

Commento editoriale I trabocchetti e gli inganni dell'amiloidosi cardiaca

Claudio Rapezzi¹, Letizia Riva¹, Cristina C. Quarta¹, Simone Longhi¹, Enrica Perugini²

¹Istituto di Cardiologia, Università degli Studi, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, ²U.O. di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna

(G Ital Cardiol 2007; 8 (6): 377-380)

© 2007 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Claudio Rapezzi

Istituto di Cardiologia

Policlinico

S. Orsola-Malpighi

Via Massarenti, 9

40138 Bologna

E-mail:

claudio.rapezzi@unibo.it

L'amiloidosi cardiaca continua a rappresentare, per il cardiologo e per l'internista, una fonte da un lato di fascino e di interesse scientifico, dall'altro (sul piano clinico) di trabocchetti e di inganni. Anche il caso clinico descritto in questo numero del Giornale da Petrillo et al.¹ ci ricorda come l'amiloidosi cardiaca rischi di portare fuori strada il cardiologo in almeno tre fasi dell'iter diagnostico-terapeutico: la diagnosi di amiloidosi; la diagnosi eziologica (cioè della specifica forma di amiloidosi); la stratificazione prognostica e la conseguente scelta della strategia terapeutica ottimale per il singolo paziente.

Dal sospetto clinico alla diagnosi di certezza

Nella pratica clinica, il cardiologo può essere chiamato alla diagnosi di amiloidosi in due distinti scenari: 1) il paziente, generalmente inviato dall'ematologo o dal neurologo, è portatore di un'amiloidosi sistemica nota e il problema è stabilire se esistono o meno segni di interessamento cardiaco; 2) il paziente si presenta direttamente al cardiologo con sintomi e/o segni clinico-strumentali di cardiopatia in primo piano e il problema è rappresentato dal sospettare e successivamente confermare l'esistenza di un'amiloidosi. Questa seconda situazione è di gran lunga più problematica (Figura 1). Come schematizzato in Figura 2, il processo mentale che conduce alla diagnosi di una determinata malattia comprende in realtà due momenti sostanzialmente distinti: l'elaborazione del sospetto diagnostico e il raggiungimento della diagnosi di certezza.

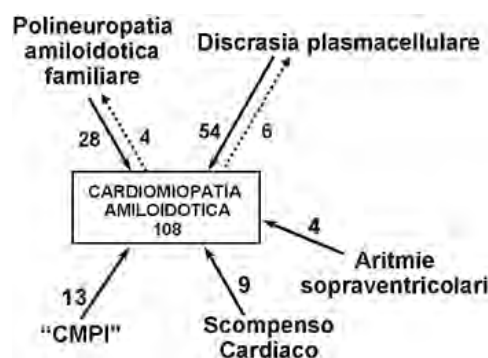


Figura 1. Schematizzazione dei percorsi diagnostici che hanno condotto alla diagnosi finale di amiloidosi cardiaca presso l'Istituto di Cardiologia di Bologna nel periodo 1996-2006. I numeri si riferiscono ai pazienti. Le frecce nere collegano le varie diagnosi di partenza con la diagnosi finale di cardiomiopatia amiloidotica. Da notare (frecce tratteggiate) che in 10 casi (6 + 4) è stata la diagnosi cardiologica di "cardiomiopatia amiloidotica" a generare il percorso extracardiologico che ha condotto alla diagnosi finale specialistica neurologica (polineuropatia familiare) o ematologica (discrasia plasmacellulare). CMPI = cardiomiopatia ipertrofica.

Nel caso dell'amiloidosi, il fattore limitante, cioè la causa più frequente di sottodiagnosi della malattia, è la mancata elaborazione del sospetto diagnostico.

Diversi elementi, clinici, elettrocardiografici, ecocardiografici, sono in grado di evocare il sospetto diagnostico e quindi di orientare l'iter diagnostico in modo corretto²⁻⁴. In caso di amiloidosi AL la macroglossia e la porpora periorbitale sono segni ad alta specificità, ma estremamente rari; più frequenti la proteinuria e l'ipotensione ortostatica. Deficit sensitivi e/o motori delle estremità inferiori e difficoltà all'erezione in soggetti giovani rappresentano spesso le prime manifestazioni cliniche dell'amiloidosi da mutazione della transtiretina (ATTR).

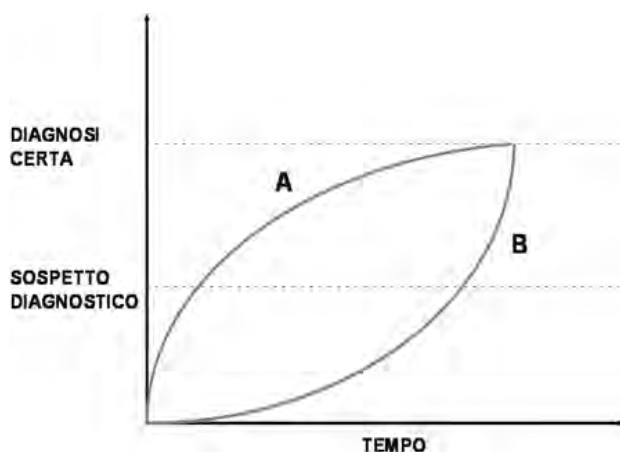


Figura 2. Il processo mentale che conduce alla diagnosi di una determinata malattia comprende in realtà due momenti sostanzialmente distinti: 1) l'elaborazione del sospetto diagnostico, 2) il raggiungimento della diagnosi di certezza. I tempi di ciascuno di questi due processi variano sostanzialmente da caso a caso e da malattia a malattia. Per alcune condizioni (l'ipotesi A nella figura), il sospetto "scatta" quasi subito, mentre l'iter successivo necessario per raggiungere la diagnosi certa richiede un tempo più lungo. Per altre condizioni (l'ipotesi B nella figura) il fattore limitante è l'elaborazione del sospetto diagnostico, dopo di che l'iter successivo è rapido. L'amiloidosi si colloca generalmente nella situazione B (laddove la cardiopatia ischemica in un soggetto con dolore toracico si colloca in genere nell'ipotesi A).

È noto come l'ECG del paziente con cardiomiopatia amiloidotica sia spesso caratterizzato da bassi voltaggi del QRS nelle derivazioni periferiche, pseudonecrosi e ritardi di conduzione atrioventricolari e intra-ventricolari⁵. È però la lettura "integrata" ECG-eco il vero strumento per elaborare il sospetto, soprattutto la corretta diagnosi differenziale, fra cardiomiopatia ipertrofica e cardiomiopatia amiloidotica. A fronte di un quadro ecocardiografico suggestivo di cardiomiopatia ipertrofica, ad esempio, il riscontro di voltaggi del QRS anche solo normali (non necessariamente ridotti) deve evocare la possibilità di infiltrazione amiloidotica (Figura 3).

In caso di cardiomiopatia amiloidotica, all'ecocardiogramma si apprezza spesso non solo l'aumento di spessore del setto interventricolare e delle pareti del ventricolo sinistro, ma anche delle valvole atrioventricolari (>5 mm), del setto interatriale, della parete libera del ventricolo destro. Sono estremamente frequenti

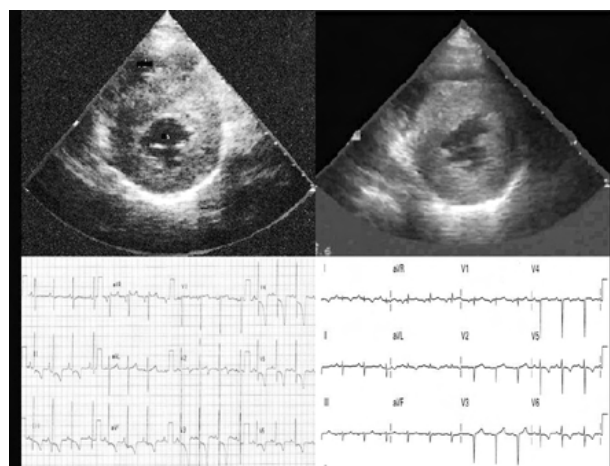


Figura 3. Ecocardiogrammi (sezione parasternale asse corto) ed elettrocardiogrammi di due pazienti con cardiomiopatia ipertrofica (a sinistra) e cardiomiopatia amiloidotica (a destra). A fronte di un simile incremento degli spessori parietali ventricolari all'ecocardiogramma, l'ECG mostra aspetti profondamente differenti. Nella cardiomiopatia ipertrofica si osservano voltaggi elevati del QRS con aspetti della ripolarizzazione a tipo ischemia-sovraccarico. Nell'amiloidosi cardiaca, al contrario, si osservano bassi voltaggi del QRS nelle derivazioni periferiche e aspetti a tipo necrosi anteriore.

anche l'abnorme ecoriflettenza ("granular sparkling") del miocardio ventricolare e il versamento pericardico, generalmente lieve. Non sempre tutti gli elementi coesistono in un singolo paziente, ma le diverse combinazioni hanno un potere evocativo nei confronti dell'amiloidosi molto forte. Spesso il "colpo d'occhio" di un ecocardiografista esperto coglie altre due combinazioni molto caratteristiche ed evocative: 1) "ipertrofia concentrica" + lieve ipocinesia globale + normali volumi ventricolari sinistri; 2) volumi e frazione di eiezione del ventricolo sinistro del tutto normali, ma ridotta velocità di ispessimento parietale.

Nei casi in cui il sospetto "scatti", la diagnosi di certezza (o la ragionevole esclusione) sono assolutamente alla portata del cardiologo. La Tabella 1 schematizza il ruolo delle più comuni metodiche diagnostiche³⁻⁸. Nonostante i grandi progressi che hanno riguardato l'ecocardiografia, la risonanza magnetica e le metodiche nucleari, occorre ricordare che il "gold standard" diagnostico rimane la dimostrazione istologica, in almeno un

Tabella 1. Dal sospetto alla diagnosi di amiloidosi cardiaca.

Indagine diagnostica	Massimo grado di accuratezza diagnostica fornita
ECG	Sospetto diagnostico*
Ecocardiografia	Alta probabilità diagnostica*
RM (con uso di gadolinio)	Alta probabilità diagnostica
Biopsia del grasso periombelico	Certezza diagnostica solo in caso di positività (sensibilità nell'ordine del 75%)
Biopsia endomiocardica	Certezza diagnostica (sensibilità e specificità >95%)
Scintigrafia miocardica 99mTc-DPD	Certezza diagnostica in caso di amiloidosi da accumulo di transtiretina (sensibilità >95%)

DPD = 3,3-difosfonato-1,2-acido propano dicarbossilico; RM = risonanza magnetica. * è importante la lettura "integrata" ECG-ecocardiogramma.

organo coinvolto, della caratteristica birifrangenza “apple green” al microscopio a luce polarizzata, dopo fissazione del prelievo con il colorante rosso Congo.

La diagnosi eziologica

La diagnosi generica di amiloidosi non è sufficiente! Il clinico che si fermasse alla diagnosi di amiloidosi senza approfondirne l'aspetto eziologico rinunciarebbe di fatto a curare il proprio paziente.

Le forme di amiloidosi più frequenti e quindi più note, sono: l'amiloidosi AL, forma sistemica secondaria all'accumulo di catene leggere delle immunoglobuline prodotte da cloni plasmacellulari e l'amiloidosi sistemica da deposizione di transtiretina, proteina sintetizzata in massima parte dal fegato, nelle sue varianti “wild-type” (amiloidosi sistemica senile) o mutata (ATTR). Attualmente sono note oltre 100 mutazioni puntiformi (sostituzioni di singoli aminoacidi) del gene della transtiretina. Nelle aree endemiche della malattia (Portogallo, Giappone, Svezia) la stragrande maggioranza dei casi è affetta dalla mutazione Val30Met, responsabile di un quadro clinico caratterizzato dalla neuropatia e da un'eventuale cardiomiopia ad esordio successivo, mentre nelle aree non endemiche (fra cui l'Italia) la Val30Met coesiste con altre mutazioni (più spesso Glu89Gln, Gly47Ala, Phe64Leu, Ile68Leu, Ser23Asn) in cui il cuore è talvolta l'organo più precocemente o più severamente coinvolto.

La diagnosi di AL viene posta in presenza di discrasia plasmacellulare (gammopatia monoclonale o mieloma multiplo), identificata mediante documentazione di una componente proteica monoclonale nel plasma e/o nelle urine. La diagnosi di ATTR presuppone la documentazione di una mutazione nel gene che codifica per la transtiretina. La diagnosi di forma senile si fonda sulla documentazione immunoistochimica di accumulo di transtiretina a fronte dell'assenza di mutazioni geniche.

L'iter che porta alla diagnosi eziologica corretta è però disseminato da una serie di possibili trabocchetti, di cui è necessario avere consapevolezza:

- rischio di falsi negativi per AL. In caso di amiloidosi

AL, il clone, cioè la quantità di plasmacellule alla base della malattia, può essere estremamente piccolo e quindi la quantità di catene leggere patologiche presenti in circolo può risultare difficilmente dosabile. In tali condizioni l'immunolettroforesi può non evidenziare rilievi patologici, che invece possono essere diagnosticati attraverso l'immunofissazione delle proteine plasmatiche e urinarie, il dosaggio delle catene libere plasmatiche e urinarie, la valutazione immunoistochimica della biopsia del midollo osseo;

- rischio di falsi positivi per AL. Una gammopatia monoclonale di incerto significato o “benigna”, cioè senza conseguenze cliniche apprezzabili, è di riscontro relativamente frequente nella popolazione generale, particolarmente in quella anziana (circa nel 2% dei casi dei soggetti ultracinquantenni e nel 3% dei casi degli ultrasettantenni). Può pertanto verificarsi il caso di un'associazione casuale fra gammopatia monoclonale di incerto significato e amiloidosi ATTR. Il mancato riconoscimento di questa casuale, sfortunata coesistenza può portare ad errori devastanti, quali ad esempio il trapianto autologo di midollo anziché il trapianto di fegato⁹;

- rischio di falsi negativi per ATTR. In alcuni soggetti con ATTR, specialmente con mutazioni diverse dalla Val30Met, le manifestazioni neurologiche possono essere sfumate o (ancora) assenti e l'anamnesi familiare realmente o apparentemente negativa. In tali casi la cardiomiopia si presenta pertanto come rilievo isolato e ciò può condurre ad un'errata diagnosi di cardiomiopia ipertrofica.

La Tabella 2 tiene conto di questi possibili trabocchetti e propone criteri “restrittivi” per la diagnosi eziologica delle forme più frequenti di amiloidosi sistemica.

Prognosi e terapia

L'amiloidosi, specialmente in presenza di interessamento cardiaco, è sempre stata considerata e continua ad essere una malattia grave^{3,4}. I pazienti con amiloidosi AL hanno la prognosi più infausta, con una sopravvivenza media di 1-2 anni dall'esordio dei sintomi, che si riduce a 6 mesi in caso di compromissione cardiaca^{3,10}.

Tabella 2. Diagnosi eziologica di amiloidosi cardiaca.

	AL	ATTR	ASS
Segni clinici/strumentali suggestivi	+	+	+
Biopsia tissutale (organi coinvolti o grasso periombelicale)	+	+	+ (miocardio)
Discrasia plasmacellulare	+	–	–
Mutazione transtiretina	–	+	–
Immunoistochimica positiva	+	+	+
	per catene κ o λ	per transtiretina	per transtiretina

AL = amiloidosi primaria; ASS = amiloidosi sistemica senile; ATTR = amiloidosi da mutazione della transtiretina; + = presente; – = assente.

Questa percezione di prognosi obbligatoriamente infausta, con poco o nulla da fare in senso terapeutico, è però ancora una volta ingannevole. I rari casi di amiloidosi senile hanno un decorso decisamente più favorevole¹¹. Nell'amiloidosi ATTR la prognosi varia in funzione delle diverse mutazioni. Nel caso della Met30 i sintomi generalmente si manifestano a partire dalla terza-quarta decade di vita e la sopravvivenza media è di 10-15 anni. Altre mutazioni, come la Glu89Gln, si associano invece a forme di amiloidosi più aggressive, con prognosi condizionata soprattutto dalla cardiopatia¹².

Negli ultimi anni si sono sviluppate nuove opzioni terapeutiche in grado di modificare la storia naturale dell'amiloidosi^{2,4,13-15}. La mancata conoscenza di questi progressi può portare ad un "undertreatment" della malattia, privando il paziente dei trattamenti "personalizzati" di cui invece ha assolutamente bisogno.

Nelle forme AL la chemioterapia rappresenta l'unica strategia in grado di sopprimere il clone plasmacellulare responsabile della produzione in eccesso delle catene leggere delle immunoglobuline. Il regime standard prevede la somministrazione di dosi refratte (3-5 giorni di terapia) di melphalan e desametasone ripetute ogni 6 settimane per 10-12 volte. La presenza di interessamento cardiaco frequentemente condiziona la risposta terapeutica e impone strategie alternative. Solo raramente, come nel caso descritto in questo numero del Giornale¹, la terapia standard si associa ad un rallentamento o all'arresto della progressione della cardiopatia con conseguente miglioramento clinico. Più spesso i tempi di risposta biologica ai cicli di terapia sono troppo lunghi se rapportati all'attesa di vita residua imposta dalla cardiopatia. Talora il cortisone determina un peggioramento dei segni di scompenso. D'altra parte, la cardiomiopatia amiloidotica rappresenta in molti casi una controindicazione assoluta a forme più aggressive di chemioterapia, eventualmente seguite da reinfusione di cellule staminali ("trapianto autologo di midollo"). La soluzione a tale "impasse" 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. Questa strategia può essere offerta a pazienti di età <60-65 anni senza significativa compromissione amiloidotica di altri organi, specialmente nei Centri che applicano anche criteri allargati per la selezione degli organi ("donazione marginale")¹⁴.

La terapia dell'ATTR è rappresentata dal trapianto ortotopico di fegato, vera e propria "terapia genica chirurgica" in grado di arrestare la produzione di transtiretina mutata e la formazione di ulteriori depositi di amiloide (anche se non in grado di far riassorbire gli accumuli di transtiretina già depositati nei vari organi bersaglio). Il trapianto ortotopico di fegato può essere offerto a pazienti in fasi non avanzate della malattia con ottimi risultati in termini di mortalità e di arresto della progressione dei sintomi. Nei pazienti in cui l'interessamento cardiaco può rappresentare un fattore incre-

mentale di mortalità per il trapianto di fegato oppure in cui l'outcome post-trapianto ortotopico di fegato sarebbe comunque sfavorevole per colpa della cardiomiopatia amiloidotica (tipicamente in presenza di mutazioni diverse dalla Val30Met), deve essere preso in considerazione il trapianto combinato fegato-cuore quale strategia terapeutica più appropriata¹².

Bibliografia

1. Petrillo G, Catalano L, Petruzzello F, Padula S, Petrillo C, Caso P. La cardiomiopatia amiloidotica: un'interfaccia fra cardiologia ed ematologia. Descrizione di un caso clinico con risposta favorevole alla terapia tradizionale. *G Ital Cardiol* 2007; 8: 371-6.
2. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 583-96.
3. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 898-909.
4. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005; 112: 2047-60.
5. 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.
6. Arbustini E, Verga L, Concardi M, Palladini G, Obici L, Merlini G. Electron and immuno-electron microscopy of abdominal fat identifies and characterizes amyloid fibrils in suspected cardiac amyloidosis. *Amyloid* 2002; 9: 108-14.
7. Perugini E, Rapezzi C, Piva T, et al. Non-invasive evaluation of the myocardial substrate of cardiac amyloidosis by gadolinium cardiac magnetic resonance. *Heart* 2006; 92: 343-9.
8. 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.
9. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1786-91.
10. 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.
11. Ng B, Connors LH, Davidoff R, Skinner M, Falk RH. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated amyloidosis. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1425-9.
12. Rapezzi C, Perugini E, Salvi F, et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in transthyretin-related cardiac amyloidosis: towards tailoring of therapeutic strategies? *Amyloid* 2006; 13: 143-53.
13. Gillmore JD, Goodman HJ, Lachmann HJ, et al. Sequential heart and autologous stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis. *Blood* 2006; 107: 1227-9.
14. Maurer MS, Raina A, Hesdorffer C, et al. Cardiac transplantation using extended-donor criteria organs for systemic amyloidosis complicated by heart failure. *Transplantation* 2007; 83: 539-45.
15. Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, Ericzon BG. 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.