

DIAGNOSI E CURA DELL'AMILOIDOSI CARDIACA

C. C. Quarta, C. Gagliardi, E. Leonetti, R. Bonfiglioli, P. Gallo, C. Rapezzi

**Dipartimento Cardio Toraco Vascolare,
Università degli Studi e Policlinico S. Orsola Malpighi di Bologna.**

Il termine amiloidosi fa riferimento ad un gruppo eterogeneo di patologie acquisite o ereditarie, localizzate o sistemiche, caratterizzate dalla deposizione extracellulare di proteine fibrillari insolubili, con secondaria alterazione dell'architettura e della funzione dei tessuti coinvolti^{1,2}. Le amiloidosi sono classificate in base alla natura del precursore proteico ed al quadro clinico che ne consegue³. Anche se sono oltre 20 le proteine potenzialmente amiloidogeniche note, i depositi fibrillari condividono in tutti i casi caratteristiche conformazionali e tintoriali: un aspetto di sostanza amorfa al microscopio ottico a luce normale con i comuni fissanti; una caratteristica birifrangenza verde mela ("apple green") al microscopio a luce polarizzata dopo colorazione con rosso Congo; un'ultrastruttura composta da fibrille di diametro variabile tra 7 e 10 nm al microscopio elettronico; una conformazione a foglietto beta-ripiegato ("b pleated-sheet") visibile ai raggi infrarossi^{1,4}.

In generale il cuore è uno degli organi "bersaglio" in cui più frequentemente si deposita l'amiloide: in alcune forme è la principale causa di morbilità e mortalità dei pazienti, in altre può invece rappresentare un reperto accidentale e privo di significato funzionale^{1,2}.

L'amiloidosi cardiaca è considerata lo stereotipo delle cardiomiopatie infiltrative. Le principali classificazioni internazionali la descrivono come una "cardiomiopatia restrittiva" associata ad aumento degli spessori parietali ventricolari^{5,6}. L'amiloidosi cardiaca risulta ancora ampiamente sottodiagnosticata per almeno due ragioni: in primo luogo spesso le caratteristiche elettrocardiografiche ed ecocardiografiche sono aspecifiche e possono mimare quelle di altre malattie, incluse la cardiomiopatia ipertrofica e la cardiopatia ischemica; in secondo luogo, in considerazione di un'ampia eterogeneità fenotipica, eccezion fatta per i casi in cui una diagnosi di amiloidosi sistemica è già stata posta, quando l'amiloidosi coinvolge isolatamente il cuore o quando predominano le manifestazioni cardiache nell'ambito di un interessamento multiorgano non

diagnosticato, il sospetto clinico spesso non emerge fino alle fasi tardive della malattia^{1,7,8}. Dal momento che, quando presente, l'interessamento cardiaco rappresenta un importante determinante prognostico e che le opzioni terapeutiche sono specifiche per ogni tipo di amiloidosi, una diagnosi corretta e tempestiva è fondamentale. La presenza e l'entità dell'interessamento cardiaco variano considerevolmente tra le diverse forme di amiloidosi^{1,2,9}. Nella forma AL (la forma più frequente di amiloidosi sistemica, con un'incidenza stimata di 0.9 per 100.000 persone-anno negli Stati Uniti), che deriva dalla presenza di catene leggere monoclonali delle immunoglobuline, un interessamento cardiaco clinicamente rilevante è presente in circa la metà dei casi¹. Tra le forme familiari, la forma più frequente è la forma associata a mutazioni del gene della transtiretina, una proteina di derivazione quasi esclusivamente epatica^{1,10}. In questa forma la cardiomiopatia è frequente, ma la sua prevalenza è altamente variabile a seconda delle diverse mutazioni (ne sono attualmente note oltre 100)^{1,2,10}. La transtiretina non mutata ("wild-type") è inoltre responsabile di un'altra forma di amiloidosi, la cosiddetta amiloidosi sistemica senile in cui, ad eccezione della sindrome del tunnel carpale, la cardiomiopatia è l'unica manifestazione della malattia, che tipicamente colpisce soggetti anziani di sesso maschile^{1,11}.

L'amiloide può infiltrare qualsiasi struttura cardiovascolare, inclusi il sistema di conduzione, il miocardio atrio-ventricolare, il tessuto valvolare, le coronarie e i grandi vasi^{1,2,12}. L'infiltrazione miocardica determina un progressivo ispessimento ed irrigidimento delle pareti di entrambi i ventricoli e del setto interatriale. La manifestazione più comune della cardiomiopatia amiloidotica è lo scompenso cardiaco congestizio^{1,2,9}. Talora tuttavia il quadro clinico può essere dominato dalla presenza di sintomi anginosi in conseguenza di un prevalente interessamento vascolare coronarico, rendendo ulteriormente difficile il corretto orientamento diagnostico^{1,9}. Talora invece la prima manifestazione può essere rappresentata da bradiaritmie secondarie all'interessamento del sistema di conduzione. Le tachiaritmie sopraventricolari (fibrillazione/flutter atriale) sono invece più tipiche delle fasi tardive della cardiomiopatia¹.

Quando sospettare l'amiloidosi cardiaca

Le possibili situazioni cliniche in cui il cardiologo incontra l'amiloidosi cardiaca sono principalmente due: 1) pazienti inviati da altri specialisti (ematologo, neurologo, nefrologo) con una diagnosi definita di amiloidosi sistemica; 2) pazienti con disturbi di natura cardiologica apparentemente senza altri segni di malattia sistemica. Nel primo caso il compito del cardiologo consiste essenzialmente nel ricercare la presenza di segni di interessamento cardiaco, laddove ECG ed ecocardiogramma generalmente offrono tutte le informazioni diagnostiche necessarie^{1,13}. Nel secondo caso, la diagnosi è molto più complessa, in quanto non sempre c'è un quadro ovvio di una sottostante malattia sistemica, ematologica o neurologica. Tra i segni patognomonicamente di amiloidosi AL ci sono la macroglossia e la porpora periorbitale, che tuttavia avvengono in una minoranza dei casi. Più frequenti risultano l'ipotensione ortostatica, i problemi del ritmo cardiaco e la proteinuria¹. Nel caso dell'amiloidosi ATTR, il coinvolgimento neurologico può dominare il quadro clinico: in particolare i sintomi gastrointestinali, l'impotenza sessuale, l'ipotensione, la sincope¹⁰. Ma,

talora, i disturbi del ritmo cardiaco possono essere l'unica spia della malattia. L'analisi del background familiare è sicuramente importante per orientare la diagnosi. Tuttavia l'assenza di familiarità non può fare escludere una forma ereditaria^{1,7}. Questi pazienti infatti si presentano per una varietà di ragioni, che includono sintomi di scompenso cardiaco, astenia, aritmie, episodi sincope, ipotensione ortostatica, o anche alterazioni ECG/ecocardiografiche in assenza di sintomi. Il problema della diagnosi differenziale con cardiomiopatie di altra natura risulta comune in tali circostanze ed è frequente che la prima diagnosi abbracciata sia di cardiomiopia ipertrofica. Tuttavia, i dati ECG ed ecocardiografici e, in particolare, la lettura integrata delle due metodiche, rappresentano gli elementi più utili per orientare un sospetto di amiloidosi cardiaca.

Ecocardiogramma ed elettrocardiogramma

L'ecocardiogramma rappresenta il principale strumento per la diagnosi non invasiva di cardiomiopia amiloidotica. La chiave non sta nel considerare solo l'ispessimento parietale del ventricolo sinistro, ma anche altri elementi che possono suggerire un'infiltrazione miocardica. Attualmente, almeno nei pazienti con una diagnosi già definita di amiloidosi sistemica, la valutazione dell'interessamento cardiaco si basa sulla presenza di una precisa coorte di caratteristiche ecocardiografiche¹⁴: spessore tele-diastolico del setto interventricolare > 1.2 cm (in assenza di altre cause plausibili di ipertrofia ventricolare) oltre a 2 o più elementi tra quelli riportati qui di seguito: a) ispessimento diffuso delle valvole atrioventricolari, b) ispessimento del setto interatriale; c) aumentata ecoriflettenza (granular sparkling) del miocardio ventricolare. Il versamento pericardico è un altro frequente rilievo nell'amiloidosi cardiaca e la sua coesistenza con l'ipertrofia delle pareti ventricolari rende consistente il sospetto di amiloidosi cardiaca. I ventricoli sono generalmente di normali dimensioni. Anche se la frazione di eiezione è tendenzialmente normale o solo lievemente depressa, risultano frequentemente alterate sia la velocità di ispessimento parietale sia i parametri relativi a strain e strain rate del miocardio ventricolare^{1,15}. Allo stesso modo, la funzione longitudinale del ventricolo sinistro è spesso ridotta anche nelle prime fasi della malattia, quando l'accorciamento circonferenziale è ancora conservato^{1,16}. L'interpretazione dell'ecocardiogramma non può prescindere dal contesto clinico e dagli altri esami strumentali: la presenza ad esempio di bassi voltaggi del QRS all'ECG in concomitanza di una "ipertrofia" ventricolare sinistra all'ecocardiogramma è indicativa di un'amiloidosi cardiaca. Sfortunatamente, queste caratteristiche altamente specifiche non sono affatto sensibili. La prevalenza di bassi voltaggi del QRS all'ECG risulta infatti più bassa nelle forme transtiretino-correlate che nell'eziologia AL⁹. Altre alterazioni ECG-grafiche possono includere: anomalie della ripolarizzazione ventricolare, pseudonecrosi anteriore, inferiore o laterale, emblocco anteriore sinistro, blocchi di branca, turbe del ritmo^{1,9,16-18}.

Altre metodiche di imaging

Risonanza magnetica

La risonanza magnetica cardiaca si è imposta negli ultimi anni come me-

toica di imaging per la diagnosi di amiloidosi cardiaca¹. Dal momento che il gadolinio tende ad accumularsi all'interno dell'interstizio infiltrato di amiloide, in presenza di una cardiomiopatia amiloidotica, la risonanza offre almeno due rilievi specifici: 1) una cinetica alterata del gadolinio, con un wash-out del tracciante dal sangue e dal miocardio più rapido che di norma; 2) un effetto cosiddetto "late enhancement" della cinetica del gadolinio, spesso con una distribuzione subendocardica diffusa e globale (anche se in alcuni casi l'accumulo di amiloide nell'interstizio miocardico può risultare focale con una estensione trasmurale variabile)^{19,20}.

Scintigrafia

La presenza di infiltrazione amiloidotica nel miocardio può essere visualizzata da diversi traccianti scintigrafici, ciascuno dei quali si lega ad una specifica parte delle fibrille di amiloide²¹. La scintigrafia con ¹²³I-SAP offre una stima semiquantitativa attendibile dell'estensione e della distribuzione dei depositi di amiloide, ma non è in grado di discriminare il solo interessamento cardiaco²². La ^{99m}Tc-aprotinina è in grado di individuare depositi extra-addominali di amiloide, come quello cardiaco²¹. La scintigrafia con ^{99m}Tc-DPD si è dimostrata invece in grado di rilevare la deposizione di amiloide nel miocardio, a parità di interessamento cardiaco, nelle forme transtiretino-correlate (sia mutate che wild-type) ma non nella forma AL^{23,24}. Tale metodica quindi può risultare utile nella pratica clinica per orientare la diagnosi differenziale. Un tracciante particolarmente utilizzato per individuare depositi intracardiaci di amiloide è il ¹²³I-MIBG che, nonostante non si leghi direttamente alle fibrille di amiloide, offre indirettamente informazioni funzionali sul grado di disfunzione miocardica indotta dalla deposizione di amiloide²¹.

Come si raggiunge la diagnosi di amiloidosi cardiaca

Una volta formulato il sospetto di amiloidosi, è necessaria una conferma istologica, basata sulla biopsia di un organo coinvolto. Nella forma AL, generalmente la sede preferita del prelievo bioptico è rappresentata dal grasso periorbitale. Tuttavia, questa risulta meno sensibile nelle forme transtiretino-correlate^{1,16}. In generale, in presenza di una sospetta cardiomiopatia amiloidotica sarebbe necessaria una biopsia endomiocardica per la diagnosi istologica definitiva. Una biopsia miocardica negativa, infatti, di solito esclude la diagnosi di amiloidosi cardiaca, dal momento che l'infiltrazione è classicamente diffusa nel subendocardio. La diagnosi di amiloidosi cardiaca, laddove non esista una nota malattia eredo-familiare a monte, deve essere sempre seguita da una precisa caratterizzazione della proteina responsabile per raggiungere una corretta diagnosi eziologica e mettere in atto un appropriato approccio terapeutico. Questo processo richiede innanzitutto l'esclusione di una discrasia plasmacellulare, dal momento che la forma AL è la più frequente. Una descrizione dettagliata degli esami diagnostici per la diagnosi di discrasia plasmacellulare è riportata nella ref. 14. La diagnosi di amiloidosi familiare transtiretino-correlata presuppone la documentazione di una mutazione nel gene che codifica per la transtiretina¹⁰. La diagnosi di forma senile si fonda sulla documentazione immunoistochimica di accumulo di transtiretina a fronte dell'as-

senza di mutazioni geniche¹¹. L'analisi immunohistochimica dei frammenti bioptici, che sfrutta l'uso di specifici anticorpi, quando appropriatamente interpretata e contestualizzata, può essere decisiva nel differenziare le diverse forme eziologiche⁹, discusse qui di seguito.

Le diverse forme cliniche di amiloidosi cardiaca

Amiloidosi AL

È la forma più comune di amiloidosi con interessamento cardiaco. Le fibrille di amiloide derivano da catene leggere monoclonali delle immunoglobuline prodotte da una discrasia plasmacellulare¹. Il danno d'organo non deriva solo dalla presenza di amiloide che altera l'architettura (e quindi la funzione) tissutale, ma in parte anche da un effetto tossico intrinseco alle catene leggere^{1,25}. In assenza di un trattamento appropriato, l'andamento della malattia è rapidamente progressivo, con una mortalità dell'80% entro 2 anni²⁵. La presenza di interessamento cardiaco risulta prognosticamente infausta, con una sopravvivenza mediana inferiore ai 5 mesi²⁵. L'ecocardiogramma è praticamente indistinguibile da quello delle altre forme di amiloidosi. Tuttavia, una "ipertrofia" ventricolare sinistra all'ecocardiogramma in presenza di bassi voltaggi del QRS all'ECG è altamente indicativa di cardiomiopatia amiloidotica AL-correlata e rappresenta spesso il primo sospetto diagnostico della malattia^{1,9,16}. Generalmente, nei pazienti con amiloidosi AL le concentrazioni plasmatiche di NTproBNP e di BNP sono aumentate e sono espressione sia della compromissione emodinamica sia, verosimilmente, di quella quota di danno miocardico determinata dalla tossicità diretta delle catene leggere²⁶. Anche i livelli di troponina sono infatti aumentati in molti casi²⁷. Questi biomarker sono utili sia per la stratificazione prognostica sia per monitorare la risposta alla terapia ematologica²⁶⁻²⁸.

Le manifestazioni extracardiache dell'amiloidosi AL includono: la proteinuria, l'interessamento del sistema nervoso autonomo (ipotensione ortostatica) e periferico, la macroglossia e l'interessamento epatico e cutaneo. La porpora periorbitale, in presenza di una biopsia positiva per amiloide, è virtualmente patognomonica di amiloidosi AL.

Nell'amiloidosi AL la chemioterapia rappresenta l'unica strategia in grado di sopprimere il clone plasmacellulare, con l'obiettivo di ridurre la produzione di catene leggere amiloidogeniche⁷. La terapia combinata a base di melphalan e prednisone è di efficacia provata ma modesta nell'amiloidosi AL⁷ e regimi a dosaggi elevati non sono perseguibili, data la potenziale tossicità. Le recenti linee guida prevedono una chemioterapia a dosaggi intermedi (vincristina, adramicina, desametasone) o somministrazioni mensili ev di desametasone²⁹. La riduzione delle catene leggere libere circolanti mediante chemioterapia è in grado di migliorare la sopravvivenza (oltre l'80% nei pazienti con una riduzione oltre il 50% delle catene leggere in circolo)^{30,31}. La chemioterapia ad alte dosi con melphalan, seguita dal trapianto autologo di cellule staminali, risulta incoraggiante in termini di remissione del clone plasmacellulare e di una risposta ematologica completa fino al 40% dei pazienti eleggibili³². Tuttavia, è comune convinzione che i pazienti con malattia avanzata (soprattutto quelli con compromissione cardiaca) mal tollerino tale trattamento³³. La cardiomi-

patia amiloidotica rappresenta in molti casi una controindicazione assoluta a forme più aggressive di chemioterapia, eventualmente seguite da reinfusione di cellule staminali. La soluzione a tale “empasse” è rappresentata, in casi selezionati, dal trapianto di cuore seguito, dopo 6-12 mesi di stabilizzazione, dalla chemioterapia ad alte dosi e dalla reinfusione di cellule staminali. Tuttavia i dati di sopravvivenza in questi pazienti non sono al momento incoraggianti (circa 20% a 5 anni)³⁴, rappresentando la progressione della malattia sistemica uno dei principali determinanti della mortalità³⁵.

Amiloidosi ereditaria

Le forme ereditarie di amiloidosi sistemica raccolgono un gruppo di patologie autosomiche dominanti, caratterizzate da gradi variabili di interessamento neurologico e poliviscerale. La forma epidemiologicamente più rappresentata è quella correlata a mutazioni del gene della transtiretina (conosciuta come ATTR)^{10,36}. La caratteristica di questa malattia è un'estrema eterogeneità genotipica (sono note oltre 100 differenti mutazioni puntiformi del gene della transtiretina) e fenotipica, con un quadro clinico che varia da un interessamento esclusivamente neurologico in un chiaro contesto familiare, a forme pseudo-sporadiche caratterizzate da un interessamento cardiaco prevalente o esclusivo^{1,10,36}. Tale eterogeneità dipende principalmente dalla specifica mutazione della transtiretina, dall'area geografica, dal tipo di aggregazione della malattia (endemica/non endemica)³⁶. La mutazione più studiata è la Val30Met, che ha dato alla malattia la cosiddetta denominazione di “polineuropatia amiloidotica familiare”^{10,37}. Le manifestazioni neurologiche includono la tipica neuropatia sensitivo-motoria con direzione ascendente a partenza dagli arti inferiori, che inizia con parestesie e disestesie^{10,36}. Nelle fasi avanzate subentra un impaccio motorio che porta il paziente, in molti casi, ad una progressiva immobilità. La neuropatia autonoma si manifesta tipicamente con ipotensione ortostatica, disidrosi, alvo alterno^{10,36}. La sindrome del tunnel carpale e i disturbi della vis erigendi rappresentano spesso le prime manifestazioni della malattia³⁶. L'esistenza di un fenotipo esclusivamente cardiologico, in assenza cioè di manifestazioni neurologiche evidenti, che si manifesta tipicamente oltre la sesta decade di vita, rappresenta una causa di erronea diagnosi iniziale. Infatti la presenza di un quadro ecocardiografico da ipertrofia ventricolare sinistra e la minore prevalenza di bassi voltaggi del QRS all'ECG fanno orientare il sospetto diagnostico verso una cardiomiopatia ipertrofica o ipertensiva. È questo il caso di alcune varianti, come la Val122Ile (la mutazione probabilmente più frequente, dal momento che è presente in circa il 4% della popolazione afro-americana)³⁸, la Leu111Met (la cosiddetta “cardiomiopatia amiloidotica familiare”, di origine danese), la Thr60Ala e la Ile68Leu.

Rispetto alla forma AL, i dati relativi all'utilità del BNP e della troponina nell'ATTR sono scarsi³⁹. Entrambi i biomarker sembrano essere meno elevati nell'ATTR che nell'AL, a parità di interessamento cardiaco giudicato all'eco³⁹. Questo è comunque in linea con l'ipotesi che, a differenza delle catene leggere libere circolanti, la transtiretina di per sé non svolga un ruolo tossico diretto sui cardiomiociti.

Data l'estrema eterogeneità geno-fenotipica, è difficile una trattazione sistematica della storia naturale della ATTR. In almeno tre lavori di prognosi sull'amiloidosi cardiaca, l'ATTR presentava un andamento migliore dell'AL^{9,40,41}.

Sicuramente la progressione della malattia neurologica e la compromissione cardiaca sono fattori prognostici rilevanti⁴². È inoltre ormai noto che alcune mutazioni diverse dalla Val30Met risultano più aggressive, anche nello sviluppo e nella progressione della cardiomiopatia^{36,42}.

Dal momento che il fegato rappresenta la sede principale di produzione della transtiretina, attualmente il trapianto di fegato rappresenta una sorta di “terapia genica chirurgica”, in grado di rimuovere la fonte dell’amiloidogenesi^{36,43}. Tuttavia, è ormai accertato che, anche dopo il trapianto di fegato, una quota di transtiretina nativa (wild-type) può continuare a depositarsi laddove sono già presenti dei depositi di amiloide (effetto “nido”), determinando una progressione della malattia⁴³. In casi selezionati, con conclamato interessamento cardiaco, si opta pertanto per un trapianto combinato fegato-cuore^{43,44}. Sono inoltre in fase di sperimentazione alcune molecole in grado di stabilizzare la transtiretina e prevenirne quindi la fibrillogenesi in vivo⁴⁵.

A differenza dei pazienti con amiloidosi familiare da transtiretina, dove il fegato non subisce di per sé una deposizione di amiloide e può pertanto essere utilizzato in trapianti “domino”, nei pazienti con mutazioni dell’apolipoproteina AI e del fibrinogeno anche il fegato, come il rene, va incontro ad un progressivo deterioramento. In questi casi si può optare per un trapianto combinato fegato-rene.

Amiloidosi sistemica senile

Questa forma di amiloidosi da transtiretina non ereditaria viene comunemente denominata “amiloidosi sistemica senile” (SSA) per l’età di insorgenza avanzata. A differenza della forma eredo-familiare, in questa il cuore è generalmente l’unico organo interessato e l’unica altra manifestazione della malattia riportata è la sindrome del tunnel carpale^{1,36}. La malattia tipicamente colpisce soggetti anziani di sesso maschile che si presentano con sintomi e segni di scompenso cardiaco^{1,36} (non è tuttavia infrequente il riscontro di piccoli accumuli di transtiretina non mutata all’autopsia di persone molto anziane che in vita non avevano manifestazioni cliniche della malattia)¹¹. Il quadro ecocardiografico della malattia è sovrapponibile a quello delle altre forme di cardiomiopatia amiloidotica, ma generalmente gli spessori delle pareti ventricolari sono maggiori e la frazione di eiezione del ventricolo sinistro è di solito francamente depressa⁹. I voltaggi del QRS all’ECG sono solitamente normali e questo rende la patologia pressoché indistinguibile dalle varianti eredo-familiari ad esordio tardivo e con esclusivo interessamento cardiaco (come la suddetta forma da Val122Ile degli Afro-Americani). La diagnosi di SSA si basa sulla documentazione istologica di transtiretina alla biopsia endomiocardica e sull’assenza di mutazioni del gene della transtiretina. Il decorso clinico è lentamente progressivo e la prognosi è migliore della forma AL nonostante l’apparente maggiore interessamento cardiaco morfo-funzionale^{9,40}. Il trattamento è generalmente quello dello scompenso cardiaco. Tuttavia, i rari casi con esordio prima dei 65 anni possono essere proposti per il trapianto cardiaco⁴⁶.

Prevenzione e trattamento delle complicanze cardiovascolari dell'amiloidosi cardiaca

Indipendentemente dalla specifica eziologia sottostante, il paziente con amiloidosi cardiaca può beneficiare delle terapie convenzionali per lo scompenso cardiaco^{1,16,36}. I diuretici sono essenziali per il trattamento della congestione venosa polmonare e sistemica, ma il loro uso deve essere giudizioso, dal momento che ridurre eccessivamente il precarico in presenza di una franca fisiologia restrittiva può ridurre eccessivamente il riempimento ventricolare sinistro e la portata cardiaca, con conseguente ipotensione. La digossina è controindicata per la sua capacità di legarsi alle fibrille di amiloide con aumento della tossicità^{1,36}. Il mantenimento del ritmo sinusale è fondamentale perché la fibrillazione atriale peggiora la disfunzione diastolica e la presenza di un'elevata risposta ventricolare può ulteriormente compromettere la funzione di pompa. La terapia anticoagulante è necessaria in presenza di fibrillazione atriale (sia parossistica che stabile) e/o scompenso cardiaco. Può essere indicata anche in casi selezionati con ritmo sinusale ma assenza di attività meccanica dell'atrio per la tendenza a formare trombi a livello dell'auricola⁴⁷. Non esistono studi controllati sugli effetti dei beta-bloccanti nell'amiloidosi, né per il rate-control nella fibrillazione atriale né per il trattamento dello scompenso cardiaco. Tuttavia, la riduzione della frequenza cardiaca può causare un abbassamento eccessivo della portata cardiaca senza però i benefici del rimodellamento ventricolare. I calcio-antagonisti sono controindicati per il loro effetto negativo sull'inotropismo⁴⁸. Allo stesso modo, gli ACE-inibitori e i bloccanti dei recettori dell'angiotensina devono essere somministrati con molta cautela per l'elevato rischio di causare o esacerbare l'ipotensione¹. La morte cardiaca improvvisa non è infrequente nell'amiloidosi^{1,49}. Tuttavia l'impianto di defibrillatori automatici è stato studiato in un piccolo numero di casi e non sono noti gli effetti sulla sopravvivenza⁵⁰. Anche gli studi sull'efficacia dell'amiodarone nella prevenzione delle aritmie e della morte improvvisa sono scarsi. D'altra parte invece, nei casi di bradiaritmia, il clinico dovrebbe sentirsi autorizzato a proporre al paziente l'impianto di un pace-maker definitivo preventivamente rispetto a quanto di norma farebbe con altre tipologie di pazienti⁵¹.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Falk RH, Dubrey SW*. Amyloid Heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 52:347-361
- 2) *Shah KB, Inoue Y, Mehra MR*. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. *Arch Intern Med* 2006; 166:1805-13
- 3) *Westermarck P, et al*. A primer of amyloid nomenclature. *Amyloid* 2007; 14:179-83
- 4) *Merlini G, Bellotti V*. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003; 349:583-596
- 5) *Maron BJ, et al*. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113:1807-16

- 6) *Elliott P et al.* Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2008; 29:270-276
- 7) *Lachmann HJ et al.* Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med* 2002; 346:1786-91
- 8) The Best Steering Committee, Design of the Beta-Blocker Evaluation Survival Trial (BEST). *Am J Cardiol* 1995; 75:1220-3
- 9) *Rapezzi C et al.* Systemic Cardiac Amyloidoses. Disease Profiles and Clinical Courses of the 3 Main Types. *Circulation* 2009; 120:1203-12
- 10) *Benson MD, Kincaid JC.* The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle Nerve* 2007; 36:411-423
- 11) *Westermarck P, Sletten K, Johansson B, Cornwell GG.* Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:2843-45
- 12) *Ikeda S.* Cardiac amyloidosis: heterogenous pathogenic backgrounds. *Intern Med* 2004; 43:1107-14
- 13) *Koyama J, Davidoff R, Falk RH.* Longitudinal myocardial velocity gradient derived from pulsed Doppler tissue imaging in AL amyloidosis: a sensitive indicator of systolic and diastolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:36-44
- 14) *Gertz MA et al.* Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th international symposium on amyloid and amyloidosis. *Am J Hematol* 2005; 79:319-328
- 15) *Sun JP et al.* Differentiation of hypertrophic cardiomyopathy and cardiac amyloidosis from other causes of ventricular wall thickening by two-dimensional strain imaging echocardiography. *Am J Cardiol* 2009; 103:411-5
- 16) *Selvanayagam JB, Hawkins PN, Paul B, Myerson SG, Neubauer S.* Evaluation and management of the cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:2101-10
- 17) *Rahman JE et al.* Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:410-415
- 18) *Murtagh B et al.* Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol* 2005; 95:535-537
- 19) *Maceira AM et al.* Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005; 111:186-193
- 20) *Perugini E et al.* Non-invasive evaluation of the myocardial substrate of cardiac amyloidosis by gadolinium cardiac magnetic resonance. *Heart* 2006; 92:343-349
- 21) *Glaudemans AWJM, et al.* Nuclear imaging in cardiac amyloidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36:702-714
- 22) *Hazenbergh BP et al.* Diagnostic performance and prognostic value of extravascular retention of 123I-labeled serum amyloid P component in systemic amyloidosis. *J Nucl Med* 2007; 48:865-872
- 23) *Perugini E et al.* Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1, 2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1076-84
- 24) *Rapezzi C et al.* Usefulness and limitations of (99m)Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010 [Epub ahead of print]
- 25) *Kyle RA, Gertz MA.* Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Seminars in Hematology* 1995; 32:45-59
- 26) *Palladini G et al.* Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation* 2003; 107:2440-45
- 27) *Dispenzieri A et al.* Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins. *Lancet* 2003; 361:1787-89
- 28) *Dispenzieri A et al.* Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis

- undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2004; 104:1881-87
- 29) Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2004; 125:681-700
 - 30) *Santhorawala V, et al.* Serum free light chain responses after high-dose intravenous melphalan and autologous stem cell transplantation for AL (primary) amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36:597-600
 - 31) *Lachmann HJ et al.* Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy. *Br J Haematol* 2003; 122:78-84
 - 32) *Comenzo RL et al.* Dose-intensive melphalan with blood stem-cell support for the treatment of AL (amyloid light chain) amyloidosis: survival and responses in 25 patients. *Blood* 1998; 91:3662-70
 - 33) *Mollee PN et al.* Autologous stem cell transplantation in primary systemic amyloidosis: the impact of selection criteria on outcome. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33:271-7
 - 34) *Dubrey SW et al.* Cardiac transplantation for amyloid heart disease – the United Kingdom experience. *J Heart Lung Transplantation* 2004; 23:1142-53
 - 35) *Hosenpud JD, et al.* Progression of systemic disease and reduced long term survival in patients with cardiac amyloidosis undergoing heart transplantation. *Circulation* 1991; 84(5 Suppl), III338-III343
 - 36) *Rapezzi C et al.* Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7:398-408
 - 37) *Andrade C.* A peculiar form of peripheral neuropathy. Familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 1952; 75:408-427
 - 38) *Jacobson DR et al.* Variant-sequence transthyretin (isoleucine 122) in late-onset cardiac amyloidosis in black Americans. *N Engl J Med* 1997; 336:466-473
 - 39) *Suhr OB et al.* Do troponin and B-natriuretic peptide detect cardiomyopathy in transthyretin amyloidosis? *J Intern Med* 2008; 263:294-301
 - 40) *Ng B et al.* Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated amyloidosis. *Arch Intern Med* 2005; 165:1425-9
 - 41) *Dubrey SW, Cha K, Skinner M, LaValley M, Falk RH.* Familial and primary (AL) cardiac amyloidosis: echocardiographically similar diseases with distinctly different clinical outcomes. *Heart* 1997; 78:74-82
 - 42) *Rapezzi C et al.* Phenotypic and genotypic heterogeneity in transthyretin-related cardiac amyloidosis: towards tailoring of therapeutic strategies? *Amyloid* 2006; 13:143-153
 - 43) *Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, Ericzon BG, Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry.* Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. *Transplantation* 2004; 77:64-71
 - 44) *Arpesella G et al.* Combined heart and liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. *J Thoracic Cardiovascular Surg* 2003; 125:1165-66
 - 45) *Sekijima Y, Kelly JW, Ikeda S.* Pathogenesis of and therapeutic strategies to ameliorate the transthyretin amyloidoses. *Curr Pharm Des* 2008; 14:3219-30
 - 46) *Dubrey SW, Burke MM, Hawkins PN, Banner NR.* Cardiac transplantation for amyloid heart disease – the United Kingdom experience. *J. Heart Lung Transplantation* 2004; 23:1142-53
 - 47) *Klein AL et al.* Doppler characterization of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:1017-26
 - 48) *Gertz MA, Falk RH, Skinner M, Cohen AS, Kyle RA.* Worsening of congestive heart failure in amyloid heart disease treated by calcium channel-blocking agents. *Am J Cardiol* 1985; 55:1645

- 49) *Wright BL, Grace AA, Goodman HJ.* Implantation of a cardioverter-defibrillator in a patient with cardiac amyloidosis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3:110-114
- 50) *Becker R, Katus HA, Bauer A.* Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk for sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2008; 5:235-40
- 51) *Falk RH, Rubinow A, Cohen AS.* Cardiac arrhythmias in systemic amyloidosis: correlation with echocardiographic abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3:107-113