- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by Aldostefano Porcari IP 151.50.22.41 Thu, 26 Aug 2021, 11:24:25

Percorso clinico-assistenziale in rete per la diagnosi e la gestione del paziente con amiloidosi cardiaca. Documento di consenso ANMCO Toscana e SIC Tosco-Umbra

Michele Emdin[1,2], Federico Perfetto[3], Alberto Aimo[1,2], Giuseppe Vergaro[1,2], Gabriele Buda[1], Francesco Cappelli[3], Maurizio Pieroni[4], Gabriele Grippo[5], Carlotta Sorini Dini[6], Maria Laura Canale[7], Iacopo Olivotto[8], Matteo Cameli[9], Giancarlo Casolo[7]

[1]*Istituto di Scienze della Vita, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa*
[2]*Fondazione Toscana Gabriele Monasterio, Pisa*
[3]*Centro di Riferimento Regionale per lo Studio dell'Amiloidosi, AOU Careggi, Firenze*
[4]*Dipartimento Cardiovascolare e Neurologico, Ospedale San Donato, Arezzo*
[5]*U.O.C. Cardiologia, Ospedale Santo Stefano, Prato*
[6]*U.O.C. Cardiologia, Policlinico Le Scotte, Siena*
[7]*U.O.C. Cardiologia, Ospedale della Versilia, Lido di Camaiore (LU)*
[8]*Unit Cardiomiopatie, AOU Careggi, Firenze*
[9]*Sezione di Cardiologia, Dipartimento di Tecnologie Biomediche, Università degli Studi, Siena*

The diagnosis of cardiac amyloidosis (CA) is challenging because of its phenotypic heterogeneity, multi-organ involvement often requiring the interaction among experts in different specialties and subspecialties, the lack of a single non-invasive diagnostic tool, and limited awareness in the medical community. Recent studies have challenged the dogma of CA as a rare, incurable disease, and have redefined the epidemiology and therapeutic options for this condition. Missing or delaying the diagnosis may have a profound impact on patient outcome, as potentially life-saving treatments may be omitted or delayed, particularly chemotherapy in the case of amyloid light-chain amyloidosis. For a timely identification, clinical cardiologists should be able to recognize the "red flags" prompting a dedicated diagnostic work-up. Cardiologists could also face the challenge of making decisions about drug and device therapies for patients with known CA. The present consensus document aims to provide a practical guide and an organizational framework for professionals belonging to the Tuscan network of hospital cardiologists.

Key words. Cardiac amyloidosis; Diagnosis; Risk stratification; Therapy.

G Ital Cardiol 2021;22:

L'amiloidosi è una malattia sistemica caratterizzata dalla deposizione extracellulare di fibrille insolubili costituite da proteine ripiegate in maniera anomala. Una forma comune è l'amiloidosi da catene leggere delle immunoglobuline (AL)[1]. Un'altra forma è l'amiloidosi da transtiretina (ATTR), in cui il costituente amiloide è un trasportatore della tiroxina e della proteina legante il retinolo[1]. L'amiloidosi ATTR può essere causata dall'accumulo di molecole di transtiretina normali (forma *wild-type*, ATTRwt) o mutate (forma variante, ATTRv). Il coinvolgimento cardiaco può essere riscontrato sia nell'amiloidosi AL che in quella ATTR. In quest'ultimo caso, può essere una manifestazione di malattia isolata (in ATTRwt e alcune forme di ATTRv) o essere associata a polineuropatia (in altri casi di ATTRv)[2]. Le caratteristiche principali dell'amiloidosi cardiaca (AC) all'esame ecocardiografico sono l'aumento dello spessore della parete del ventricolo sinistro (VS; pseudoipertrofia), la disfunzione diastolica, la disfunzione sistolica del VS con preservata contrattilità dei segmenti apicali, la dilatazione dell'atrio sinistro (AS) con ispessimento del setto interatriale e talvolta il versamento pericardico[2]. La presentazione clinica dell'AC può essere rappresentata dallo scompenso cardiaco, che può progredire fino allo stadio terminale, nonché da fibrillazione atriale (FA) con possibili eventi tromboembolici, e anche da disturbi della conduzione legati all'infiltrazione delle fibre di conduzione da parte dell'amiloide.

L'AC, in passato considerata patologia rara, è in realtà largamente sottodiagnosticata[3], come dimostrano studi recenti in cui l'amiloidosi ATTRwt è stata diagnosticata nel 13% dei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione (FE) preservata[4] e nel 16% dei pazienti in attesa di sostituzione valvolare percutanea della valvola aortica[5]. Dal momento che sono oggi disponibili terapie capaci di modificare la storia naturale dell'amiloidosi ATTR e che la sopravvivenza mediana dei pazienti con AC di tipo AL è di soli 6 mesi[6], sembra es-

© 2021 Il Pensiero Scientifico Editore
Ricevuto 15.12.2020; nuova stesura 01.02.2021; accettato 02.02.2021.
Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.
Per la corrispondenza:
Dr. Michele Emdin Scuola Superiore Sant'Anna e Fondazione Toscana Gabriele Monasterio, Via G. Moruzzi 1, 56124 Pisa
e-mail: emdin@ftgm.it; m.emdin@santannapisa.it

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by Aldostefano Porcari IP 151.50.22.41 Thu, 26 Aug 2021, 11:24:25

senziale diffondere la conoscenza di questa patologia nella comunità cardiologica.

Questo documento si propone di offrire al cardiologo clinico uno strumento operativo per riconoscere precocemente i pazienti potenzialmente affetti da AC, impostare un iter diagnostico corretto e rapido in modo da poter quindi garantire un accesso alle terapie tradizionali e sperimentali a tutti i cittadini toscani. La proposta dell'ANMCO Toscana e della SIC Tosco-Umbra è indirizzata al professionista che opera in una Regione che ha organizzato l'assistenza in rete e dunque tiene conto delle differenze di dotazione strumentale e delle competenze specifiche esistenti mettendole a disposizione di ogni paziente, garantendo così un impianto organizzativo che favorisca l'equità e l'omogeneità di accesso alle cure al di là della zona di residenza.

CLASSIFICAZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

Grazie all'immunoistochimica e all'immunofluorescenza è possibile classificare i diversi tipi di amiloidosi in base alle specifiche proteine amiloidogeniche. Si utilizza la lettera A per designare la sostanza amiloide, seguita da un riferimento alla proteina amiloidogenica. Ad esempio, quando le fibrille amiloidi derivano dalle catene leggere delle immunoglobuline, la proteina fibrillare amiloide verrà designata come AL e la patologia sarà l'amiloidosi AL[7]. Ad oggi sono state identificate 36 proteine amiloidogeniche. Da un punto di vista clinico, i tipi di amiloidosi sono ulteriormente classificati in base al fatto che siano acquisiti o legati a mutazioni e sistemici oppure localizzati a specifici organi.

Forme acquisite di amiloidosi

Amiloidosi AL

L'amiloidosi AL è caratterizzata dalla deposizione di catene leggere di immunoglobuline monoclonali. Le catene leggere disaggregate polimerizzano in fibrille e si depositano nei tessuti. Questo tipo di amiloidosi può presentarsi in associazione a mieloma multiplo o macroglobulinemia di Waldenström, ovvero di *early* o *smouldering myeloma*. I distretti più colpiti sono il cuore, il rene, il fegato, i tessuti molli e il sistema nervoso periferico. La prevalenza stimata è di 40.5 casi/milione, l'incidenza di 14.0 casi/milione/anno[8]; il 50% circa dei pazienti presenta interessamento cardiaco[6].

Amiloidosi ATTR acquisita

L'amiloidosi ATTRwt, in passato nota come amiloidosi senile, è una forma di amiloidosi che interessa tipicamente uomini anziani. In essa si riscontra l'accumulo, principalmente a livello cardiaco e tendineo, di fibrille amiloidi formate da TTR.

Amiloidosi AA

Conosciuta anche come amiloidosi infiammatoria o reattiva, è caratterizzata dall'essere spesso associata alla presenza di un'infiammazione cronica, dovuta ad esempio a infezioni o neoplasie. In questa forma di amiloidosi si ha la deposizione di fibrille di siero-amiloide A, una delle proteine di fase acuta. Questa è un'apolipoproteina prodotta dal fegato in risposta ad uno stimolo infiammatorio, oltre che essere un costituente delle lipoproteine ad alta densità. È una patologia che interessa molto spesso il rene, oltre che milza, fegato, tratto gastrointestinale e raramente il cuore.

Amiloidosi da β_2-microglobulina

Nei pazienti uremici in emodialisi è stata spesso osservata una forma di amiloidosi da accumulo di β_2-microglobulina, componente del complesso maggiore di istocompatibilità con un ruolo importante nelle patologie autoimmuni. Si riscontra una deposizione prevalente a carico del tessuto osteo-articolare e tendineo e più raramente a livello cardiaco.

Amiloidosi legate a mutazioni

Alcune forme di amiloidosi sono determinate da mutazioni che portano alla sintesi di proteine instabili con tendenza a polimerizzare in fibrille. Le proteine amiloidogeniche principali in questa famiglia di patologie sono la TTR e il lisozima, ma sono state anche descritte forme ereditarie da apolipoproteine A-I e A-II, cistatina C, gelsolina e la catena alfa del fibrinogeno A. Sono patologie sistemiche spesso associate a neuropatie, cardiomiopatie e nefropatie.

Amiloidosi ATTR variante

L'amiloidosi ATTRv è caratterizzata dalla sintesi di una proteina TTR mutata, caratterizzata da instabilità e tendenza all'accumulo tissutale. Sono state descritte più di 120 mutazioni nel gene *TTR*, anche se non tutte sono associate ad amiloidosi ATTR; due mutazioni sono reputate protettive verso l'insorgenza della patologia. Tutte le mutazioni hanno una trasmissione ereditaria di tipo autosomico dominante. Ciascuna mutazione ha una specifica distribuzione geografica e un diverso potenziale patogenetico e determina la sintesi di proteine con diverso tropismo tissutale. Una delle manifestazioni più comuni dell'amiloidosi ATTR familiare è la polineuropatia amiloide familiare, caratterizzata da un interessamento prevalente del sistema nervoso periferico, con manifestazioni di tipo sensori-motorio e interessamento autonomico. In questa condizione si può riscontrare anche un interessamento cardiaco, nonché depositi di amiloide a livello dei reni e del globo oculare.

AMILOIDOSI CARDIACA: PRESENTAZIONE CLINICA E DATI STRUMENTALI

Dati clinici

Il coinvolgimento cardiaco nell'amiloidosi AL o ATTR è in genere identificato nel momento in cui si manifestano segni e sintomi di cardiomiopatia restrittiva e/o scompenso a FE preservata, quali dispnea, ridotta tolleranza allo sforzo, edema periferico, epatomegalia, ascite, turgore giugulare. Questi segni e sintomi tuttavia si sviluppano tipicamente nelle fasi avanzate della malattia, mentre negli stadi iniziali il coinvolgimento cardiaco può essere clinicamente silente o paucisintomatico[9].

L'amiloidosi AL è una malattia sistemica: la metà dei pazienti presenta coinvolgimento renale, il 16% malattia epatica e il 10% neuropatia[10]. Ciò implica che la coesistenza di tali patologie deve essere adeguatamente considerata in sede di raccolta anamnestica. La ATTRv è caratterizzata da una significativa eterogeneità fenotipica, in relazione alla penetranza della mutazione, all'etnia e all'area geografica. Alcune mutazioni determinano un fenotipo neurologico e cardiologico, mentre altre determinano una presentazione esclusivamente neurologica o, meno frequentemente, cardiologica[11]. Una familiarità per amiloidosi o, più generalmente, per ipertrofia miocardica dovrebbe indurre ad eseguire uno screening per

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by Aldostefano Porcari IP 151.50.22.41 Thu, 26 Aug 2021, 11:24:25

amiloidosi, anche in soggetti asintomatici, soprattutto nelle zone endemiche. Nonostante nella ATTRwt il coinvolgimento extracardiaco sia meno frequente, la sindrome del tunnel carpale si osserva nella metà dei pazienti e spesso precede le manifestazioni cardiache di diversi anni[12]; i pazienti con ATTRwt possono anche sviluppare la rottura del capo lungo del tendine del bicipite, che produce il cosiddetto "segno di Popeye"[13].

Sebbene la patologia riguardi generalmente soggetti anziani di sesso maschile, recenti studi hanno dimostrato che le donne costituiscono fino al 20% dei pazienti con ATTRwt[9]. La ATTRwt viene inoltre sempre più spesso riconosciuta come causa di scompenso cardiaco a FE preservata[4]. È opportuno ricordare che altre possibili cause di ipertrofia miocardica non escludono la diagnosi di AC: ad esempio, i pazienti con ATTRwt sono affetti da ipertensione arteriosa in oltre la metà dei casi e possono presentare valvulopatia mitralica o stenosi aortica di entità anche severa[9,14].

In rari casi l'amiloidosi AL può sovrapporsi ad una preesistente cardiomiopatia ipertrofica determinando un repentino peggioramento del quadro clinico e dei reperti elettrocardiografici e di imaging[15,16].

Tra gli indicatori di capacità funzionale più utilizzati nei pazienti con AC ricordiamo il Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), la classe New York Heart Association (NYHA) e la distanza percorsa in 6 min. Il test cardiopolmonare può fornire una valutazione esaustiva della tolleranza allo sforzo[17,18] e può migliorare la stratificazione prognostica[19], tuttavia il suo ruolo nella gestione dei pazienti con AC non è stato definito.

ECG ed ECG dinamico secondo Holter

L'elettrocardiogramma (ECG) dei pazienti con AC presenta tipicamente complessi QRS con basso voltaggio. Tale caratteristica è attribuibile ad un aumento del volume extracellulare per l'accumulo di fibre amiloidi prive di capacità conduttiva, nonché all'edema miocardico indotto dall'azione tossica/infiammatoria sui cardiomiociti da parte delle fibrille amiloidi e dei loro precursori, particolarmente spiccata nella forma AL. L'aumento del volume extracellulare potrebbe spiegare perché il pattern a basso voltaggio è più comune nell'amiloidosi AL rispetto alla forma ATTR[20,21]. È comune osservare una discrepanza fra i voltaggi nelle derivazioni periferiche e precordiali, con bassi voltaggi nelle derivazioni periferiche e voltaggi normali o occasionalmente aumentati nelle derivazioni precordiali. Questa discrepanza non si osserva in altre patologie caratterizzate da una riduzione dei voltaggi ECG, quali versamento pericardico o pleurico, obesità, enfisema, pneumotorace o mixedema[22,23]. In una coorte di 337 pazienti con amiloidosi AL (dei quali 233 con coinvolgimento cardiaco), la prevalenza di bassi voltaggi variava dall'84% (considerando un indice di Sokolow-Lyon ≤15 mm) al 27% quando si considerava un'ampiezza dei complessi QRS ≤5 mm in ciascuna derivazione periferica e ≤10 mm in ogni derivazione precordiale[24]. In altri studi sull'amiloidosi AL, la prevalenza di bassi voltaggi variava dal 42% al 71% utilizzando diversi criteri diagnostici[20,22-24]. Tra i pazienti con AC dimostrata mediante biopsia endomiocardica, solo il 60% dei pazienti con amiloidosi AL e il 35% di quelli con amiloidosi ATTR presentavano bassi voltaggi nelle derivazioni periferiche (<0.5 mV in tutte le derivazioni periferiche)[20]. È importante sottolineare che l'assenza di bassi voltaggi ECG non consente di escludere l'AC. La discrepanza tra i voltaggi dei complessi QRS e la massa del VS misurata all'ecocardiogramma è un reperto di frequente riscontro e sembra più rilevante del valore assoluto dei voltaggi ai fini della diagnosi differenziale con altre cardiopatie a fenotipo ipertrofico.

Una percentuale significativa di pazienti con AC sviluppa disturbi della conduzione riconducibili principalmente all'infiltrazione del tessuto miocardico da parte delle fibre amiloidi. In una coorte di 344 pazienti con amiloidosi AL, quelli con coinvolgimento cardiaco (n=240) mostravano più spesso un prolungamento degli intervalli PQ, QRS, QT e QTc e una maggiore prevalenza di blocchi intraventricolari (28% contro 17%)[25]. Dato che i disturbi di conduzione sono riscontrati frequentemente e che la diagnosi è spesso tardiva, i pazienti possono essere portatori di un pacemaker al momento della valutazione per possibile AC.

Altri reperti ECG descritti in pazienti con amiloidosi AL sono un pattern pseudo-infartuale con complessi QS nelle derivazioni precordiali anteriori, una deviazione anomala dell'asse del QRS (in particolare un'estrema deviazione assiale destra)[22], alterazioni della morfologia e della durata delle onde P (che riflettono una conduzione atriale rallentata e anomala). Nell'AC AL sono stati descritti complessi QRS frammentati o con pattern RsR' in assenza di un prolungamento della durata del QRS, verosimilmente espressione di aree di fibrosi miocardica[26].

In una casistica di 262 pazienti con AC, la prevalenza media di FA è risultata pari al 15% (AL 9%, ATTRv 11%, ATTRwt 40%). Età, scompenso cardiaco, FE del VS, dimensioni dell'AS e pressione atriale destra sono risultati predittori indipendenti di FA[27]. La gestione della terapia anticoagulante e della cardioversione è analizzata in una sezione successiva del documento. Nella stessa casistica, la FA non risultava associata a un maggiore rischio di mortalità per ogni causa, bensì a una maggiore incidenza e prevalenza di scompenso cardiaco[27].

In molti centri di riferimento l'ECG dinamico secondo Holter viene raccomandato al momento della diagnosi, per valutare il "burden" aritmico e la presenza di disturbi di conduzione. L'ECG Holter potrebbe essere particolarmente utile nei pazienti con amiloidosi AL, che potrebbero presentare una maggiore prevalenza di aritmie ventricolari rispetto ai pazienti con amiloidosi ATTR[28,29].

Biomarcatori

La misurazione di biomarcatori circolanti può consentire l'individuazione di un danno cardiaco in fase precoce e asintomatica. L'impiego di questi biomarcatori risulta particolarmente utile nei soggetti considerati a rischio più elevato di amiloidosi (ad esempio, pazienti con gammopatia monoclonale di significato indeterminato [MGUS] e portatori di mutazioni del gene *TTR*), oppure nei pazienti con diagnosi di amiloidosi ma senza interessamento cardiaco clinicamente manifesto.

Per verificare il sospetto di AC AL, è necessario ricercare una componente monoclonale κ/λ nel siero o nelle urine. Il riscontro di un aumento della concentrazione circolante di catene leggere libere è fondamentale per la diagnosi, nonché utile per la stratificazione prognostica e la valutazione dell'efficacia del trattamento.

I livelli circolanti di peptidi natriuretici e isoforme cardiache delle troponine sono invariabilmente elevati nei pazienti con AC[30]. Nei pazienti con AC tipo AL, il peptide natriuretico di tipo B (BNP) e il frammento N-terminale del suo precursore

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by Aldostefano Porcari IP 151.50.22.41 Thu, 26 Aug 2021, 11:24:25

(NT-proBNP) vengono prodotti e rilasciati nel torrente ematico in seguito a sovraccarico di volume e tossicità diretta da catene leggere. In una popolazione di 152 pazienti con amiloidosi AL, quelli con interessamento cardiaco non avevano mai livelli di NT-proBNP inferiori al 97.5° percentile di soggetti normali; un cut-off di 1285 ng/l di NT-proBNP ha dimostrato un'accuratezza del 92% per la diagnosi di cardiopatia[31]. L'aumento di NT-proBNP predice lo sviluppo di scompenso cardiaco nell'amiloidosi AL[32], pertanto il dosaggio seriato di NT-proBNP è raccomandato nei pazienti con MGUS e alterazione del rapporto κ/λ[33].

L'incremento dei livelli circolanti di peptidi natriuretici può anche supportare il sospetto clinico e strumentale di AC ATTR, in particolare in popolazioni ad alto rischio (come portatori di mutazioni *TTR* asintomatiche o con soli sintomi neuropatici)[34] o in pazienti con condizioni che possono simulare l'AC ATTR o essere associate ad essa, ad esempio la cardiopatia da stenosi aortica o lo scompenso cardiaco a FE preservata[4,35,36].

Le troponine sono marcatori sensibili e specifici di danno miocardico. I test più recenti ad alta sensibilità consentono di rilevare concentrazioni del marcatore molto più basse rispetto ai dosaggi tradizionali. Ciò ha permesso di perfezionare la diagnosi e la stratificazione del rischio sia in contesti acuti che cronici, come lo scompenso e le cardiomiopatie. Le concentrazioni circolanti di troponina T ad alta sensibilità sono elevate nella quasi totalità dei pazienti con amiloidosi AL, compresi quelli senza coinvolgimento cardiaco clinicamente manifesto. I livelli di troponina T ad alta sensibilità sono anche associati a indici di gravità clinica dello scompenso, nonché alla severità della disfunzione sistolica del VS e all'entità dell'ispessimento parietale[37]. L'esatto meccanismo del rilascio delle troponine nei pazienti con AC deve essere ancora chiarito, ma potrebbe consistere in un effetto pro-infiammatorio o tossico delle fibre amiloidi o dei loro precursori, nonché in un danno microvascolare. Le troponine risultano comunemente elevate nei pazienti con AC ATTR, sebbene in misura minore rispetto all'AC AL, nonostante i maggiori spessori parietali e una peggiore funzione sistolica del VS[38].

Nonostante le considerazioni sopra riportate, le evidenze circa la rilevanza diagnostica dei biomarcatori circolanti di danno cardiaco sono ancora limitate[39,40].

Ecocardiogramma

L'ecocardiogramma è l'esame non invasivo più utilizzato nei pazienti con segni e sintomi suggestivi di cardiopatia. I reperti tipici sono la dilatazione biatriale, l'aumento degli spessori parietali del VS o di entrambi i ventricoli e dimensioni della cavità del VS normali o ridotte. Occasionalmente si riscontra la presenza di versamento pericardico[41]. In oltre il 90% dei casi di AC si osserva pseudoipertrofia concentrica del VS; si possono anche osservare ipertrofia asimmetrica con ispessimento del setto, ostruzione del tratto di efflusso del VS, ma anche spessori parietali nei limiti. Il miocardio può acquisire un aspetto granulare (*sparkling*), in conseguenza della maggiore ecogenicità dei depositi di proteina amiloide[41].

La funzione diastolica è spesso significativamente compromessa[41]. Nelle fasi iniziali si osserva un pattern da alterato rilasciamento, che può progredire verso un quadro restrittivo. Il picco di velocità diastolica precoce (e'), valutato mediante Doppler tissutale, si riduce precocemente e diminuisce ulteriormente con la progressione della malattia; questo fenomeno aiuta a differenziare la AC da disturbi come la pericardite costrittiva o la cardiomiopatia ipertrofica, in cui i valori di e' sono normali o lievemente ridotti[41].

Prima del declino della FE e dello sviluppo di scompenso cardiaco si riscontra una compromissione della funzione di accorciamento longitudinale. In uno studio su 40 pazienti con AC dimostrata tramite biopsia endomiocardica e 60 pazienti con cardiomiopatia ipertrofica o cardiopatia ipertensiva, lo *strain* longitudinale globale del VS si è rivelato il parametro più efficace nel discriminare l'AC sia nell'intera popolazione che nei sottogruppi con spessore massimo di parete ≤16 mm o FE >55%[42]. Anche lo *strain* circonferenziale e radiale è ridotto nei pazienti con AC[43]. Il reperto tipico è una grave compromissione dello *strain* longitudinale basale con funzione contrattile dell'apice relativamente preservata. Tale aspetto, definito *apical sparing*, è presente nella cardiomiopatia da AL e ATTR e possiede buona sensibilità e specificità per la diagnosi di AC[44].

Nelle fasi tardive della malattia si possono osservare dilatazione e ipertrofia del ventricolo destro (VD), attribuibile ad una combinazione di ipertensione polmonare e infiltrazione del VD da parte della sostanza amiloide. La funzione dell'AS è spesso compromessa nell'AC[45] e la prevalenza di trombosi dell'AS è elevata, anche tra i pazienti in ritmo sinusale[46].

Risonanza magnetica cardiaca

La risonanza magnetica cardiaca (RMC) consente di valutare la morfologia e le dimensioni dei due ventricoli, la funzione sistolica e la composizione del tessuto miocardico e affianca i dati clinici, ecocardiografici, bioumorali e di medicina nucleare nella diagnosi non invasiva di AC[47].

L'AC è frequentemente associata a versamento pleurico (talvolta accompagnato da versamento pericardico) e ascite[48]. L'ipertrofia asimmetrica è la forma più comune di rimodellamento ventricolare nell'amiloidosi ATTR (79%), seguita dall'ipertrofia concentrica simmetrica (18%) e dall'assenza di ipertrofia del VS (3%). Nell'amiloidosi AL l'ipertrofia asimmetrica è molto meno frequente (14%), mentre l'ipertrofia concentrica è riscontrata nel 68% dei casi e l'assenza di ipertrofia nel 18%[49]. L'entità dell'ipertrofia è di solito più marcata nell'amiloidosi ATTR che nella forma AL[48]. Altri reperti comuni all'indagine di risonanza magnetica sono l'ispessimento e la dilatazione dell'AS, la trombosi in auricola sinistra, nonché l'ipertrofia del VD[48]. Per quanto riguarda la caratterizzazione tissutale, il pattern tipico consiste nell'estensione di *late gadolinium enhancement* (LGE) all'intera regione subendocardica, cui si può associare (specialmente nell'amiloidosi AL) un *early darkening* del compartimento ematico legato alla rapida eliminazione del mezzo di contrasto dal sangue verso l'interstizio miocardico, che è espanso dalla deposizione di amiloide. Il pattern tipico di LGE può essere riscontrato precocemente, prima che la massa del VS aumenti significativamente[48]. In una metanalisi di sette studi, la RMC con valutazione dell'LGE ha presentato elevati valori di sensibilità e specificità (85% e 92%, rispettivamente)[50]. L'LGE può tuttavia presentare una distribuzione differente, ad esempio focale o transmurale[51], per cui la presenza di un pattern LGE non caratteristico non consente di escludere l'AC.

La tecnica di mappatura T1 pre-contrasto sta emergendo come valido strumento diagnostico nell'AC, in particolare nei casi in cui non è possibile utilizzare il mezzo di contrasto, come nei pazienti con severa compromissione della funzione renale. Il segnale T1 nativo aumenta progressivamente con l'esten-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by Aldostefano Porcari IP 151.50.22.41 Thu, 26 Aug 2021, 11:24:25

dersi della fibrosi e dell'edema, più precocemente rispetto allo sviluppo di pseudoipertrofia del VS, del LGE o dell'elevazione dei biomarcatori circolanti. L'intensità del segnale T1 nativo presenta inoltre una correlazione con l'entità dei depositi di amiloide a livello cardiaco, per cui la valutazione seriata del segnale T1 nativo potrebbe costituire un'utile metodica di follow-up[48]. L'espansione dell'interstizio miocardico si manifesta inoltre con un aumento del segnale T1 post-contrasto, che costituisce un'altra manifestazione precoce dell'interessamento cardiaco[52].

Scintigrafia con difosfonati

Nel 1977 fu riportato per la prima volta che traccianti con fosforo marcato con ^{99m}Tc, sviluppati come traccianti ossei, si localizzavano in depositi di amiloide[53]. Questa osservazione condusse allo sviluppo di numerosi traccianti, tra cui acido ^{99m}Tc-3,3-difosfono-1,2-propanodicarbossilico (DPD), ^{99m}Tc-pirofosfato (PYP), ^{99m}Tc-metil-difosfonato (MDP) e ^{99m}Tc-idrossimetilen-difosfonato (HMDP)[54]. Nel 2005, Perugini et al.[55] studiarono la captazione di ^{99m}Tc-DPD in 25 pazienti con CA (10 ATTRv, 5 ATTRwt, 10 AL). La totalità dei 15 pazienti con ATTR mostrarono un'intensa captazione miocardica di ^{99m}Tc-DPD, mentre non si osservò alcuna captazione nei pazienti con amiloidosi AL. Numerosi altri studi hanno confermato questi risultati, permettendo di concludere che, nei pazienti con AC, un'intensa captazione di ^{99m}Tc-DPD è sostanzialmente patognomonica di cardiomiopatia da ATTR; al contrario, il mancato assorbimento del tracciante tende a escludere tale diagnosi[18,54,55].

La correlazione tra intensità della captazione del tracciante e gravità della cardiopatia, valutata in termini di spessore settale o compromissione della funzione sistolica longitudinale, costituisce la base concettuale dello score di Perugini, che prevede quattro differenti gradi di captazione: grado 0, nessuna captazione cardiaca; grado 1, captazione cardiaca presente ma meno intensa rispetto al segnale osseo; grado 2, captazione cardiaca con intensità simile o maggiore del segnale osseo; grado 3, captazione cardiaca con segnale osseo molto attenuato o assente[55]. Questo sistema è stato incorporato nell'algoritmo per la diagnosi non invasiva dell'AC di tipo ATTR, che prevede l'esecuzione della scintigrafia con difosfonati quando si sospetta l'AC sulla base di una combinazione di dati clinici, bioumorali e/o di imaging. Quando il grado Perugini è 2 o 3 e non viene rilevata alcuna proteina monoclonale, la cardiomiopatia da ATTR può essere diagnosticata senza la necessità di una conferma istologica. Al contrario, quando viene riscontrata una componente monoclonale o il grado Perugini è 1, si suggerisce la conferma istologica e la tipizzazione dell'amiloide, preferibilmente attraverso una biopsia endomiocardica. Infine, quando il grado Perugini è 0 e non c'è dimostrazione di componente monoclonale la diagnosi di AC è improbabile[47]. La scintigrafia con difosfonati può essere acquisita anche con metodica tomografica (SPECT), che permette di effettuare un'analisi semiquantitativa e segmentale[56,57]. La SPECT con difosfonati viene attualmente eseguita prevalentemente a scopo di ricerca con l'intento di definire alternative diagnostiche all'impiego dello score di Perugini; il suo impiego clinico ai fini della diagnosi e del follow-up dei pazienti non è ancora definito.

La Figura 1 riassume i dati clinici e strumentali che devono indurre a sospettare la presenza di AC.

Imaging con tomografia ad emissione di positroni

La scintigrafia con radiofarmaci osteotropi rappresenta un'indagine cardine nel sospetto clinico-strumentale di AC, tuttavia essa non è in grado, da sola, di consentire una diagnosi definitiva in tutti i pazienti, non riuscendo ad individuare l'amiloidosi AL; in questo gruppo di pazienti la diagnosi non può prescindere dalla conferma bioptica. I nuovi radiofarmaci per tomografia ad emissione di positroni (PET) per la ricerca di depositi di amiloide cerebrale nel sospetto di malattia di Alzheimer stanno dimostrando di avere buona affinità anche per i depositi di amiloide sistemici, in particolare a livello cardiaco, e rappresentano un promettente strumento per la diagnosi *in vivo* non bioptica di amiloidosi AL.

Dalla fine del 2009 sono stati messi a punto dei radiofarmaci PET con elevata affinità per la beta-amiloide marcati con ^{18}F. Il primo di questi nuovi radiofarmaci è stato il ^{18}F-florbetapir, analogo strutturale dei coloranti stilbenici utilizzati in istologia[58]. Il secondo radiofarmaco PET marcato con ^{18}F approvato dalla Food and Drug Administration per la ricerca *in vivo* dei depositi tissutali di amiloide è il ^{18}F-flutemetamolo. Per entrambi i radiofarmaci, nel 2014, è stata dimostrata la capacità di individuare accumuli miocardici di amiloide[59,60]. Il terzo, ^{18}F-florbetaben, ha una struttura molecolare molto simile al ^{18}F-florbetapir[601]. Recenti evidenze scientifiche dimostrano che la PET/tomografia computerizzata (TC) con ^{18}F-florbetaben eseguita dopo almeno 30 min dall'iniezione del radiofarmaco mostra captazione in regione cardiaca nei pazienti con amiloidosi AL ma non in quelli con amiloidosi ATTR, contribuendo ad ottenere una diagnosi differenziale non invasiva[18,62]. Pertanto, mentre la scintigrafia con radiofarmaci osteotropi può rappresentare un test diagnostico di primo livello in caso di sospetta amiloidosi ATTR, la PET/TC con radiofarmaci specifici per la sostanza amiloide, in particolare con ^{18}F-florbetaben, potrebbe essere considerata il primo strumento diagnostico nei pazienti con sospetta amiloidosi AL e potrebbe estendere il gruppo di pazienti che non necessitano di conferma invasiva della diagnosi.

DIAGNOSI

L'algoritmo diagnostico per AC proposto nel 2019 dall'Amyloidosis Research Consortium[63] riprende e modifica l'algoritmo precedentemente proposto per la diagnosi non invasiva di amiloidosi ATTR[47]. Quando i dati clinici e strumentali inducono a porre un sospetto di AC, si consiglia di ricercare la presenza di una componente monoclonale mediante il dosaggio delle catene leggere libere e attraverso l'immunofissazione delle proteine seriche e urinarie. In presenza di una componente monoclonale (cioè quando almeno una delle seguenti condizioni è sodisfatta: 1-rapporto delle concentrazioni di catene leggere libere [kappa o lambda] <0.26 o >1.65; 2-evidenza di una componente monoclonale nel siero; 3-evidenza di una componente monoclonale nelle urine), l'algoritmo prevede di indirizzare il paziente a una valutazione ematologica. La diagnosi di amiloidosi AL richiede una biopsia del grasso periombelicale oppure una biopsia dell'organo di cui si sospetta l'interessamento (solitamente rene o cuore). La sensibilità della biopsia del grasso periombelicale è limitata, per cui qualora questo esame risulti negativo bisogna procedere alla biopsia d'organo. I pezzi bioptici vanno analizzati mediante colorazione con Rosso Congo ed immunoistochimica oppure, preferibilmente, con spettrometria di massa. La biopsia per-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by Aldostefano Porcari IP 151.50.22.41 Thu, 26 Aug 2021, 11:24:25

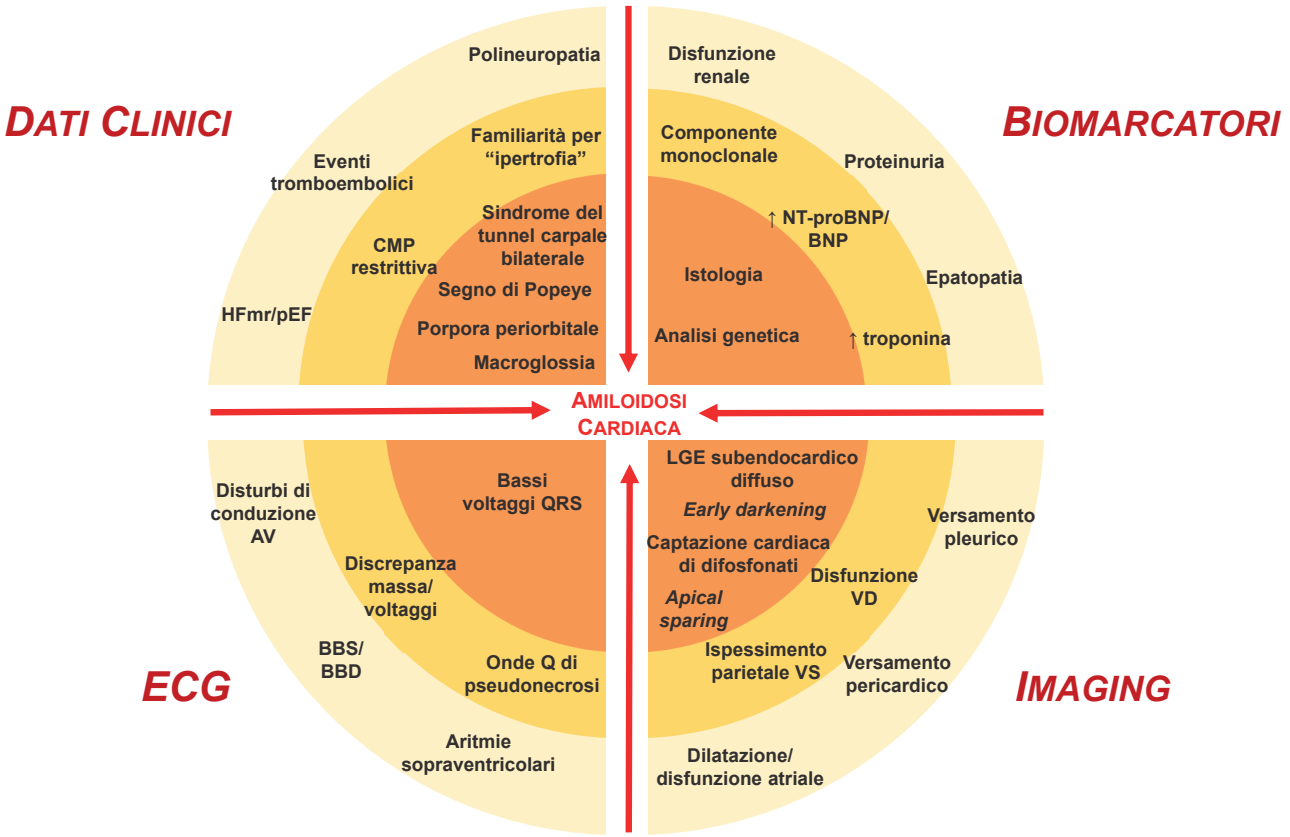

Figura 1. "Red flags" di amiloidosi cardiaca. Il sospetto di amiloidosi cardiaca aumenta progressivamente procedendo dalla periferia verso il centro del bersaglio. Il sospetto nasce osservando il problema da prospettive diverse ma integrando sempre i dati clinico-strumentali.
AV, atrioventricolare; BBD, blocco di branca destro; BBS, blocco di branca sinistro; BNP, peptide natriuretico di tipo B; ECG, elettrocardiogramma; HFmr/pEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione intermedia/preservata; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; VD, ventricolo destro; VS, ventricolo sinistro.

metterà di discriminare fra amiloidosi AL, ATTR, altre forme di amiloidosi oppure orientare verso altre diagnosi.

I pazienti senza evidenza di una componente monoclonale dovrebbero eseguire una scintigrafia con difosfonati, qualora disponibile. Se questo esame rivela una captazione intensa a livello miocardico (score di Perugini 2 o 3), si può porre diagnosi di AC ATTR e procedere ad un'analisi genetica per distinguere ATTRwt o ATTRv. Se invece la scintigrafia con difosfonati è negativa o debolmente positiva (Perugini 1) si può considerare l'esecuzione di una biopsia endomiocardica se il sospetto clinico è elevato. In alternativa alla scintigrafia con difosfonati si può eseguire direttamente la biopsia endomiocardica[63] (Figura 2).

L'algoritmo diagnostico dovrebbe essere seguito fino all'attribuzione di una diagnosi definitiva di AC o all'esclusione della stessa. È importante sottolineare che l'algoritmo proposto non deve essere seguito in maniera acritica ma va adattato al singolo caso. In particolare, la versione originale dell'algoritmo diagnostico prevedeva l'esecuzione della scintigrafia con difosfonati prima della ricerca di una componente monoclonale[47] ed è accettabile eseguire prima la scintigrafia dei prelievi per componente monoclonale oppure i due esami in parallelo; quest'ultima possibilità è anche contemplata dallo stesso documento dell'Amyloidosis Research Consortium[63] e consente di fornire un quadro più completo, con potenziali ripercussioni sulla decisione di indirizzare o meno un paziente a biopsia d'organo per la diagnosi di amiloidosi AL. Un'applicazione letterale e automatica dell'algoritmo dell'Amyloidosis Research Consortium può condurre ad esempio all'effettuazione di biopsia cardiaca in un 83enne con cardiomiopatia a fenotipo ipertrofico, immunofissazioni negative ma lieve sbilanciamento del rapporto κ/λ in cui magari la scintigrafia miocardica è altamente positiva e la cardiomiopatia è presente da molto tempo (un quadro complessivo altamente suggestivo per ATTR e MGUS). In un contesto del genere può essere ragionevole ricercare mutazioni del gene *TTR*.

Alcuni scenari che possono condurre a modificare l'algoritmo diagnostico "convenzionale" sono:

1) chiara evidenza di amiloidosi AL dai test ematochimici, con o senza scintigrafia positiva: in questo caso la diagnosi di amiloidosi AL richiede una dimostrazione istologica, mentre la diagnosi di AC AL non presuppone necessariamente una biopsia endomiocardica (qualora ci siano chiare evidenze di interessamento cardiaco in un paziente con amiloidosi AL);
2) quadro laboratoristico e clinico compatibile con semplice MGUS e scintigrafia fortemente positiva (Perugini 2-3), eventualmente in presenza di mutazione *TTR* predispo-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by Aldostefano Porcari IP 151.50.22.41 Thu, 26 Aug 2021, 11:24:25

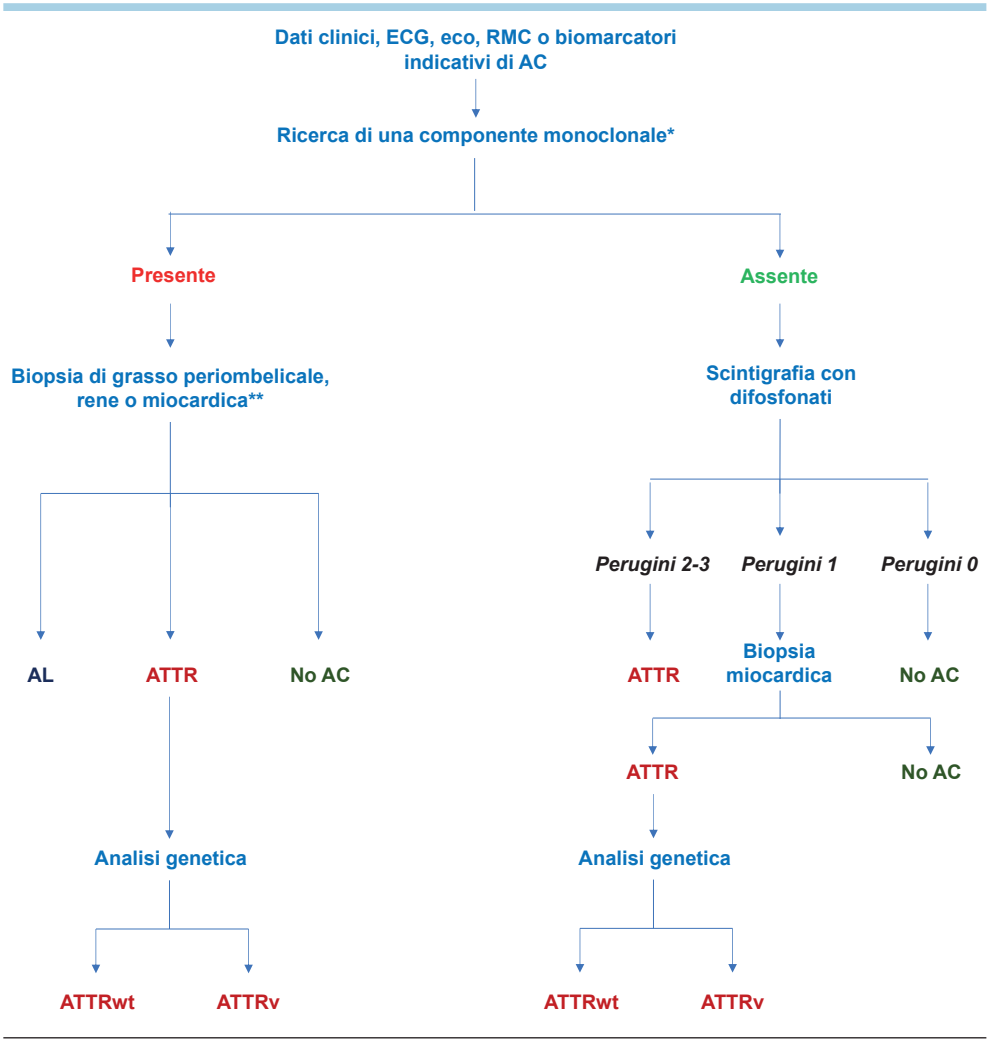

Figura 2. Algoritmo per la diagnosi di amiloidosi cardiaca (AC).
ATTR, amiloidosi da transtiretina (ATTRv, forma variante; ATTRwt, forma wild-type); ECG, elettrocardiogramma; RMC, risonanza magnetica cardiaca.
*Richiedere i seguenti esami: 1) rapporto catene leggere libere κ/λ sierico (anormale se rapporto <0.26 o >1.65), 2) immunofissazione delle proteine sieriche (anormale se viene rilevata una componente monoclonale), 3) immunofissazione delle proteine urinarie (anormale se viene rilevata una componente monoclonale). La componente monoclonale è considerata presente quando almeno uno dei tre criteri è soddisfatto.
**La biopsia dovrebbe essere eseguita a livello dell'organo che, sulla base dei dati clinici, strumentali e laboratoristici, appare coinvolto dalla malattia oppure a livello del grasso periombelicale. Se la biopsia del grasso periombelicale è negativa si rende necessaria la biopsia dell'organo coinvolto. La biopsia va analizzata mediante Rosso Congo positivo e tipizzazione dei tessuti mediante immunoistochimica o spettrometria di massa.
Modificata da Bokhari et al.[54].

nente ad un fenotipo cardiaco: in questi casi la dimostrazione istologica non è richiesta per porre diagnosi di AC ATTR;

3) debole positività della scintigrafia (Perugini 1) in assenza di proteina monoclonale: in questo caso è ragionevole procedere alla biopsia endomiocardica per diagnosticare l'AC ATTR.

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO

I livelli circolanti di vari biomarcatori si sono rivelati utili per stratificare il rischio nei pazienti con AC. Dispenzieri et al.[64] hanno mostrato che la troponina T è il miglior predittore di prognosi nell'amiloidosi AL tra diversi parametri clinici e laboratoristici. Gli autori hanno proposto un modello prognostico basato su troponina T, entità del picco monoclonale nelle urine (cioè la quantità di proteina immunoglobulina monoclonale anormale all'elettroforesi urinaria espressa in g/24h), età e FE del VS. Palladini et al.[31] hanno poi dimostrato che NT-proBNP è superiore agli indici ecocardiografici per la stratificazione del rischio nell'amiloidosi AL. Sulla base di questi risultati è stata creata la prima versione del Mayo Staging System (Mayo2004), che prevede la classificazione dei pazienti sulla base di valori soglia di NT-proBNP (<332 ng/l) e troponina T (<35 ng/l) o troponina I (<100 ng/l). Nello studio di validazione, il 33% dei pazienti è stato classificato allo stadio I (entrambi i biomarcatori al di sotto delle soglie), il 30% allo stadio II (un biomarcatore elevato) e il 37% allo stadio III (entrambi i biomarcatori elevati), con

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by Aldostefano Porcari IP 151.50.22.41 Thu, 26 Aug 2021, 11:24:25

sopravvivenza mediana di 26, 11 e 4 mesi, rispettivamente[65]. Studi successivi hanno confermato il ruolo prognostico delle troponine[66] e del BNP[67] nell'amiloidosi AL. NT-proBNP e BNP mantengono il loro valore prognostico indipendente anche nei pazienti con filtrato glomerulare compreso tra 60 e 15 ml/min/1.73 m^2, ma solo il BNP è in grado di stratificare il rischio di soggetti con filtrato glomerulare <15 ml/min/1.73 m^2[68]. Il sistema di stadiazione della Boston University, simile al Mayo2004, ma che include BNP invece di NT-proBNP, è stato recentemente validato in una piccola coorte di 44 pazienti e ha mostrato un accordo del 98% con Mayo2004[69].

I pazienti in stadio III del Mayo2004 sono piuttosto eterogenei in termini di sopravvivenza. In particolare, uno studio collaborativo europeo sull'amiloidosi AL ha rilevato che valori di NT-proBNP >8500 ng/l e pressione arteriosa sistolica <100 mmHg erano predittori indipendenti di sopravvivenza e ha identificato un sottogruppo di pazienti con la sopravvivenza più breve (<3 mesi)[70,71]. È stato quindi aggiunto uno stadio IIIb (troponina T/I e NT-proBNP entrambi elevati e NT-proBNP >8500 ng/l) al Mayo2004; questo sistema di stadiazione è talvolta indicato come Mayo3b o Mayo2004/European[70,71].

Nel 2012 è stato sviluppato un altro sistema di stadiazione considerando anche la gravità della gammopatia monoclonale[72], basato sulla dimostrazione che la differenza fra catene leggere amiloidogeniche e non amiloidogeniche (dFLC) rappresenta un fattore prognostico indipendente nell'amiloidosi AL[73]. Il sistema di punteggio Mayo2012 assegna 1 punto per ogni biomarcatore sopra il limite di riferimento: NT-proBNP ≥1800 ng/l, troponina T ≥25 ng/l, dFLC ≥180 mg/l. Nello studio di validazione, la sopravvivenza mediana era di 94, 40, 14 e 6 mesi negli stadi I, II, III e IV, rispettivamente[72]. Il sistema Mayo2012 è diventato il *gold standard* nella pratica clinica. Un recente studio monocentrico che ha valutato 194 pazienti con amiloidosi AL nel periodo 2009-2016 ha messo in dubbio la validità prognostica del cut-off attualmente adottato di 180 mg/l per dFLC, affermando che la dFLC basale forniva informazioni prognostiche solo considerando un cut-off pari a ≥50 mg/l[74].

Il ruolo dei biomarcatori nella stratificazione prognostica dei pazienti con ATTR è meno definito rispetto alla amiloidosi AL. Grogan et al.[75] hanno proposto un sistema di classificazione in tre gruppi a seconda dei cut-off di troponina T (50 ng/l) e NT-proBNP (3000 ng/l). La sopravvivenza a 4 anni è stata del 57%, 42% e 18% per lo stadio I (entrambi i valori inferiori al cut-off), lo stadio II (un marcatore superiore al cut-off) e lo stadio III (entrambi i marcatori superiori al cut-off). Analogamente, Gillmore et al.[76] hanno recentemente ideato un sistema di classificazione a tre stadi per l'amiloidosi ATTRwt e ATTRv utilizzando NT-proBNP (cut-off: 3000 ng/l) e filtrato glomerulare (cut-off: 45 ml/min/1.73 m^2): il 45% dei pazienti era in stadio I, il 38% nello stadio II e il 16% nello stadio III, con una sopravvivenza mediana di 69, 47 e 24 mesi, rispettivamente.

TERAPIE ATTIVE SULLA CASCATA AMILOIDOGENICA

Amiloidosi AL

Il trattamento dell'amiloidosi AL si fonda sulla soppressione del clone plasmacellulare amiloidogenico. La scelta dell'approccio terapeutico è basata sulla valutazione della classe di rischio individuale del paziente, con particolare riferimento alla severità dell'impegno cardiaco. Circa il 20% dei pazienti con una nuova diagnosi di amiloidosi AL è giudicato idoneo a ricevere un trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche[77]. Per la terapia di induzione viene usato nella maggior parte dei protocolli il bortezomib, un inibitore del proteosoma di prima generazione, in associazione allo steroide o con l'aggiunta di ciclofosfamide (secondo lo schema CyBorD). Al posto della ciclofosfamide può essere somministrata in prima linea la talidomide, un farmaco immunomodulante di prima generazione[78,79]. L'utilizzo della talidomide nella terapia di induzione deve comunque essere valutato con attenzione perché, sebbene efficace, risulta meno tollerato nei pazienti con amiloidosi AL[80,81]. Per il trapianto viene tipicamente utilizzata una chemioterapia mieloablativa con alte dosi di melfalan (in genere 200 mg/m^2), un agente alchilante[82-86]. In pazienti con altre comorbilità o particolarmente anziani è possibile utilizzare una dose ridotta (100-140 mg/m^2)[87].

Non esiste al momento un consenso generale sulla terapia da utilizzare nei pazienti con amiloidosi AL non candidabili al trapianto. I pazienti meno fragili possono essere trattati secondo lo schema CyBorD. In alternativa la ciclofosfamide può essere sostituita dal melfalan orale secondo lo schema BMDex[88]. L'utilizzo di melfalan e desametasone senza bortezomib (MDex) può costituire un'opzione efficace in pazienti particolarmente anziani o fragili[89]. La necessità di una terapia ematologica specifica richiede una stretta collaborazione con un ematologo di riferimento o possibilmente con un centro di ematologia con una competenza specifica.

Amiloidosi ATTR

Il trapianto ortotopico di fegato permette di rimpiazzare le catene ATTR mutate con le *wild-type*. Si tratta di una procedura per la prima volta utilizzata per due pazienti svedesi con amiloidosi ATTRvnVal30Met128 e che si associa ad un miglioramento della prognosi a lungo termine. Tuttavia, una complicanza del trapianto di fegato nei pazienti con ATTRv è rappresentata dal fatto che depositi preesistenti di amiloide mutata possono continuare a espandersi utilizzando catene TTRwt[90]. Questo determina una progressione di malattia e infatti l'evoluzione della cardiomiopatia post-trapianto non è infrequente, soprattutto in quei soggetti con precedente infiltrazione cardiaca o evidenza di coinvolgimento cardiaco[91].

Il tafamidis è un farmaco antinfiammatorio non steroideo che funziona come stabilizzatore della TTR. Per comprenderne il meccanismo d'azione è opportuno premettere che la TTR contiene due paia di interfacce dimero-dimero, che insieme formano due tasche di legame tetrameriche e idrofobiche, normalmente occupate dalla tiroxina. Le molecole come il tafamidis sono state disegnate per occupare questi siti di legame del T4, con la conseguenza di stabilizzare il tetramero di TTR e ridurne la dissociazione, riducendo il tasso di formazione di fibrille[92]. Nei pazienti con segni iniziali di ATTRv, tafamidis sembra essere in grado di ritardare la progressione clinica, in particolare lo sviluppo di neuropatie periferiche ATTR-mediate. Lo studio di fase 3 ATTR-ACT ha recentemente dimostrato come tafamidis (80 o 20 mg/die) è associato ad un miglioramento della mortalità per tutte le cause e ad un minor tasso di ospedalizzazioni per cause cardiovascolari rispetto a placebo in pazienti con AC ATTR[93]. Al momento, tuttavia, tafamidis, per quanto possa essere utilizzato in pazienti selezionati con polineuropatia amiloidotica familiare, non è ancora approvato dalle autorità regolatorie italiane per il trattamento della cardiomiopatia da ATTR.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by Aldostefano Porcari IP 151.50.22.41 Thu, 26 Aug 2021, 11:24:25

Patisiran è uno *small interfering RNA* che blocca l'espressione di *TTR wild-type* e mutata[94]. Esso è incapsulato in nanoparticelle lipidiche mirate al fegato e viene somministrato tramite infusione endovenosa[94,95]. Un'analisi dei risultati dello studio di fase 3 APOLLO, che ha arruolato pazienti con ATTRv e polineuropatia, suggerisce che patisiran possa rallentare la progressione della cardiomiopatia[96,97]. Inotersen è un oligonucleotide antisenso che inibisce la produzione di TTR mutata e che si è rilevato sicuro ed efficace nei pazienti con interessamento neurologico[98]. Tuttavia non ci sono ancora dati solidi a supporto della sua efficacia nei pazienti con fenotipo esclusivamente cardiaco.

GESTIONE DELLA TERAPIA CARDIOLOGICA

Il coinvolgimento cardiaco è un'importante causa di morbilità e mortalità nei pazienti con amiloidosi, ha un'evoluzione parzialmente indipendente da quella della patologia sottostante e richiede particolari accortezze nella scelta delle terapie mediche o dell'impianto di dispositivi[99] (Tabella 1).

Gli algoritmi terapeutici raccomandati dalle linee guida internazionali per lo scompenso cardiaco non possono essere applicati all'AC AL o ATTR perché le terapie mirate al danno cardiaco e le sue conseguenze dirette possono produrre benefici limitati, per lo più rivolti alla riduzione della dispnea attraverso i diuretici. I beta-bloccanti possono essere scarsamente tollerati o controindicati, ad esempio a causa di ipotensione, disturbi della conduzione o impossibilità di aumentare adeguatamente la gittata cardiaca, specialmente nei casi con evidente fisiopatologia restrittiva, quando la gittata cardiaca diventa criticamente dipendente dalla frequenza cardiaca[74]. Anche gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o gli antagonisti del recettore dell'angiotensina (ACEi/ARB) possono essere scarsamente tollerati, in particolare nei pazienti ipotesi. Tuttavia, quasi il 30% dei pazienti nello studio ATTR-ACT era in trattamento con beta-bloccanti o ACEi/ARB[75]. Gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi sono usati frequentemente e in modo sicuro nei pazienti con AC[68,70]. A causa della mancanza di evidenze sul loro impatto prognostico nell'AC ATTR, non è possibile formulare raccomandazioni specifiche; tuttavia, come mostrato recentemente in una coorte di 99 pazienti con AC, i farmaci di antagonismo neurormonale potrebbero essere considerati in assenza di chiare controindicazioni, a partire da basse dosi, con una lenta titolazione e un attento monitoraggio[68,76].

I diuretici dell'ansa sono essenziali per alleviare la dispnea e possono essere somministrati a dosi anche elevate per ridurre la congestione polmonare e periferica, in particolare nei pazienti con grave disfunzione diastolica[70]. La terapia di combinazione, ad esempio con torasemide e spironolattone, è utilizzabile[70]. È necessario evitare un peggioramento della funzione renale, disturbi elettrolitici o un'eccessiva riduzione del precarico[70].

Tabella 1. Raccomandazioni per la gestione del paziente con amiloidosi cardiaca.

I beta-bloccanti e i farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone sono controindicati?	I beta-bloccanti e ACEi/ARB devono essere somministrati con cautela. Gli MRA sono meglio tollerati.
Come rispondono questi pazienti alla terapia diuretica e inotropa?	La terapia diuretica allevia la congestione ed è piuttosto sicura; devono essere evitati l'esaurimento del volume e i disturbi elettrolitici. La risposta agli inotropi è generalmente scarsa.
Quando i pazienti dovrebbero ricevere un defibrillatore in prevenzione primaria?	In assenza di chiare evidenze di efficacia anche in prevenzione secondaria, l'impianto di defibrillatore in prevenzione primaria può essere preso in considerazione nei pazienti con classe NYHA <IV, aspettativa di vita >1 anno e storia di sincope da sforzo o tachicardia ventricolare (sostenuta o non sostenuta).
L'impianto di LVAD e il trapianto di cuore sono fattibili?	L'impianto di LVAD è tecnicamente fattibile, ma la prognosi è scarsa. Il trapianto di cuore può essere considerato in pazienti con ATTRv (eventualmente combinato a trapianto di fegato), ATTRwt <65 anni e pazienti selezionati con amiloidosi AL.
Quali sono le indicazioni alla terapia anticoagulante? Quali farmaci dovrebbero essere scelti?	La terapia anticoagulante deve essere somministrata per qualsiasi aritmia atriale e può essere presa in considerazione nei pazienti con ritmo sinusale ma con un atrio sinistro dilatato e disfunzionante. Si possono prescrivere sia AVK che NOAC, con le stesse controindicazioni e criteri per le riduzioni della dose degli altri pazienti con fibrillazione atriale.
Si dovrebbe prediligere una strategia di controllo del ritmo o di controllo della frequenza? Quando dovrebbe essere eseguita l'ecocardiografia transesofagea prima della cardioversione elettiva? La cardioversione è efficace?	Non è possibile fornire raccomandazioni riguardo alla scelta preferenziale del controllo del ritmo o della frequenza. I pazienti dovrebbero sempre essere sottoposti a ecocardiografia transesofagea prima di una cardioversione elettiva. La cardioversione elettrica sembra efficace e sicura.
Quale antiaritmico può essere utilizzato? L'ablazione transcatetere delle aritmie atriali è efficace?	I farmaci con effetti inotropi o cronotropi negativi devono essere evitati. La digossina dovrebbe essere somministrata con grande cautela. L'ablazione transcatetere del substrato di fibrillazione atriale, flutter o tachicardia non sembra particolarmente efficace.
Si possono somministrare calcio-antagonisti non diidropiridinici?	Diltiazem e verapamil dovrebbero essere evitati.
Quali sono le indicazioni all'impianto di pacemaker?	Le principali indicazioni all'impianto di pacemaker sono il blocco trifascicolare e l'allungamento dell'intervallo atrioventricolare durante il follow-up.

ACEi, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti del recettore dell'angiotensina; AL, amiloidosi da catene leggere; ATTR, amiloidosi da transtiretina (ATTRv, forma variante; ATTRwt, forma wild-type); AVK, antagonisti della vitamina K; LVAD, dispositivo di assistenza ventricolare sinistra; MRA, antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi; NOAC, nuovi anticoagulanti orali; NYHA, New York Heart Association. Modificata da Aimo et al.[99].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by Aldostefano Porcari IP 151.50.22.41 Thu, 26 Aug 2021, 11:24:25

La terapia con calcio-antagonisti non diidropiridinici (verapamil e diltiazem) è sconsigliata dato che non esiste alcuna evidenza di beneficio a fronte di segnalazioni di blocco atrioventricolare e di deterioramento emodinamico[70]. Le diidropiridine possono essere prescritte, sebbene non siano frequentemente necessarie dato che i pazienti con AC tendono ad essere ipotesi.

In uno studio retrospettivo monocentrico, condotto su 26 pazienti con AC ospedalizzati per shock cardiogeno, la risposta alla terapia con inotropi (dobutamina, noradrenalina, levosimendan) è stata scarsa, con 17 pazienti (81%) morti durante il ricovero e altri 4 (15%) entro 3 mesi[78]. Pertanto, la terapia inotropa non sembra essere in grado di migliorare la prognosi infausta dello shock cardiogeno in AC. Una serie recentemente pubblicata ha tuttavia mostrato la sicurezza dell'utilizzo di levosimendan in pazienti con AC e scompenso acuto[79].

Gestione di aritmie atriali e disturbi della conduzione atrioventricolare

L'accumulo di amiloide nella parete atriale predispone a FA, flutter e tachicardia atriale. A causa della mancanza di studi specifici, non è possibile formulare raccomandazioni circa l'importanza di ristabilire un ritmo sinusale (strategia di controllo del ritmo) rispetto al controllo farmacologico della frequenza cardiaca (strategia di controllo della frequenza). In un'analisi retrospettiva dei registri della Mayo Clinic sono stati valutati tutti i pazienti con AC (n=58) con indicazione a cardioversione elettrica elettiva per aritmie atriali (FA nel 58%, flutter atriale nel 41%, tachicardia atriale nell'1%); questi pazienti sono stati confrontati con 114 soggetti senza AC sottoposti a cardioversione elettrica. I pazienti con AC avevano velocità di svuotamento dell'auricola sinistra significativamente più basse rispetto ai controlli e più spesso trombosi intra-atriale. Si raccomanda quindi che tutti i pazienti con AC vengano sottoposti a ecocardiogramma transesofageo prima di una cardioversione elettrica elettiva, a prescindere dal tipo e dalla durata della terapia anticoagulante[80].

Qualora si rendano necessari agenti antiaritmici per il controllo del ritmo o della frequenza, i farmaci con un effetto inotropo o cronotropo negativo devono essere evitati o usati con cautela perché determinano un rischio di scompenso cardiaco. L'amiodarone è un'opzione di terapia antiaritmica per il suo profilo di sicurezza favorevole nelle cardiomiopatie; il suo utilizzo è stato raccomandato sia nell'amiloidosi AL che nella forma ATTR[69,70]. La digossina è stata tradizionalmente controindicata a causa di alcune segnalazioni di tossicità in pazienti con AC attribuita all'accumulo di digossina nei depositi di amiloide[81,82]. Tuttavia, una serie retrospettiva di 107 pazienti con amiloidosi AL trattati con digossina tra il 2000 e il 2015 ha suggerito che la digossina può essere utilizzata con cautela in questi pazienti[83], controllando strettamente la funzione renale e monitorando regolarmente la digossinemia ed i potenziali effetti avversi.

L'ablazione transcatetere per le aritmie atriali può mirare al meccanismo dell'aritmia atriale o al controllo della frequenza cardiaca attraverso l'ablazione del nodo atrioventricolare. I dati sui risultati dell'ablazione transcatetere sono limitati. L'ablazione può aiutare a mantenere il ritmo sinusale, specialmente nel contesto del flutter atriale. Tuttavia, le percentuali di successo a lungo termine delle terapie ablative diverse dall'ablazione del nodo atrioventricolare sono probabilmente inferiori in questi pazienti rispetto ai pazienti senza AC[69].

Nei pazienti con AC, l'anticoagulazione dovrebbe essere prescritta per qualsiasi aritmia atriale, anche indipendentemente dal punteggio CHA_2DS_2-VASc[69], e può essere considerata anche per alcuni pazienti in ritmo sinusale, quando gli atri sono ingrossati e disfunzionali, e il rischio di sanguinamento è basso[69]. Un recente studio ha mostrato che gli eventi tromboembolici sono frequenti nei pazienti con AC anche in assenza di storia di FA[84]. In assenza di evidenze specifiche circa la sicurezza e l'efficacia relative delle possibili strategie anticoagulanti nei pazienti con AC, possono essere prescritti sia gli antagonisti della vitamina K sia i nuovi anticoagulanti orali, tenendo conto delle stesse controindicazioni e criteri per le riduzioni della dose considerati in altri pazienti. È stata segnalata un'interazione tra desametasone, un farmaco usato frequentemente in pazienti con amiloidosi AL, e antagonisti della vitamina K, con prolungamento dell'*international normalized ratio*[85]. Nei pazienti che ricevono i nuovi anticoagulanti orali bisogna prestare particolare attenzione alla funzione renale.

Si possono considerare come indicazioni principali all'impianto di pacemaker il blocco trifascicolare e l'allungamento dell'intervallo atrioventricolare durante il follow-up.

Defibrillatore impiantabile e trapianto cardiaco

Le indicazioni e il beneficio dell'impianto di defibrillatore in prevenzione primaria sono incerti. La morte cardiaca improvvisa è tra le forme più comuni di morte nei pazienti con AC, ma è spesso conseguenza di attività elettrica senza polso o di ritmi non defibrillabili[86]. Inoltre, le soglie di defibrillazione e le percentuali di complicanze sono più alte che in altri pazienti e non è stato mai dimostrato che gli shock appropriati del defibrillatore si traducano in un beneficio prognostico[87]. Un algoritmo decisionale proposto dallo Stanford Amyloid Center sulla base di un'analisi retrospettiva dei dati di 31 pazienti suggerisce che l'impianto di un defibrillatore in prevenzione primaria potrebbe essere considerato in pazienti con classe NYHA inferiore a IV e aspettativa di vita superiore a 1 anno in caso di sincope da sforzo o documentazione di tachicardia ventricolare (non sostenuta o sostenuta)[88]. Complessivamente, non esistono evidenze circa il beneficio dell'impianto di un defibrillatore neanche in prevenzione secondaria ed è necessaria una rigorosa valutazione del singolo caso fatta in un centro con competenza aritmologica e una conoscenza della patologia amiloidotica.

L'impianto di un dispositivo di assistenza ventricolare sinistra è generalmente fattibile, ma la mortalità intraospedaliera è piuttosto alta e la prognosi complessiva è sfavorevole[89]. Il trapianto di cuore è un'opzione per i pazienti con ATTRv (anche in associazione al trapianto di fegato), per i pochi pazienti con ATTRwt di età <65 anni e per pazienti selezionati con amiloidosi AL, dopo che la chemioterapia iniziale ha portato ad un controllo efficace della discrasia ematica[78,79]. L'elevata mortalità in lista d'attesa (fino al 40% nell'amiloidosi AL) e gli esiti post-trapianto subottimali costituiscono i problemi principali[90].

PROPOSTA DI PERCORSO DIAGNOSTICO E GESTIONALE NELLA REGIONE TOSCANA

Il sospetto clinico di AC deve essere posto sulla base dei segni, sintomi e dati strumentali descritti estesamente nel paragrafo dedicato e schematizzati nella Figura 1.

L'inquadramento diagnostico dei pazienti con AC dovrebbe essere articolato nei seguenti passaggi:

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by Aldostefano Porcari IP 151.50.22.41 Thu, 26 Aug 2021, 11:24:25

1) esami di I livello: valutazione clinica, ECG, ecocardiogramma, dosaggio di troponina e peptidi natriuretici, ECG dinamico secondo Holter;
2) esami di II livello: RMC, ricerca di una componente monoclonale, scintigrafia con difosfonati;
3) esami di III livello: biopsia del grasso periombelicale, endomiocardica o renale, analisi genetica.

Gli esami di I livello possono essere eseguiti in qualunque struttura. Per quanto riguarda gli esami di II livello, la ricerca di una componente monoclonale presuppone un laboratorio di analisi dotato delle apparecchiature necessarie per eseguire tutti gli esami seguenti: dosaggio delle catene leggere libere sieriche e urinarie, immunofissazione delle proteine sieriche, immunofissazione delle proteine urinarie. La RMC e la scintigrafia con difosfonati dovrebbero essere eseguite preferenzialmente presso i laboratori di riferimento e previa discussione del caso, in modo da evitare refertazioni avulse dal contesto clinico. Ulteriori indagini come SPECT con difosfonati o PET con traccianti per l'amiloide vengono eseguite pressoché esclusivamente a scopo di ricerca.

Mentre nel caso delle patologie tempo-dipendenti quali infarto miocardico o ictus è fondamentale individuare centri "hub" e centri "spoke" con ruoli e competenze nettamente distinte, il modello organizzativo probabilmente più efficace nel caso dell'AC è quello della "rete" di centri con diversi livelli di specializzazione, distinguibili sulla base degli esami che vi si possono eseguire (I, II e III livello). Possiamo definire come "centri periferici" le strutture non dedicate all'AC in cui si possono effettuare al massimo esami di II livello. Possiamo invece parlare di "centri di riferimento" a proposito delle strutture che rispondono ai seguenti requisiti: 1) la possibilità di eseguire gli esami di III livello sopra specificati; 2) un'attiva collaborazione fra specialisti di diverse discipline (cardiologi, internisti, ematologi, nefrologi, radiologi, medici nucleari, genetisti) con una conoscenza approfondita dell'amiloidosi; 3) un ambulatorio dedicato ai pazienti con amiloidosi; 4) uno specifico interesse di ricerca per l'AC testimoniato dalla partecipazione a studi clinici. Nell'area tosco-umbra, questi centri sono attualmente il Centro di Riferimento Regionale Toscano (Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi di Firenze), la Fondazione Toscana Gabriele Monasterio di Pisa e l'Ambulatorio Cardiomiopatie, Unità Operativa Complessa di Cardiologia di Arezzo. Nel caso in cui si sospetti un caso di AC, dopo gli accertamenti di I livello ed eventualmente di II livello si consiglia di riferire il paziente a uno dei centri di riferimento, dove possa essere completato il percorso diagnostico. In questi centri, l'interazione fra specialisti può avvenire anche al di fuori di riunioni strutturate, come nel caso dell'Heart Team, a seconda delle necessità poste dal caso specifico. L'impostazione di terapie specifiche per l'AC (approvate o sperimentali, nel contesto di studi clinici) presuppone la presa in carico del paziente da parte di un centro di riferimento. Il successivo follow-up potrà essere demandato (totalmente o parzialmente) a un centro periferico, tuttavia le fasi di destabilizzazione della malattia dovrebbero essere gestite preferenzialmente nei centri di riferimento oppure in stretta collaborazione con questi.

CONCLUSIONI

La diagnosi di AC è spesso complicata dall'eterogeneità fenotipica, dal frequente coinvolgimento sistemico, dalla mancanza di un singolo strumento diagnostico non invasivo e dalla consapevolezza ancora limitata della malattia da parte della comunità medica. Recenti studi hanno messo in discussione la visione dell'AC come malattia rara e incurabile e hanno ridefinito l'epidemiologia e le opzioni terapeutiche di questa condizione. Una diagnosi mancata o tardiva può avere un impatto deleterio sulla prognosi del paziente, in quanto ritarda o impedisce la somministrazione di trattamenti potenzialmente salvavita, come la chemioterapia nel caso dell'amiloidosi AL. I medici che possono trovarsi a gestire pazienti affetti da AC devono quindi essere in grado di riconoscere le "red flags" di amiloidosi o AC, al fine di avviare tempestivamente un iter diagnostico adeguato[91]. Per attuare questo iter è necessario attuare una strategia che consenta di avere una diagnosi precisa ed una stratificazione prognostica adeguata. Per raggiungere questo obiettivo la modalità organizzativa più adeguata è quella attuabile in una rete regionale con centri di riferimento ben definiti ed una rete che collabori sia partecipando alla diagnostica per competenza, che facendosi carico del follow-up una volta completato l'iter diagnostico-terapeutico iniziale.

RIASSUNTO

La diagnosi di amiloidosi cardiaca (AC) è impegnativa a causa della sua eterogeneità fenotipica e del coinvolgimento sistemico che spesso richiede l'interazione tra esperti di diverse discipline, della mancanza di un unico strumento diagnostico non invasivo e della scarsa consapevolezza della patologia nella comunità medica. Studi recenti hanno portato a comprendere che l'AC non è una malattia rara e hanno ridefinito l'epidemiologia e le opzioni terapeutiche per questa condizione. Una diagnosi mancata o tardiva può avere un impatto profondo sulla prognosi del paziente, poiché non consente di iniziare prontamente trattamenti potenzialmente salvavita, in particolare la chemioterapia nel caso dell'amiloidosi da catene leggere. Per un'identificazione tempestiva dell'AC, i cardiologi dovrebbero essere in grado di riconoscere le "red flags" che richiedono specifici accertamenti diagnostici. I cardiologi che gestiscono pazienti con AC devono inoltre prendere decisioni spesso problematiche circa le terapie farmacologiche e la necessità di dispositivi. Il presente documento di consenso si propone di fornire una guida pratica per la diagnosi e la gestione dei pazienti con AC per i professionisti appartenenti alla rete toscana dei cardiologi ospedalieri.

Parole chiave. Amiloidosi cardiaca; Diagnosi; Stratificazione del rischio; Terapia.

BIBLIOGRAFIA

1. Nienhuis HL, Bijzet J, Hazenberg BP. The prevalence and management of systemic amyloidosis in Western Countries. Kidney Dis 2016;2:10-9.

2. Vergaro G, Aimo A, Barison A, et al. Keys to early diagnosis of cardiac amyloidosis: red flags from clinical, laboratory and imaging findings. Eur J Prev Cardiol 2020;27:1806-15.

3. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, et al. Natural history, quality of life, and outcome in cardiac transthyretin amyloidosis. Circulation 2019;140:16-26.

4. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J 2015;36:2585-94.

5. Scully PR, Patel KP, Treibel TA, et al. Prevalence and outcome of dual aortic

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by Aldostefano Porcari IP 151.50.22.41 Thu, 26 Aug 2021, 11:24:25

stenosis and cardiac amyloid pathology in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. Eur Heart J 2020;41:2759-67.
6. Tahir UA, Doros G, Kim JS, Connors LH, Seldin DC, Sam F. Predictors of mortality in light chain cardiac amyloidosis with heart failure. Sci Rep 2019;9:8552.
7. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. Amyloid 2018;25:215-9.
8. Quock TP, Yan T, Chang E, Guthrie S, Broder MS. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. Blood Adv 2018;2:1046-53.
9. González-López E, Gagliardi C, Dominguez F, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. Eur Heart J 2017;38:1895-904.
10. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med 2018;378:241-9.
11. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. Eur Heart J 2013;34:520-8.
12. Sekijima Y, Uchiyama S, Tojo K, et al. High prevalence of wild-type transthyretin deposition in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome: a common cause of carpal tunnel syndrome in the elderly. Hum Pathol 2011;42:1785-91.
13. Yoshida N, Tsuchida Y. "Popeye" sign. N Engl J Med 2017;377:1976.
14. Ternacle J, Krapf L, Mohty D, et al. Aortic stenosis and cardiac amyloidosis: JACC review topic of the week. J Am Coll Cardiol 2019;74:2638-51.
15. Tomberli B, Cappelli F, Perfetto F, Olivotto I. Abrupt onset of refractory heart failure associated with light-chain amyloidosis in hypertrophic cardiomyopathy. JAMA Cardiol 2017;2:94-7.
16. Frustaci A, Galea N, Verardo R, et al. Kappa-light chain amyloid overlapping hypertrophic cardiomyopathy with myocardial noncompaction. Circ Cardiovasc Imaging 2020;13:e010379.
17. Bartolini S, Baldasseroni S, Fattirolli F, et al. Poor right ventricular function is associated with impaired exercise capacity and ventilatory efficiency in transthyretin cardiac amyloid patients. Intern Emerg Med 2020 Sep 12. doi: 10.1007/s11739-020-02474-1 [Epub ahead of print].
18. Cappelli F, Gallini C, Di Mario C, et al. Accuracy of 99mTc-hydroxymethylene diphosphonate scintigraphy for diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. J Nucl Cardiol 2019;26:497-504.
19. Nicol M, Deney A, Lairez O, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in cardiac amyloidosis. Eur J Heart Fail 2020 Oct 2. doi: 10.1002/ejhf.2016 [Epub ahead of print].
20. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. Circulation 2009;120:1203-12.
21. Cappelli F, Vignini E, Martone R, et al. Baseline ECG features and arrhythmic profile in transthyretin versus light chain cardiac amyloidosis. Circ Heart Fail 2020;13:e006619.
22. Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, Kyle RA, Tajik AJ, Grogan M. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. Am J Cardiol 2005;95:535-7.
23. Austin BA, Duffy B, Tan C, Rodriguez ER, Starling RC, Desai MY. Comparison of functional status, electrocardiographic, and echocardiographic parameters to mortality in endomyocardial-biopsy proven cardiac amyloidosis. Am J Cardiol 2009;103:1429-33.
24. Mussinelli R, Salinaro F, Alogna A, et al. Diagnostic and prognostic value of low QRS voltages in cardiac AL amyloidosis. Ann Noninvasive Electrocardiol 2013;18:271-80.
25. Boldrini M, Salinaro F, Mussinelli R, et al. Prevalence and prognostic value of conduction disturbances at the time of diagnosis of cardiac AL amyloidosis. Ann Noninvasive Electrocardiol 2013;18:327-35.
26. Perlini S, Salinaro F, Cappelli F, et al. Prognostic value of fragmented QRS in cardiac AL amyloidosis. Int J Cardiol 2013;167:2156-61.
27. Longhi S, Quarta CC, Milandri A, et al. Atrial fibrillation in amyloidotic cardiomyopathy: prevalence, incidence, risk factors and prognostic role. Amyloid 2015;22:147-55.
28. Orini M, Graham AJ, Martinez-Naharro A, et al. Noninvasive mapping of the electrophysiological substrate in cardiac amyloidosis and its relationship to structural abnormalities. J Am Heart Assoc 2019;8:e012097.
29. Khanna S, Lo P, Cho K, Subbiah R. Ventricular arrhythmias in cardiac amyloidosis: a review of current literature. Clin Med Insights Cardiol 2020;14:1179546820963055.
30. Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar SK, et al. High sensitivity cardiac troponin T in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. Heart 2014;100:383-8.
31. Palladini G, Campana C, Klersy C, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. Circulation 2003;107:2440-5.
32. Wechalekar AD, Gillmore JD, Wassef N, Lachmann HJ, Whelan C, Hawkins PN. Abnormal N-terminal fragment of brain natriuretic peptide in patients with light chain amyloidosis without cardiac involvement at presentation is a risk factor for development of cardiac amyloidosis. Haematologica 2011;96:1079-80.
33. Merlini G, Wechalekar AD, Palladini G. Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. Blood 2013;121:5124-30.
34. Damy T, Costes B, Hagège AA, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. Eur Heart J 2016;37:1826-34.
35. Lehrke S, Steen H, Kristen AV, et al. Serum levels of NT-proBNP as surrogate for cardiac amyloid burden: new evidence from gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in patients with amyloidosis. Amyloid 2009;16:187-95.
36. Kristen AV, Maurer MS, Rapezzi C, Mundayat R, Suhr OB, Damy T. Impact of genotype and phenotype on cardiac biomarkers in patients with transthyretin amyloidosis – report from the Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS). PLoS One 2017;12:e0173086.
37. Kristen AV, Giannitsis E, Lehrke S, et al. Assessment of disease severity and outcome in patients with systemic light-chain amyloidosis by the high-sensitivity troponin T assay. Blood 2010;116:2455-61.
38. Cappelli F, Baldasseroni S, Bergesio F, et al. Echocardiographic and biohumoral characteristics in patients with AL and TTR amyloidosis at diagnosis. Clin Cardiol 2015;38:69-75.
39. Takashio S, Yamamuro M, Izumiya Y, et al. Diagnostic utility of cardiac troponin T level in patients with cardiac amyloidosis. ESC Heart Fail 2018;5:27-35.
40. Hu K, Liu D, Salinger T, et al. Value of cardiac biomarker measurement in the differential diagnosis of infiltrative cardiomyopathy patients with preserved left ventricular systolic function. J Thorac Dis 2018;10:4966-75.
41. Kyriakou P, Mouselimis D, Tsarouchas A, et al. Diagnosis of cardiac amyloidosis: a systematic review on the role of imaging and biomarkers. BMC Cardiovasc Disord 2018;18:221.
42. Pagourelias ED, Mirea O, Duchenne J, et al. Echo parameters for differential diagnosis in cardiac amyloidosis: a head-to-head comparison of deformation and nondeformation parameters. Circ Cardiovasc Imaging 2017;10:e005588.
43. Sun JP, Stewart WJ, Yang XS, 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.
44. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by Aldostefano Porcari IP 151.50.22.41 Thu, 26 Aug 2021, 11:24:25

sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. Heart 2012;98:1442-8.
45. Nochioka K, Quarta CC, Claggett B, et al. Left atrial structure and function in cardiac amyloidosis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2017;18:1128-37.
46. Feng D, Edwards WD, Oh JK, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. Circulation 2007;116:2420-6.
47. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. Circulation 2016;133:2404-12.
48. Fontana M, Chung R, Hawkins PN, Moon JC. Cardiovascular magnetic resonance for amyloidosis. Heart Fail Rev 2015;20:133-44.
49. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, et al. Magnetic resonance in transthyretin cardiac amyloidosis. J Am Coll Cardiol 2017;70:466-77.
50. Zhao L, Tian Z, Fang Q. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance for patients with suspected cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord 2016;16:129.
51. Dungu JN, Valencia O, Pinney JH, et al. CMR-based differentiation of AL and ATTR cardiac amyloidosis. JACC Cardiovasc Imaging 2014;7:133-42.
52. Mongeon FP, Jerosch-Herold M, Coelho-Filho OR, Blankstein R, Falk RH, Kwong RY. Quantification of extracellular matrix expansion by CMR in infiltrative heart disease. JACC Cardiovasc Imaging 2012;5:897-907.
53. Kula RW, Engel WK, Line BR. Scanning for soft-tissue amyloid. Lancet 1977;1:92-3.
54. Bokhari S, Shahzad R, Castaño A, Maurer MS. Nuclear imaging modalities for cardiac amyloidosis. J Nucl Cardiol 2014;21:175-84.
55. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, 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.
56. Grigoratos C, Aimo A, Rapezzi C, et al. Diphosphonate single-photon emission computed tomography in cardiac transthyretin amyloidosis. Int J Cardiol 2020;307:187-92.
57. Gimelli A, Aimo A, Vergaro G, et al. Cardiac sympathetic denervation in wild-type transthyretin amyloidosis. Amyloid 2020;27:237-43.
58. Choi SR, Golding G, Zhuang Z, et al. Preclinical properties of 18F-AV-45: a PET agent for Abeta plaques in the brain. J Nucl Med 2009;50:1887-94.
59. Dorbala S, Vangala D, Semer J, et al. Imaging cardiac amyloidosis: a pilot study using ^{18}F-florbetapir positron emission tomography. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014;41:1652-62.
60. Lhommel R, Sempoux C, Ivanoiu A, Michaux L, Gerber B. Is 18F-flutemetamol PET/CT able to reveal cardiac amyloidosis? Clin Nucl Med 2014;39:747-9.
61. Rowe CC, Ackerman U, Browne W, et al. Imaging of amyloid beta in Alzheimer's disease with 18F-BAY94-9172, a novel PET tracer: proof of mechanism. Lancet Neurol 2008;7:129-35.
62. Genovesi D, Vergaro G, Giorgetti A, et al. [18F]-Florbetaben PET/CT for differential diagnosis among cardiac immunoglobulin light chain, transthyretin amyloidosis, and mimicking conditions. JACC Cardiovasc Imaging 2021;14:246-55.
63. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, et al. Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. Circ Heart Fail 2019;12:e006075.
64. Dispenzieri A, Kyle RA, Gertz MA, et al. Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins. Lancet 2003;361:1787-9.
65. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. J Clin Oncol 2004;22:3751-7.
66. Apridonidze T, Steingart RM, Comenzo RL, et al. Clinical and echocardiographic correlates of elevated troponin in amyloid light-chain cardiac amyloidosis. Am J Cardiol 2012;110:1180-4.
67. Kimishima Y, Yoshihisa A, Kiko T, et al. Utility of B-type natriuretic peptide for detecting cardiac involvement in immunoglobulin amyloidosis. Int Heart J 2019;60:1106-12.
68. Palladini G, Foli A, Milani P, et al. Best use of cardiac biomarkers in patients with AL amyloidosis and renal failure. Am J Hematol 2012;87:465-71.
69. Tomlinson R, Matigian N, Mollee P. Validation of the Boston University staging system in AL amyloidosis. Amyloid 2019;26:125-7.
70. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. Blood 2013;121:3420-7.
71. Palladini G, Milani P, Merlini G. Predicting survival in light chain amyloidosis. Haematologica 2019;104:1294-6.
72. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. J Clin Oncol 2012;30:989-95.
73. Kumar S, Dispenzieri A, Katzmann JA, et al. Serum immunoglobulin free light-chain measurement in primary amyloidosis: prognostic value and correlations with clinical features. Blood 2010;116:5126-9.
74. Barrett CD, Dobos K, Liedtke M, et al. A Changing landscape of mortality for systemic light chain amyloidosis. JACC Heart Fail 2019;7:958-66.
75. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, et al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. J Am Coll Cardiol 2016;68:1014-20.
76. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. Eur Heart J 2018;39:2799-806.
77. Dispenzieri A, Seenithamby K, Lacy MQ, et al. Patients with immunoglobulin light chain amyloidosis undergoing autologous stem cell transplantation have superior outcomes compared with patients with multiple myeloma: a retrospective review from a tertiary referral center. Bone Marrow Transplant 2013;48:1302-7.
78. Schönland SO, Lokhorst H, Buzyn A, et al. Allogeneic and syngeneic hematopoietic cell transplantation in patients with amyloid light-chain amyloidosis: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood 2006;107:2578-84.
79. Kourelis TV, Kumar SK, Gertz MA, et al. Coexistent multiple myeloma or increased bone marrow plasma cells define equally high-risk populations in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. J Clin Oncol 2013;31:4319-24.
80. Seldin DC, Choufani EB, Dember LM, et al. Tolerability and efficacy of thalidomide for the treatment of patients with light chain-associated (AL) amyloidosis. Clin Lymphoma 2003;3:241-6.
81. Kastritis E, Gavriatopoulou M, Roussou M, et al. Efficacy of lenalidomide as salvage therapy for patients with AL amyloidosis. Amyloid 2018;25:234-41.
82. Comenzo RL, Sanchorawala V, Fisher C, et al. Intermediate-dose intravenous melphalan and blood stem cells mobilized with sequential GM+G-CSF or G-CSF alone to treat AL (amyloid light chain) amyloidosis. Br J Haematol 1999;104:553-9.
83. Comenzo RL, Gertz MA. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. Blood 2002;99:4276-82.
84. Casserly LF, Fadia A, Sanchorawala V, et al. High-dose intravenous melphalan with autologous stem cell transplantation in AL amyloidosis-associated end-stage renal disease. Kidney Int 2003;63:1051-7.
85. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Risk-adjusted manipulation of melphalan dose before stem cell transplantation in patients with amyloidosis is associated with a lower response rate. Bone Marrow Transplant 2004;34:1025-31.
86. Afrough A, Saliba RM, Hamdi A, et al. Outcome of patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis with lung, liver, gastrointestinal, neurologic, and soft

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by Aldostefano Porcari IP 151.50.22.41 Thu, 26 Aug 2021, 11:24:25

tissue involvement after autologous hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21:1413-7.
87. Desport E, Bridoux F, Sirac C, et al. AL amyloidosis. Orphanet J Rare Dis 2012;7:54.
88. Cibeira MT, Bladé J. Upfront CyBorD in AL amyloidosis. Blood 2015;126:564-6.
89. Campo C, da Silva Filho MI, Weinhold N, et al. Bortezomib-induced peripheral neuropathy: a genome-wide association study on multiple myeloma patients. Hematol Oncol 2018;36:232-7.
90. Liepnieks JJ, Zhang LQ, Benson MD. Progression of transthyretin amyloid neuropathy after liver transplantation. Neurology 2010;75:324-7.
91. Okamoto S, Zhao Y, Lindqvist P, et al. Development of cardiomyopathy after liver transplantation in Swedish hereditary transthyretin amyloidosis (ATTR) patients. Amyloid 2011;18:200-5.
92. Bulawa CE, Connelly S, Devit M, et al. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. Proc Natl Acad Sci USA 2012;109:9629-34.
93. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al.; ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med 2018;379:1007-16.
94. Suhr OB, Coelho T, Buades J, et al. Efficacy and safety of patisiran for familial amyloidotic polyneuropathy: a phase II multi-dose study. Orphanet J Rare Dis 2015;10:109.
95. Coelho T, Adams D, Silva A, et al. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. N Engl J Med 2013;369:819-29.
96. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. N Engl J Med 2018;379:11-21.
97. Solomon SD, Adams D, Kristen A, et al. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. Circulation 2019;139:431-43.
98. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. N Engl J Med 2018;379:22-31.
99. Aimo A, Rapezzi C, Vergaro G, et al. Management of complications of cardiac amyloidosis: 10 questions and answers. Eur J Prev Cardiol 2020 Apr 16. doi: 10.1177/2047487320920756 [Epub ahead of print].