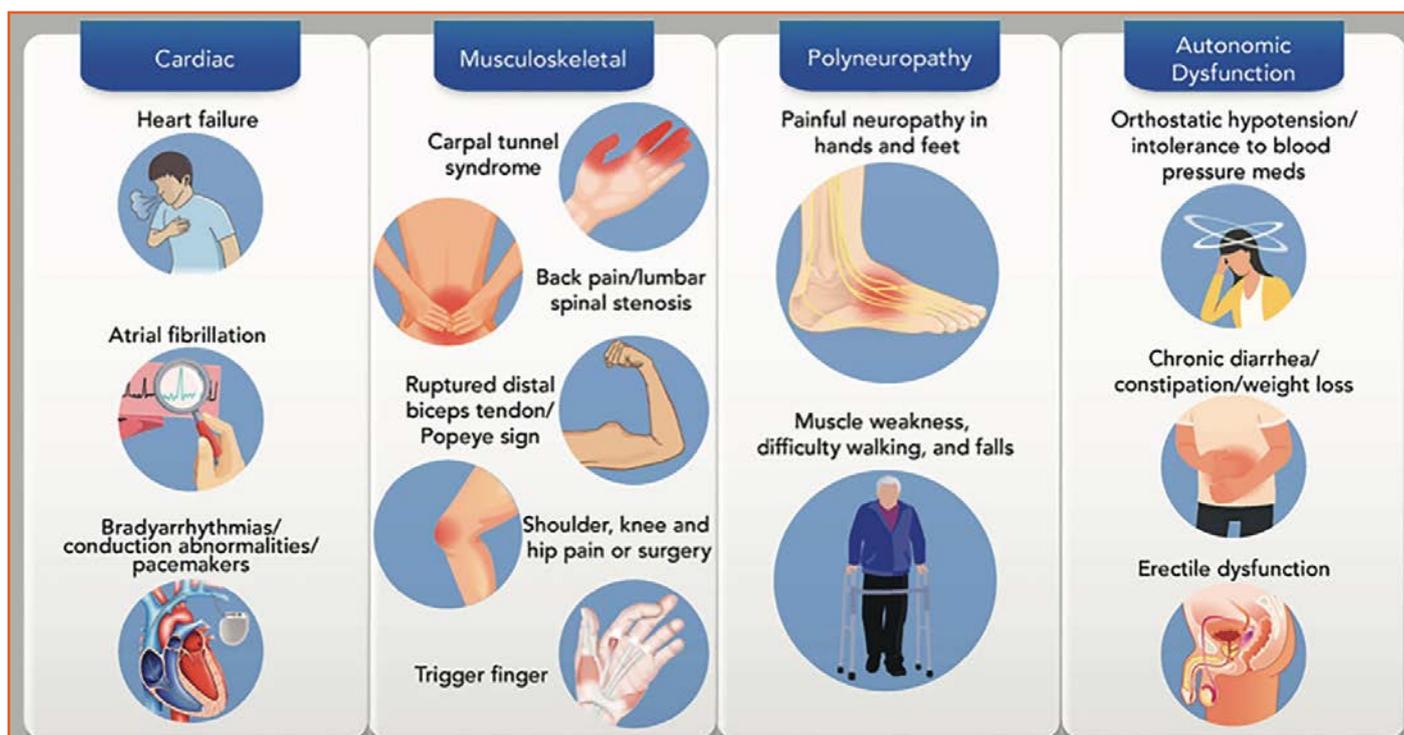


**Diagnosi**

La diagnosi di amiloidosi cardiaca e la determinazione della tipologia si basa sulla clinica, su esami non invasivi di laboratorio e strumentali e su esami invasivi rappresentati dalla biopsia.

## Manifestazioni cliniche

La diagnosi di amiloidosi cardiaca richiede che il medico sia consapevole delle caratteristiche cliniche (o “red flags”) che sono associate al fenotipo di amiloidosi cardiaca, nonché degli strumenti diagnostici che aiutano a identificare la malattia. (figura 8).



**Figura 8.** “Red flag”s per il sospetto di amiloidosi cardiaca [modificato da Kittelson M et al, 2023].

La diagnosi di amiloidosi cardiaca richiede un alto indice di sospetto perché la presenza della malattia non può essere stabilita solo sulla base di test di routine. Sono richiesti test di laboratorio e di imaging specifici che non possono essere ordinati senza un indice di sospetto appropriato.

Una volta sospettata l'amiloidosi cardiaca, l'obiettivo è ottenere una diagnosi precoce e rapida poiché l'inizio precoce della terapia può prevenire ulteriori depositi di amiloide e ulteriori danni agli organi terminali.

Gli indizi clinici/segnali d'allarme dell'amiloidosi cardiaca possono essere suddivisi in caratteristiche cardiache (ad esempio, aumento dello spessore della parete ventricolare sinistra in assenza di ipertensione o valvulopatia cardiaca, sintomi di scompenso cardiaco, disfunzione diastolica, fibrillazione atriale [FA], malattia del sistema di conduzione, biomarcatori cardiaci elevati) e manifestazioni extracardiache (ad esempio, storia di sindrome del tunnel carpale, stenosi spinale, protesizzazione

dell'anca o del ginocchio, precedente intervento chirurgico alla spalla, proteinuria o neuropatia periferica/autonoma). (**tabella 1**) [Kittelso M et al, 2023].

Cardiac Manifestations	Extracardiac Manifestations
<b>Clinical</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Fatigue</li> <li>■ Heart failure symptoms</li> <li>■ Family history of heart failure</li> </ul> <b>Electrical</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Conduction system disease/pacemaker</li> <li>■ Atrial fibrillation</li> <li>■ Pseudoinfarct pattern</li> <li>■ Discordant QRS voltage for degree of increased left ventricular wall thickness on imaging</li> </ul> <b>Imaging</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Increased left ventricular wall thickness</li> <li>■ Grade 2 or worse diastolic function</li> <li>■ Abnormal longitudinal strain with apical sparing</li> <li>■ Diffuse subendocardial or transmural late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance imaging with increased extracellular volume fraction</li> </ul> <b>Laboratories</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Persistent low-level troponin elevation</li> <li>■ Elevated B-type natriuretic peptide or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide</li> </ul>	<b>Musculoskeletal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Bilateral carpal tunnel syndrome</li> <li>■ Lumbar/cervical spinal stenosis</li> <li>■ Spontaneous biceps tendon rupture</li> <li>■ Hip or knee replacement</li> </ul> <b>Neurologic</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Peripheral neuropathy</li> <li>■ Family history of neuropathy</li> <li>■ Autonomic dysfunction</li> <li>■ Intolerance to vasodilating antihypertensive medications</li> <li>■ Orthostatic hypotension</li> <li>■ Gastroparesis</li> <li>■ Urinary incontinence</li> <li>■ Erectile dysfunction</li> </ul> <b>Renal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Nephrotic syndrome</li> </ul>

**Tabella 1.** Manifestazioni cardiache ed extracardiache indicative di amiloidosi cardiaca (modificato da Kittelson M et al, 2023).

Le manifestazioni cardiache da sole non sono sufficienti a distinguere in modo conclusivo l'amiloidosi AL dall'amiloidosi ATTR perché vi è una notevole sovrapposizione di caratteristiche cliniche, di imaging ed elettrocardiografiche. Vi sono alcune manifestazioni extracardiache patognomoniche dell'amiloidosi AL, tra cui macroglossia/ingrossamento della ghiandola sottomandibolare dovuto al coinvolgimento dei tessuti molli e porpora periorbitale da fragilità capillare e deficit acquisito del fattore X con coagulopatia.

Al contrario, le manifestazioni muscoloscheletriche come la rottura spontanea del tendine del bicipite e la stenosi spinale sono tipiche dell'amiloidosi ATTR [Kittelso M et al, 2023]

## Presentazione clinica

I sintomi si verificano a causa di cardiomiopatia infiltrativa e disfunzione diastolica. Circa la metà dei pazienti con coinvolgimento cardiaco presenta insufficienza cardiaca destra.

I pazienti possono presentare i seguenti segni e sintomi:

- Affaticamento e debolezza (sintomi più comuni)
- Dispnea da sforzo, ortopnea, dispnea parossistica notturna
- Edema alle gambe
- Vertigini
- Presincope/sincope
- Ipotensione posturale
- Facilità di formazione di lividi
- Angina
- Versamento pleurico, edema polmonare (raro)
- Morte cardiaca improvvisa
- Versamento pericardico, tamponamento cardiaco (raro)
- Arresto cardiaco

- Ictus ischemico (nel 30% dei casi, cardioembolico nel restante 70%)
- Polineuropatia dolorosa (10-20% dei casi)
- Sindrome del tunnel carpale (20%)
- Infiltrazione amiloide polmonare, ipertensione polmonare e cuore polmonare
- Qualità della voce anomala

## Test non invasivi

### Esami di laboratorio

L'algoritmo diagnostico dell'amiloidosi cardiaca dovrebbe sempre iniziare con la ricerca di proteine monoclonali nel sangue per valutare la presenza di un disturbo delle plasmacellule a supporto della diagnosi di AL-CM.

L'amiloidosi AL può essere sostanzialmente esclusa eseguendo uno screening proteico monoclonale comprendente 3 test di laboratorio: test per le catene leggere libere nel siero (sFLC), elettroforesi con immunofissazione delle proteine sieriche (SIFE) ed elettroforesi con immunofissazione delle proteine urinarie (UIFE). Il test sFLC misura la proporzione relativa delle catene leggere kappa e lambda (con monoclonalità desunta da un rapporto anomalo tra catene immunoglobuliniche kappa e lambda), mentre SIFE/UIFE valuta la presenza di una proteina monoclonale. Se SIFE/UIFE non identifica alcuna proteina monoclonale e il rapporto sFLC è nell'intervallo normale, l'amiloidosi AL è stata esclusa con un valore predittivo negativo di circa il 99%. [Kittelson M et al, 2023]

La combinazione di SPIE, UPIE e la quantificazione delle FLC sieriche ha una sensibilità del 99% nell'identificazione del precursore pro-amiloidotico anomalo nell'amiloidosi AL. [Garcia-Pavia P et al, 2021]

L'interpretazione di un riscontro di proteine monoclonali di basso livello o di lievi innalzamenti del rapporto kappa:lambda (rapporto FLC) potrebbe essere difficile. Questi risultati possono essere riscontrati in pazienti con malattia renale cronica (CKD) o con gammopatia monoclonale di significato indeterminato (MGUS).

In circa il 10%-40% dei pazienti con ATTR-CM si riscontra una discrasia delle plasmacellule con presenza di una catena leggera monoclonale nel siero o nelle urine, senza evidenza di amiloidosi AL o mieloma multiplo.

Se viene rilevata una proteina monoclonale mediante immunofissazione e/o un rapporto sFLC anomalo, il percorso diagnostico non invasivo non è più un'opzione e si preferisce la biopsia dell'organo interessato

# Indagini strumentali

## Elettrocardiogramma ed ecocardiogramma

L'elettrocardiogramma (ECG) e l'ecocardiogramma sono strumenti pratici che possono aiutare a porre il sospetto di amiloidosi cardiaca. (Brito D et al, 2023)

### ECG

I pattern ECG possono essere suggestivi di amiloidosi cardiaca, sebbene la sensibilità e la specificità siano basse. Tuttavia, le anomalie ECG possono fungere da “red flags” per la CA in determinati scenari clinici, ad esempio, HF, ipertrofia ventricolare sinistra (LVH) di causa sconosciuta.

L'esistenza di un aumento dello spessore della parete del ventricolo sinistro in presenza di un complesso QRS a basso voltaggio è altamente indicativa di amiloidosi cardiaca e può differenziarla dalla LVH dovuta a ipertensione o cardiomiopatia ipertrofica (HCM).

Tuttavia, solo il 25-40% dei pazienti con ATTR-CM soddisfa i criteri ECG di basso voltaggio e quindi la sua assenza non esclude la diagnosi. Inoltre, il basso voltaggio può riflettere il crescente accumulo di proteina amiloide nel tempo e, in quanto tale, è un riscontro relativamente tardivo di ATTR-CM e potrebbe non essere utile per un'identificazione precoce. (Brito D et al, 2023)

Inoltre, difetti di conduzione, come vari gradi di blocco atrio-ventricolare (AV), blocco fascicolare, ritardo di conduzione intraventricolare e blocchi di branca, sono anch'essi riscontri ECG frequentemente osservati e aritmie ventricolari, tra cui tachicardia ventricolare o fibrillazione possono essere una causa di morte improvvisa nei pazienti con ATTR-CM. (Brito D et al, 2023)

### Ecocardiogramma

L'ecocardiogramma è uno strumento diagnostico ampiamente disponibile che spesso fornisce i primi indizi sulla presenza di amiloidosi cardiaca. (Brito D et al, 2023)

Gli indizi diagnostici includono:

- un aumento dello spessore della parete del ventricolo sinistro (in genere  $\geq 1,2$  cm) con un pattern asimmetrico (il più comune) o simmetrico
- un ventricolo sinistro non dilatato
- l'aspetto “granulare scintillante” (granular sparkling) del miocardio
- l'ispessimento delle valvole AV, della parete libera del ventricolo destro e setto interatriale
- l'effusione pericardica
- la disfunzione diastolica
- la diminuzione della velocità sistolica anulare mitralica (s')

- l'ingrandimento biatriale
- la diminuzione della deformazione longitudinale globale (GLS) con relativo risparmio apicale

Il fenomeno di un gradiente di deformazione longitudinale con una relativa conservazione della funzione all'apice, nonché un sostanziale deterioramento nei segmenti medi e basali, è un riscontro frequente e caratteristico nei pazienti con amiloidosi cardiaca. La GLS è una misura della disfunzione miocardica più sensibile rispetto alla frazione di eiezione (Brito D et al, 2023)

La moltitudine di parametri ecocardiografici anomali descritti nell'amiloidosi cardiaca ha portato allo sviluppo di score multiparametrici, di particolare importanza nella malattia precoce, quando i cambiamenti ultrasonografici sono sfumati e meno specifici. (Brito D et al, 2023)

La discordanza tra il voltaggio del QRS all'ECG e lo spessore della parete osservata all'ecocardiogramma è una caratteristica ben nota e indicativa di CA. (Kittelsohn M et al, 2023)

### **Risonanza magnetica cardiaca**

L'imaging con risonanza magnetica cardiaca (CMR) fornisce una caratterizzazione dettagliata del tessuto cardiaco, consentendo la differenziazione dell'amiloidosi cardiaca da altre forme di cardiomiopatia (CM) associate a un aumento dello spessore della parete ventricolare sinistra e a una frazione di eiezione preservata.

L'espansione del volume extracellulare, la cinetica anomala del contrasto al gadolinio e l'enhancement tardivo diffuso del gadolinio sono caratteristiche della CMR caratteristiche dell'amiloidosi cardiaca.

La CMR è molto utile per escludere l'amiloidosi nei casi sospetti; tuttavia, è importante notare che la CMR non è né necessaria né sufficiente per stabilire la diagnosi di amiloidosi cardiaca come test autonomo e non può distinguere tra AL-CM e ATTR-CM.

La CMR è utile anche per stabilire altre diagnosi in presenza di riscontri suggestivi di altre CM infiltrative/infiammatorie o restrittive, tra cui sarcoidosi, emocromatosi o malattia di Fabry, così come CM ipertrofica, miocardite o pericardite costrittiva. (Kittelsohn M et al, 2023)

### **Imaging di medicina nucleare**

#### ***Scintigrafia cardiaca***

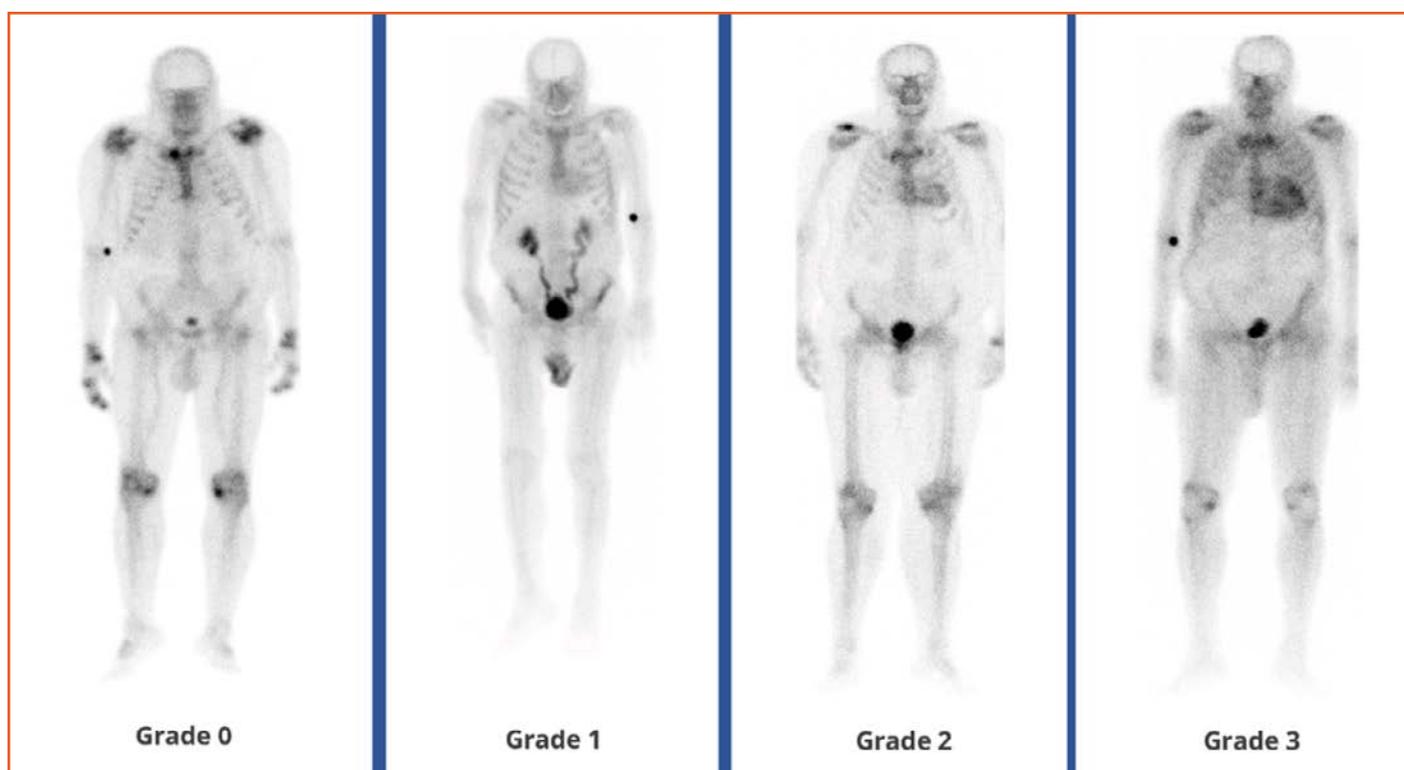
La scintigrafia nucleare cardiaca con radiotraccianti dei tessuti ossei è l'unico metodo di imaging in grado di diagnosticare accuratamente l'ATTR-CM senza la necessità di una biopsia cardiaca invasiva. Questa modalità diventa rilevante quando i test ematici e delle urine per l'amiloidosi AL danno un risultato negativo.

Tre radiofarmaci avidi per il tessuto osseo a base di fosfato marcati con tecnezio 99 ( $Tc^{99m}$ ) sono utili per rilevare l'ATTR cardiaca: tra cui l'idrossimetilendifosfonato (HMDP); il pirofosfato (PYP) e l'acido difosfono-1,2-propanodicarbossilico (DPD). Nel complesso, la loro accuratezza diagnostica sembra equivalente. [Kittelson M et al, 2023]

La quantificazione dell'intensità dell'assorbimento del radio-tracciante da parte del cuore è importante nella diagnosi di ATTR-CM mediante scintigrafia ossea. L'intensità della captazione dei radiotraccianti avidi di tessuto osseo nel cuore può essere interpretata mediante analisi visiva semiquantitativa, classificando l'assorbimento miocardico in relazione all'assorbimento delle coste su immagini di tomografia computerizzata a emissione di fotone singolo (SPECT) planare e quantificando l'assorbimento del radiotracciante mediante il rapporto cuore-torace controlaterale (H/CL).

Perugini et al. hanno classificato l'assorbimento cardiaco dell'amiloide basandosi su un semplice sistema di punteggio visivo dell'immagine planare ritardata (3 ore), in cui:

- un grado pari a 0 significa nessun assorbimento cardiaco,
- un grado pari a 1 significa assorbimento cardiaco lieve (inferiore a quello osseo),
- un grado pari a 2 significa assorbimento cardiaco con intensità simile all'assorbimento delle coste ossee
- un grado pari a 3 significa assorbimento cardiaco sostanziale (con un segnale debole o nullo evidente nell'osso). (**figura 9**)



**Figura 9.** Proiezioni planari anteriori dell'intero corpo eseguite 3 ore dopo l'iniezione di  $Tc^{99m}$ -DPD. Quattro pazienti diversi con diversi Perugini score. [modificato da Brito D et al, 2023]

I criteri diagnostici per la scintigrafia planare positiva includono un punteggio Perugini  $\geq 2$  e/o un rapporto cuore/torace controlaterale (HCL)  $\geq 1,5$  su una scansione dopo 1 ora o  $>1,3$  su una scansione dopo 3 ore.

La SPECT consente una valutazione più accurata dell'assorbimento del tracciante nel miocardio e nel pool sanguigno ed è raccomandata da tutte le società nazionali e internazionali [Brito D et al, 2023]

### *Tomografia a emissione di positroni (PET)*

Le scansioni PET con traccianti specifici per l'amiloide, come  $^{11}\text{C}$ -Pittsburgh composto B (PiB),  $^{18}\text{F}$ -florbetaben e  $^{18}\text{F}$ -florbetapir, permettono di rilevare l'amiloidosi cardiaca. Tuttavia, l'assorbimento dei traccianti si osserva non solo nei tessuti coinvolti nella ATTR, ma anche in quelli interessati dall'amiloidosi AL. L'imaging PET può visualizzare simultaneamente la distribuzione dei depositi di amiloide in altri organi, oltre che nel cuore.

La PET permette di avere un imaging di elevata affidabilità per identificare il tipo di proteina fibrillare amiloide e rappresenta un metodo più efficace da un punto di vista quantitativo per valutare il carico di amiloide e la risposta al trattamento.

È stato dimostrato che i riscontri della PET si correlano a quelli dell'ecocardiografia, della risonanza magnetica cardiaca e della scintigrafia cardiaca, tuttavia le scansioni PET di follow-up non hanno ancora un ruolo definito nella pratica clinica. [Brito D et al, 2023]

## **Esami invasivi**

### **Biopsia tissutale**

Nei pazienti con sospetta amiloidosi AL, la valutazione standard include la biopsia tissutale per dimostrare la presenza di amiloide e, in molti casi, per determinare il tipo di amiloide. Se un paziente ha amiloidosi AL comprovata da biopsia (da una fonte di tessuto extracardiaco) e caratteristiche di imaging coerenti con amiloidosi cardiaca, la biopsia endomiocardica non viene in genere effettuata, sebbene sia stata descritta un'amiloidosi cardiaca AL/ATTR concomitante e quindi, se sospettata, la biopsia cardiaca è appropriata. [Kittelson M et al, 2023]

Nei pazienti con sospetta amiloidosi cardiaca e uno screening proteico monoclonale anomalo, potrebbe essere necessaria una biopsia endomiocardica per formulare la diagnosi.

Una comune insidia diagnostica è rappresentata dalla scelta del sito da biopsiare.

Il prelievo bioptico dell'organo interessato (più comunemente cuore o rene) è più invasivo della biopsia di un sito surrogato, come il cuscinetto adiposo addominale, che, tuttavia, ha una sensibilità variabile: 84% per AL-CM, 45% per ATTRv-CM e 15% per ATTRwt-CM. Inoltre, la sensibilità segnalata riguarda per la malattia multisistemica; la sensibilità sarà probabilmente inferiore nei pazienti in una fase precoce del decorso della malattia. Pertanto, sebbene utile se positiva, una biopsia negativa del cuscinetto adiposo non esclude né AL-CM né ATTR-CM, e la biopsia di un organo interessato è spesso necessaria per stabilire la diagnosi. [Kittelson M et al, 2023]

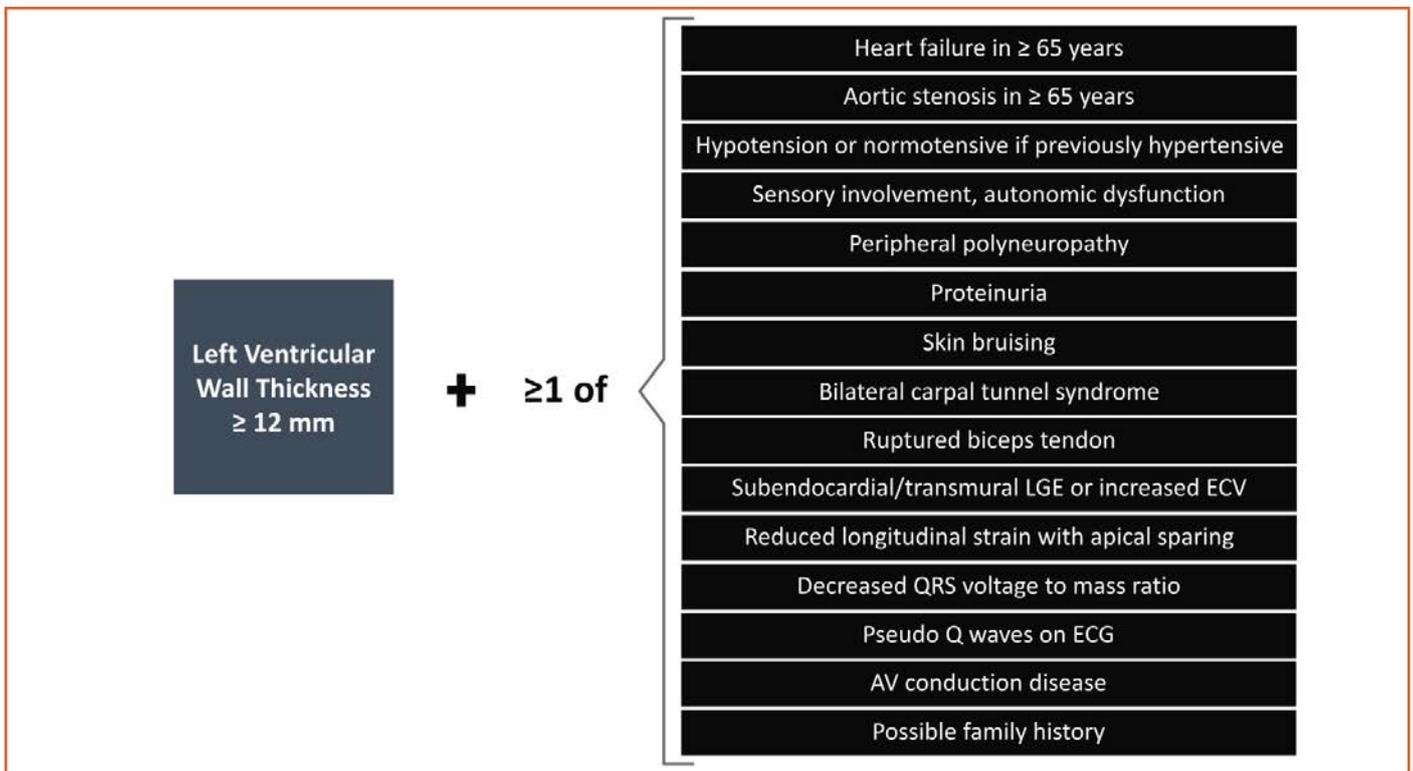
La proteina precursore dell'amiloide può essere identificata sulla biopsia mediante immunoistochimica o immunoelettromicroscopia immunogold in centri esperti, sebbene l'analisi basata sulla spettrometria di massa (cromatografia liquida con spettrometria di massa tandem della biopsia sia il gold standard per la diagnosi dei tessuti, con una sensibilità segnalata dell'88% e una specificità del 96%. [Kittelson M et al, 2023]

## Test genetici

I pazienti con una diagnosi definitiva di ATTR-CM dovrebbero sottoporsi a test genetici (ricerca di mutazioni del gene TTR) per distinguere l'amiloidosi ATTRv da ATTRwt. I test genetici dovrebbero essere eseguiti indipendentemente dall'età, in concomitanza con la consulenza genetica.

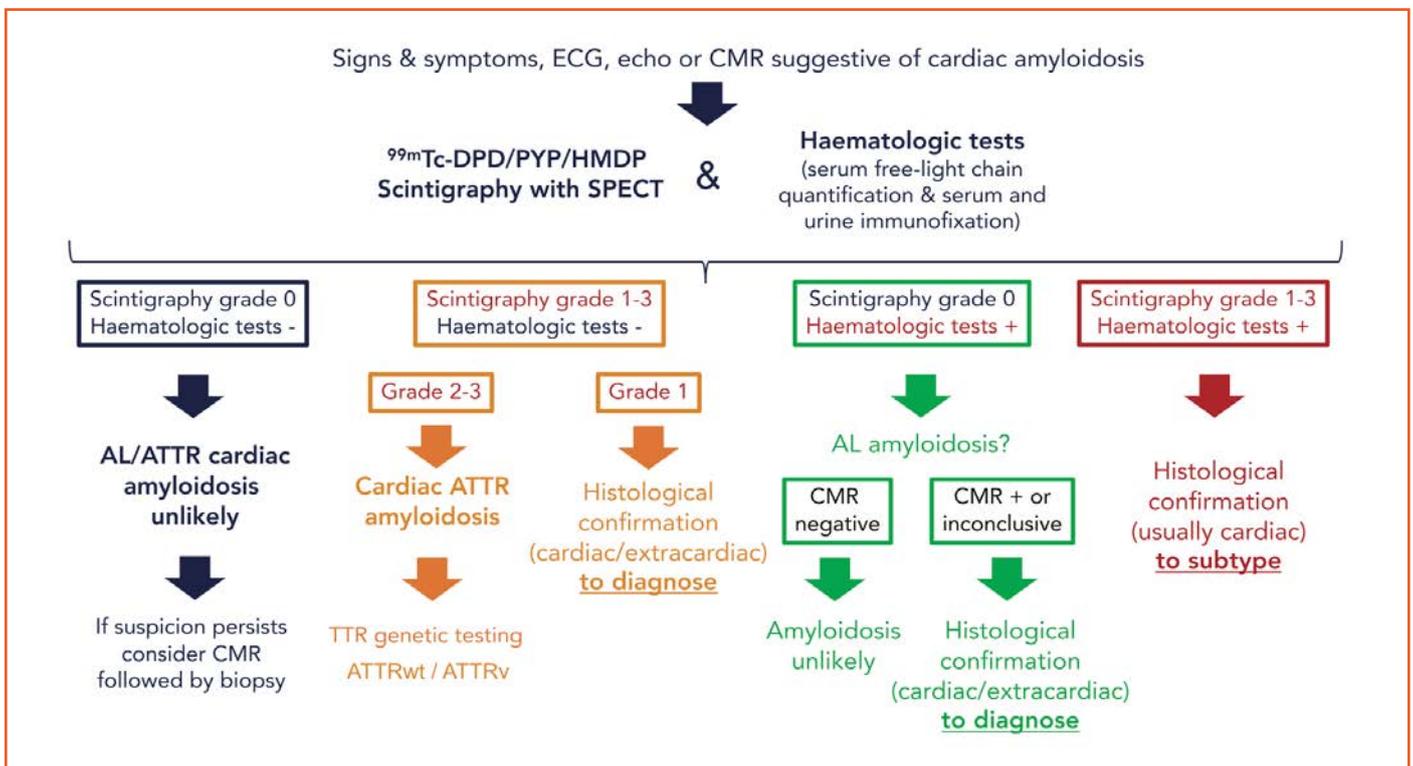
Vale la pena menzionare che, in uno studio recente, il 5% degli individui con ATTR-CM  $\geq 70$  anni aveva ATTRv; tra le donne, la prevalenza era del 10%. Distinguere la malattia genetica da quella wildtype aiuta non solo con i test a cascata dei parenti a rischio, ma può anche determinare la strategia di trattamento.

Lo screening per amiloidosi cardiaca andrebbe effettuato in presenza di un riscontro di un ispessimento della parete ventricolare sinistra e di una o più altre caratteristiche come evidenziato nella **figura 10**.



**Figura 10.** Quando ricercate attivamente una amiloidosi cardiaca (modificata da Garcia-Pavia P et al, 2021).

La Società Europea di Cardiologia ha proposto l'algoritmo mostrato nella **figura 11** come percorso da seguire per la diagnosi di amiloidosi cardiaca da catene leggere e da transtiretina. (Garcia-Pavia P et al, 2021)



**Figura 11.** Algoritmo diagnostico per l'amiloidosi cardiaca. AL, amiloidosi a catena leggera; ATTR, amiloidosi da transtiretina; ATTRv, amiloidosi ereditaria da transtiretina; ATTRwt, amiloidosi da transtiretina di tipo selvaggio; CMR, risonanza magnetica cardiaca; ECG, elettrocardiogramma; SPECT, tomografia computerizzata a emissione di fotone singolo; TTR, transtiretina. [Modificato da Garcia-Pavia P et al, 2021]

## Prognosi

In generale, il coinvolgimento cardiaco è un indicatore di prognosi sfavorevole. Pertanto, qualsiasi anomalia clinica, di laboratorio o di imaging che suggerisca un maggiore coinvolgimento cardiaco sarà indicativa di una prognosi peggiore.

Non è stato raggiunto alcun consenso su un singolo fattore prognostico più importante.

L'amiloidosi ha una prognosi sfavorevole e la sopravvivenza media senza trattamento è di soli 13 mesi. Il coinvolgimento cardiaco ha la prognosi peggiore e provoca la morte entro circa 6 mesi dall'insorgenza dell'insufficienza cardiaca congestizia. (Sharma GK, 2020)

I fattori associati a una prognosi sfavorevole includono quanto segue:

- Insufficienza cardiaca congestizia
- Sincope
- Aritmia complessa
- Grado di ipertrofia ventricolare sinistra (LV) (maggiore grado = prognosi peggiore)
- Bassa frazione di eiezione LV (LVEF)
- Emodinamica restrittiva
- Dilatazione ventricolare destra
- Ipertensione polmonare
- Basso voltaggio all'elettrocardiografia (ECG)
- Alti livelli di peptide natriuretico cerebrale (BNP)
- Alti livelli di troponina
- Cinetica T1 alla risonanza magnetica (RM) con gadolinio (per dimostrare l'entità del coinvolgimento miocardico)

## Complicazioni

- Fibrillazione atriale
- Insufficienza cardiaca congestizia
- Embolia e ictus
- Aritmie ventricolari
- Blocco cardiaco che richiede impianto di pacemaker
- Tamponamento pericardico
- Morte



**Elementi**

**per una diagnosi precoce**

L'amiloidosi cardiaca può essere diagnosticata in fase precoce soprattutto nel contesto di alcuni scenari clinici ad alto rischio cardiaci ed extracardiaci. (Brito D et al, 2023)

## Scenari clinici cardiaci ad alto rischio

### Insufficienza cardiaca

L'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata (HFpEF) è una condizione comune che colpisce fino al 50% dei pazienti con scompenso cardiaco. Tra questi, l'amiloidosi cardiaca (principalmente ATTR) può rappresentare dal 6% al 30% dei casi con una maggiore prevalenza in quelli di età superiore ai 75 anni.

Mentre l'LVH è comunemente osservata nei pazienti con ATTR-CM e HFpEF, in uno studio che includeva pazienti con scompenso cardiaco con frazione di eiezione LV  $\geq 50\%$  e nessuna LVH la prevalenza di ATTR-CM era del 5%, colpendo principalmente uomini di età superiore agli 80 anni. Nei pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ridotta/lievemente ridotta, la prevalenza di ATTR-CM era di circa il 10%. Questi risultati evidenziano l'importanza di considerare lo screening dell'amiloidosi ATTR nei pazienti con scompenso cardiaco senza una causa identificata anche in assenza di LVH e in presenza di qualsiasi valore di LVEF.

### Ipertrofia ventricolare sinistra

Nei pazienti a cui è stata diagnosticata LVH in età avanzata, che inizialmente si pensa abbiano HCM "sarcomerica", è fondamentale ricercare altri "segnali d'allarme" che potrebbero indicare amiloidosi cardiaca. L'amiloidosi cardiaca è una condizione che spesso imita l'HCM, che colpisce l'1% dei pazienti con HCM diagnosticati tra i 40 e i 48 anni e il 26% di quelli con più di 80 anni. È importante notare che i registri dell'HCM sarcomerica spesso includono pazienti con un'età media relativamente alta alla diagnosi. I pazienti più anziani con HCM hanno più comunemente studi genetici negativi nei geni del sarcomero. In una serie di 298 pazienti di età superiore ai 62 anni con LVH inspiegata e una diagnosi iniziale di HCM, il test per una mutazione TTR ha rivelato una prevalenza del 5% di amiloidosi ATTRv. Lo studio non ha valutato la presenza di ATTRwt-CM.

### Stenosi aortica

La coesistenza di amiloidosi cardiaca e stenosi aortica (AS) non è rara negli anziani e ha implicazioni terapeutiche e prognostiche. L'infiltrazione della valvola aortica da parte di amiloide può contribuire all'inizio e alla progressione della AS e negli ultimi anni molti studi hanno

indagato l'associazione tra queste due malattie. La prevalenza di entrambe, insieme, varia dal 6% al 16%, con una prevalenza maggiore nei pazienti maschi più anziani sottoposti a sostituzione della valvola aortica transcateretere (TAVR) per SA grave. La prevalenza è inferiore nelle serie di sostituzione chirurgica della valvola aortica che coinvolgono pazienti di età superiore ai 65 anni.

La diagnosi di amiloidosi cardiaca associata, in particolare ATTRwt-CM, può essere difficile, poiché condivide caratteristiche comuni con la AS come LVH, disfunzione diastolica e HF. Tuttavia, la presenza di un fenotipo di AS grave a basso flusso e basso gradiente con frazione di eiezione leggermente ridotta è una "red flag" per una possibile amiloidosi associata. A causa della prognosi più sfavorevole nei casi di amiloidosi cardiaca combinata e SA, è ragionevole sottoporre a screening i pazienti anziani (>75 anni) che presentano una SA grave.

## **Biomarcatori cardiaci**

Il pro-peptide natriuretico cerebrale N-terminale (NT-proBNP) e la troponina T cardiaca ad alta sensibilità (cTnT-HS) sono importanti biomarcatori diagnostici e prognostici utilizzati per valutare la gravità del coinvolgimento cardiaco nei pazienti con ATTR-CM e sono inclusi nei sistemi di stadiazione.

Livelli aumentati di questi biomarcatori indicano un coinvolgimento cardiaco più grave e una prognosi peggiore.

Livelli di NT-proBNP sproporzionatamente aumentati rispetto al grado di HF sono comunemente osservati in tutte le forme di amiloidosi cardiaca e sono un "segnale di allarme" per la condizione, così come livelli aumentati di cTnT-HS.

## **Scenari clinici extracardiaci ad alto rischio**

Sindrome del tunnel carpale, stenosi spinale o rottura spontanea del tendine del bicipite sono riconosciute come "red flags" per ATTR-CM.

La sindrome del tunnel carpale in particolare, che colpisce principalmente gli individui di età superiore ai 50 anni, ha una prevalenza del 15% al 60% in ATTR-CM e può essere un segno molto precoce della malattia, manifestandosi diversi anni prima che compaiano i sintomi cardiaci. In particolare, alcuni pazienti possono già mostrare segni di coinvolgimento cardiaco quando vengono sottoposti a intervento chirurgico per CTS. Nei pazienti con ATTR-CM, il tasso di incidenza di CTS è simile nelle forme genetiche e sporadiche.

Quando la CTS non occupazionale è bilaterale, con recidiva dei sintomi dopo l'intervento chirurgico ed è presente anche LVH inspiegabile, la prevalenza del coinvolgimento cardiaco di AT-TR-CM è più alta.

La presenza concomitante di stenosi della colonna lombare o rottura spontanea del tendine del bicipite sono ulteriori “campanelli d'allarme” per AT-TR-CM. Per questo motivo è necessario coinvolgere diverse specialità chirurgiche (ortopedia, neurochirurgia, chirurgia plastica) nella diagnosi precoce dell'AT-TR-CM.



# Diagnosi differenziale

Nonostante una maggiore consapevolezza e una diagnosi migliorata, la maggior parte dei pazienti soprattutto con ATTR-CM sperimenta un ritardo significativo di circa sei anni prima di ricevere la diagnosi definitiva. I fattori che contribuiscono a questo ritardo includono la sovrapposizione dei sintomi con altre condizioni, la scarsa consapevolezza della malattia, la percezione che sia rara, la necessità storica di diagnosi invasiva (biopsia) e, fino a poco tempo fa, la mancanza di trattamenti modificatori della malattia

Si osserva un ritardo più lungo nella diagnosi quando non c'è una storia familiare, un fenotipo prevalentemente cardiaco nell'amiloidosi ATTRv rispetto ai pazienti con un fenotipo misto, che vengono diagnosticati prima, e quando c'è una storia di CTS. La diagnosi errata è comune, in particolare nei pazienti con cardiopatia ipertensiva e cardiomiopatia ipertrofica

In merito alla diagnosi differenziale dell'amiloidosi AL, un riscontro anormale di proteine monoclonali può essere un segno di gammopatia monoclonale concomitante di significato incerto (MGUS) o mieloma multiplo. Infatti, la prevalenza di MGUS aumenta con l'età, colpendo circa il 5% dei pazienti di età superiore ai 70 anni; pertanto, è possibile che i pazienti più anziani, compresi quelli con ATTR-CM, possano anche avere MGUS concomitante. (Brito D et al 2023)

**Le diagnosi errate più comuni per ATTRv-PN includono:**

- neuropatia assonale idiopatica
- neuropatia diabetica
- polineuropatia alcolica
- CIDP (polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica)
- neuropatia di Charcot Marie Tooth
- malattia del motoneurone

Modificato da Adams D et al, 2024

**Le diagnosi errate più comuni per ATTRv-CM includono:**

- malattia cardiaca ipertensiva
- cardiomiopatia ipertrofica
- insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata (HFpEF)

Modificato da Adams D et al, 2024



**Trattamenti**

Il trattamento dell'amiloidosi cardiaca coinvolge due aree:

- trattamento e prevenzione delle complicazioni
- arresto o ritardo della deposizione di amiloide mediante un trattamento specifico.

La terapia di supporto dei pazienti con amiloidosi cardiaca comprende diversi aspetti clinici, tra cui il trattamento dell'insufficienza cardiaca, delle aritmie, dei disturbi della conduzione, del tromboembolismo e della presenza concomitante di grave stenosi aortica.

Il trattamento del processo di deposizione di amiloide dovrebbe mirare alla produzione della proteina precursore dell'amiloide o all'assemblaggio delle fibrille amiloidi. (Garcia-Pavia et al, 2021)

## **Amiloidosi da catene leggere**

Il trattamento specifico dell'AL-CM deve essere intrapreso da team multidisciplinari che coinvolgano specialisti in oncoematologia e cardiologia per cui i pazienti devono essere indirizzati a centri specializzati.

I pazienti con amiloidosi AL non solo hanno una emergenza ematologica, ma anche il loro coinvolgimento multiorgano li rende particolarmente fragili e suscettibili alla tossicità del trattamento. Gli approcci terapeutici dipendono dalla valutazione del rischio che è definita in molte circostanze dal grado di coinvolgimento cardiaco e la risposta cardiaca dipende anche dalla risposta ematologica. (Garcia-Pavia et al, 2021)

## **Amiloidosi da transtiretina**

Oggi la ricerca ha permesso di mettere a disposizione dei clinici nuove, efficaci e mirate opzioni terapeutiche per ATTRwt e ATTRv.

Una diagnosi tempestiva è essenziale per consentire il trattamento precoce di manifestazioni neurologiche, cardiache e di altro tipo, poiché la terapia è più efficace nelle fasi iniziali della malattia. Le terapie a disposizione riducono la produzione di TTR mutata e complessiva (silenzianti genetici) o stabilizzano la molecola di TTR circolante (stabilizzatori), impedendone la dissociazione o la scissione in frammenti amiloidogenici. (Garcia-Pavia et al, 2021)



# **Gestione multidisciplinare: le figure sanitarie coinvolte**

L'amiloidosi richiede un approccio multidisciplinare per una diagnosi precoce e una gestione efficace. In caso di sospetto di amiloidosi si raccomanda l'invio dei pazienti a centri specializzati, pur se le opzioni di diagnosi non invasive facilitano la diagnosi precoce anche al di fuori di questi centri.

Nella ATTR, in particolare, la gestione della malattia prevede un intervento coordinato di diverse figure specialistiche. (Brito et al, 2023)

## **Cardiologi**

I cardiologi sono responsabili della diagnosi, del trattamento e del monitoraggio delle anomalie cardiache, come la cardiomiopatia e l'insufficienza cardiaca. Si coordinano con altri specialisti (cardiologi interventisti, elettrofisiologi, chirurghi cardiaci) per interventi avanzati come riparazioni/sostituzioni valvolari, impianto di dispositivi cardiaci o trapianto cardiaco.

## **Neurologi**

I neurologi sono coinvolti nella cura dei pazienti con ATTR-amiloidosi che presentano manifestazioni neurologiche come neuropatia periferica, disfunzione autonoma e altre complicazioni neurologiche. Tutti i pazienti con ATTR-CM devono essere osservati da un neurologo al momento della diagnosi e periodicamente in seguito.

## **Nefrologi**

Questi specialisti sono essenziali nella gestione dei pazienti con ATTR-amiloidosi che sviluppano complicazioni renali, come proteinuria e disfunzione renale. I nefrologi monitorano la funzionalità renale e possono fornire indicazioni sulle terapie di sostituzione renale, tra cui dialisi o trapianto di rene, se necessario.

## **Gastroenterologi**

I gastroenterologi sono coinvolti nella gestione delle manifestazioni gastrointestinali dell'ATTR-amiloidosi che possono includere problemi gastrici, malassorbimento e diarrea.

Questi specialisti forniscono supporto nutrizionale e monitorano la funzionalità epatica. In alcuni casi, il trapianto di fegato può essere un'opzione terapeutica per l'ATTR genetica.

## **Ematologi/oncologi**

Gli ematologi/oncologi sono coinvolti nella gestione dei pazienti con amiloidosi AL. Nel work-up diagnostico dell'ATTR-CM, gli ematologi possono avere un ruolo fondamentale nei casi dubbi.

## Ortopedici

I chirurghi ortopedici o i neurochirurghi possono essere coinvolti nella gestione dei pazienti con ATTR-amiloidosi che sviluppano complicazioni muscoloscheletriche, come la sindrome del tunnel carpale o la stenosi spinale. Valutano e trattano queste condizioni, che possono includere interventi chirurgici per alleviare la compressione dei nervi o correggere le deformità.

## Urologi

L'invio agli urologi può essere necessario in caso di problemi urinari o incontinenza, e gli specialisti in medicina geriatrica e dell'assistenza agli anziani possono essere di aiuto in particolare nel caso di pazienti anziani con molteplici comorbidità, nei quali la valutazione della fragilità può essere decisiva per pianificare atteggiamenti terapeutici.

## Genetisti

I consulenti genetici svolgono un ruolo cruciale nell'amiloidosi ATTR, in particolare per i pazienti con forme ereditarie della malattia. Forniscono test genetici, valutano il rischio di trasmissione della malattia all'interno delle famiglie e offrono consulenza sulle opzioni di pianificazione familiare e sulle potenziali implicazioni della diagnosi genetica.

## Oftalmologi

Un approccio da parte degli oftalmologi è importante per i pazienti con amiloidosi ATTRv

perché gravi problemi oftalmologici, come l'opacità del vitreo e il glaucoma, sono comuni e quasi tutte le manifestazioni delle malattie oftalmologiche sono curabili con un intervento chirurgico o con una terapia topica.

Oltre a queste specialità mediche e chirurgiche, un team di assistenza coordinata comprende altri professionisti sanitari come:

- infermieri
- farmacisti
- fisioterapisti
- nutrizionisti
- psicologi
- terapisti occupazionali
- assistenti sociali

Un team multidisciplinare contribuisce con la propria competenza alla gestione completa dei pazienti affetti da amiloidosi ATTR, con l'obiettivo di migliorare i risultati e di elevare la qualità di vita complessiva di questi pazienti.



# La prospettiva dei pazienti

Le speranze, le paure e le esigenze di chi vive con l'amiloidosi devono essere note e comunicate per consentire interazioni efficaci tra pazienti, medici e altri professionisti sanitari. Le associazioni di pazienti affetti da amiloidosi e i gruppi di supporto per l'amiloidosi svolgono un ruolo fondamentale nel facilitare questa interazione (Brito D et al, 2023).

Le sfide specifiche affrontate dai pazienti e dai medici nelle diverse fasi della malattia possono essere categorizzate in tre differenti contesti:

- fase pre-diagnosi
- fase della diagnosi
- fase del trattamento

## **Fase pre-diagnosi**

Una delle sfide principali è ottenere una diagnosi precoce di amiloidosi. Nonostante i significativi progressi nella comprensione specialmente dell'ATTR-CM, tra cui epidemiologia, diagnosi e trattamento, rimane un numero considerevole di pazienti non diagnosticati che sono stati osservati da diversi specialisti per diversi anni prima di ricevere la diagnosi corretta. Questo ritardo nella diagnosi non solo ostacola il trattamento tempestivo, ma ha anche profondi effetti sulla sfera emozionale dei pazienti.

Per affrontare questi problemi e ottenere una diagnosi precoce, è fondamentale sensibilizzare l'opinione pubblica sull'ATTR-CM. Ciò comporta l'educazione di medici di base, cardiologi, specialisti di medicina interna, neurologi e altri specialisti pertinenti, nonché della popolazione generale, attraverso i media e le associazioni di supporto ai pazienti.

Inoltre, è importante diffondere algoritmi diagnostici consolidati e pubblicati, in particolare tra la comunità medica, poiché molti pazienti potrebbero inizialmente cercare cure al di fuori dei centri specializzati per l'amiloidosi. Gli sforzi collaborativi tra centri specializzati, medici di base e associazioni di pazienti sono cruciali durante l'intero processo, che comprende attività educative e campagne informative.

## **Fase della diagnosi**

Diagnosticare l'amiloidosi e determinarne il tipo specifico può essere difficile.

Le differenze negli approcci diagnostici e nelle opzioni di trattamento possono variare da un paese all'altro e persino all'interno dello stesso paese, a causa delle variazioni negli strumenti disponibili, nelle strutture e nell'organizzazione del sistema sanitario. Queste discrepanze nei percorsi diagnostici e nelle scelte di trattamento possono confondere i pazienti se non dispongono

di informazioni e indicazioni sufficienti. Pertanto, è fondamentale che i pazienti siano ben informati sulle caratteristiche della malattia, sui potenziali sintomi, sulle opzioni di trattamento disponibili, sulla progressione della malattia e sulla prognosi. In assenza di informazioni adeguate dai loro medici, i pazienti possono rivolgersi a Internet, il che può potenzialmente esporli a informazioni imprecise o dannose.

I pazienti affetti da amiloidosi da ATTR affrontano una condizione cronica e pericolosa per la vita che ha un impatto significativo sulla loro qualità di vita. La malattia, che colpisca principalmente i nervi o il cuore, è stata segnalata come altamente stressante sia per i pazienti che per le loro famiglie. La malattia porta a deficit fisici, riduzione della qualità della vita e diminuzione della produttività, colpendo i pazienti e chi se ne prende cura. Ciò evidenzia l'importanza di fornire informazioni complete ai pazienti e alle famiglie, poiché la comprensione della malattia può aiutare a ottimizzare le opportunità di trattamento.

Dopo una diagnosi di amiloidosi, il test del gene TTR è obbligatorio per i pazienti e i loro parenti adulti, indipendentemente dall'età o dai risultati della scintigrafia.

In caso di ATTR-CM genetica, informare la famiglia che potrebbe aver ereditato una malattia potenzialmente fatale con implicazioni significative per la vita può causare notevole stress. I consulenti genetici dovrebbero fornire le informazioni e il supporto necessari e potrebbe essere richiesto uno sforzo di squadra che includa supporto psicologico per il paziente e la famiglia.

## **Fase del trattamento**

Senza un trattamento mirato, il tasso di sopravvivenza nell'amiloidosi cardiaca da TTR dopo lo sviluppo di HF è di soli tre-cinque anni. Tuttavia, una terapia specifica per ATTR-CM sia genetica che sporadica ha il potenziale di alterare il corso della malattia. Anche nei pazienti senza sintomi iniziali di HF, il trattamento mirato ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza. L'accesso alle terapie più recenti dimostratesi efficaci rappresenta, quindi, un punto di particolare importanza.

CONCLUSION

**Conclusioni**

Il paradigma di cura per il paziente con amiloidosi cardiaca si sta evolvendo. Fino a 10-15 anni fa, a causa della sua rarità percepita, l'amiloidosi cardiaca non era considerata di routine come una diagnosi per spiegare l'eziologia dell'HF e l'aumento dello spessore della parete ventricolare sinistra all'ecocardiogramma. L'avvento di un mezzo di imaging accurato e non invasivo per diagnosticare l'amiloidosi cardiaca ATTR ha facilitato un migliore riconoscimento di questa tipologia di amiloidosi e della sua prevalenza tra i pazienti con caratteristiche cliniche di rischio, come lo scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata e stenosi aortica.

Lo sviluppo di terapie efficaci per migliorare la sopravvivenza nei pazienti con amiloidosi sia AL che ATTR rende fondamentale per ogni specialista cardiovascolare una tempestiva diagnosi e una corretta gestione dell'amiloidosi cardiaca.



Adams D; Slama M; Falcão de Campos C; García-Pavia P. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of hereditary ATTR amyloidosis. 2024 Medscape [https://reference.medscape.com/viewarticle/990677?src=O\\_nl\\_sms\\_0&uac=181585PN](https://reference.medscape.com/viewarticle/990677?src=O_nl_sms_0&uac=181585PN)

Aimo A, Merlo M, Porcari A et al. Redefining the epidemiology of cardiac amyloidosis. A systematic review and meta-analysis of screening studies. *European Journal of Heart Failure* (2022) 24, 2342–2351. doi:10.1002/ejhf.2532 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574531/>

Brito D, Albrecht FC, de Arenaza DP, et al. World Heart Federation Consensus on Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy (ATTR-CM). *Global Heart*. 2023;18(1): 59. DOI: <https://doi.org/10.5334/gh.1262>.

Cappelli F, Del Franco A, Vergaro G, et al. Prevalence of transthyretin-related amyloidosis in Tuscany: Data from the regional population-based registry. *Int J Cardiol*. 2023 Jul 1;382:87-90.

De Michieli L, Stoppa G, Sinigiani G, et al. Hospitalization-based epidemiology of systemic and cardiac amyloidosis in the Veneto Region, Italy. *Int J Cardiol*. 2024 Apr 1;400:131804.

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. *European Heart Journal*. 2021 Apr;42(16):1554-1568. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab072. PMID: 33825853; PMCID: PMC8060056.

Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. *JAMA*. 2020 Jul 7;324(1):79-89.

Gilstrap L, Dominici F, Wang Y et al. Epidemiology of Cardiac Amyloidosis Associated Heart Failure Hospitalizations Among Fee-for-Service Medicare Beneficiaries in the United States. *Circ Heart Fail*. 2019 June;12(6):e005407. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005407.

Griffin JM, Rosenblum H, Maurer MS. Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Cardiac Amyloidosis. *Circulation Research*. 2021;128:1554–1575.

Jain A, Zahra F. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-CM) [Updated 2023 Apr 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island [FL]: StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574531/>

Kittelsohn M, Rubert F, Ambardekan A et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis. *JACC* 2023; vol.81(11):1076-1126.

Shams P, Ahmed I. Cardiac Amyloidosis. [Updated 2023 Jul 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island [FL]: StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580521/>

Sharma GK. Cardiac Amyloidosis. 2020 Medscape <https://emedicine.medscape.com/article/1967220-overview>

Stelmach-Goldys, A.; Zaborek-Łyczba, M.; Łyczba, J. et al. Physiology, Diagnosis and Treatment of Cardiac Light Chain Amyloidosis. *J. Clin. Med*. 2022; 11:911. <https://doi.org/10.3390/jcm11040911>

## **PHARMASTAR**

www.pharmastar.it

Registrazione al Tribunale di Milano

n° 516 del 6 settembre 2007

## **EDITORE**

MedicalStar

Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano

info@medicalstar.it - www.medicalstar.it

## **AVVERTENZE PER I LETTORI**

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

## **DIRETTORE RESPONSABILE**

Danilo Magliano

## **PROGETTO E GRAFICA**

Francesca Bezzan - www.franbe.it

## **HA REALIZZATO LO SPECIALE**



**Danilo Ruggeri**

*Testi*

**Realizzato  
con il contributo non condizionante  
di Pfizer**

**PHARMASTAR**★  
il Giornale online sui Farmaci

**WWW.PHARMASTAR.IT**