

MALATTIE CARDIOVASCOLARI RARE: L'AMILOIDOSI CARDIACA

Amiloidosi: cos'è?

Le amiloidosi sono un gruppo di malattie, acquisite o ereditarie, nelle quali si ha un accumulo di materiale proteico, la cosiddetta sostanza amiloide, spesso in forma di fibrille, all'interno di diversi tessuti e organi con conseguente possibile perdita progressiva della loro funzionalità.

La sostanza amiloide si forma a causa della aggregazione di proteine con anomalie strutturali.

Le proteine sono componenti fondamentali del corpo umano, e concorrono a formare componenti cellulari ed extra cellulari nell'ambito degli organi e tessuti che lo formano. Svolgono numerose funzioni, tra cui quella di trasportatori di altre molecole nel corpo attraverso il sangue.

Le proteine hanno una determinata struttura tridimensionale che ne consente lo svolgimento della funzione specifica. Qualora il processo di ripiegamento che serve a formare questa struttura tridimensionale sia errato (*misfolding*), si origina una proteina che risulta nella maggior parte dei casi insolubile e priva di attività biologica. La proteina instabile mal ripiegata può così aggregarsi e depositarsi come fibrille di amiloide. La cellula non riesce a degradare la sostanza amiloide, che continua quindi con il tempo a depositarsi fino a creare problemi per la salute.

Qualora l'organo dove si ha accumulo di sostanza amiloide sia il cuore si parla di **Amiloidosi Cardiaca**.

La deposizione di sostanza amiloide nel tessuto muscolare del cuore comporta una serie di problemi, quali un incremento dello spessore delle pareti dei ventricoli che diventano più rigide riducendone l'efficienza contrattile e alterandone il rilasciamento. A parte il tessuto miocardico, l'infiltrazione può coinvolgere anche le valvole cardiache e il sistema di conduzione dello stimolo elettrico, alterandone il corretto funzionamento.

Amiloidosi cardiaca: quali tipologie?

Le forme più comuni di amiloidosi cardiaca sono 2:

1. Amiloidosi da catene leggere, AL:

si tratta della forma più comune di amiloidosi sistemica. E' una forma **NON ereditaria** ed in questo caso la sostanza amiloide è formata da frammenti di anticorpi (immunoglobuline), le cosiddette catene leggere, che sono prodotte nel midollo osseo dalle plasmacellule. Colpisce spesso il cuore ma possono essere coinvolti anche altri tessuti e organi nello stesso paziente (reni, fegato, sistema nervoso periferico).

L'incidenza della malattia stimata è di 10 pazienti per milione di abitanti per anno ed i pazienti affetti da questa malattia sono generalmente adulti (età media 61 anni), ed i segni clinici sono legati alla disfunzione dell'organo maggiormente colpito. (Ital Heart J Suppl 2002; 3 (6): 590-597).

2. Amiloidosi da transtiretina, ATTR:

in questo caso la proteina coinvolta è la transtiretina (TTR), prodotta dal fegato, che normalmente trasporta la Vitamina A (retinolo) e gli ormoni tiroidei nel corpo. La struttura della transtiretina è tetrameric, formata cioè da quattro subunità identiche (dette monomeri).

A seguito di mutazioni genetiche o per effetto di rimodellamento proteico dato dall'età, la transtiretina si può dissociare nei suoi monomeri costituenti che si ripiegano a formare strutture di aggregati amiloidi.

Recenti dati suggeriscono che questa forma è sotto diagnosticata pur essendo causa di una condizione comune nella popolazione anziana, con una prevalenza relativamente alta fra i soggetti con diagnosi di scompenso cardiaco e frazione di eiezione preservata, stenosi aortica a basso flusso e spessore delle pareti cardiache aumentato.¹

Si divide in 2 forme:

- **Amiloidosi da transtiretina ereditaria, ATTRh o mutata, ATTRm:**

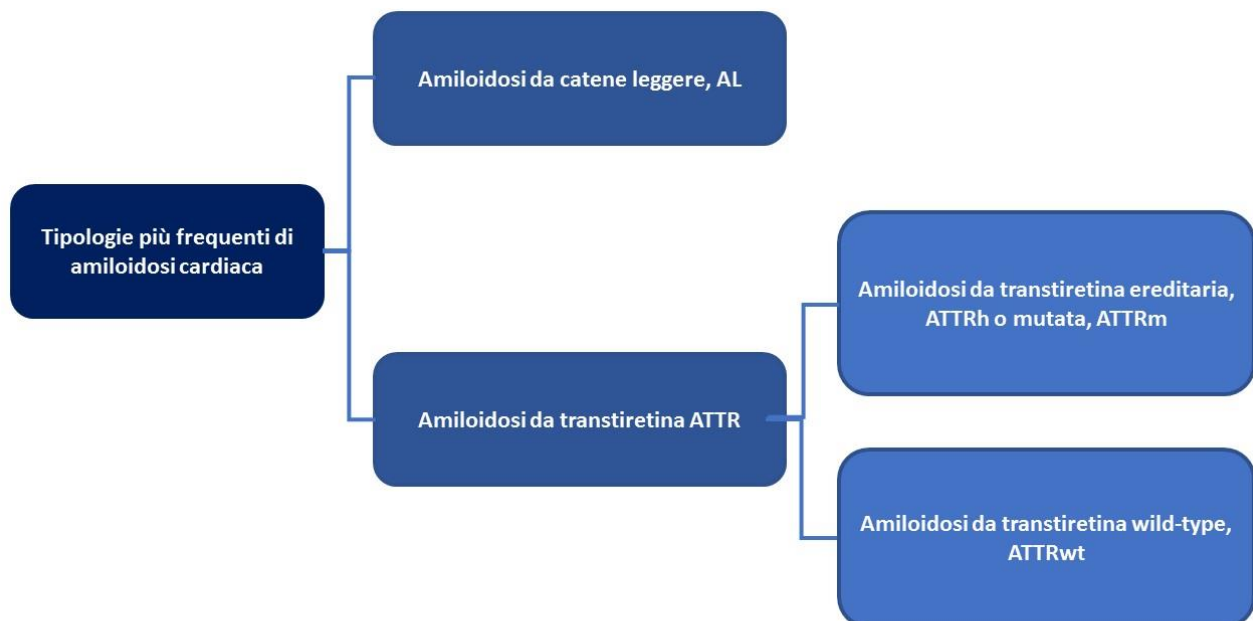
E' una forma ereditaria a trasmissione autosomica dominante, dove cioè il difetto genetico generalmente è ereditato da uno solo dei due genitori, che ha il 50% di possibilità di trasmetterlo ad ogni figlio. In questa forma i depositi possono interessare principalmente il cuore, il sistema nervoso periferico o entrambi i distretti. La prevalenza di questa forma è difficile da stabilire a causa delle diverse mutazioni di transtiretina osservate nelle diverse aree geografiche. Alcune mutazioni sono endemiche in certe regioni, tuttavia recenti stime a livello europeo indicano una prevalenza di meno di 1 caso su 100.000 abitanti.^{2,1}

- **Amiloidosi da transtiretina wild-type, ATTRwt:**

E' una forma **NON ereditaria**, in passato detta amiloidosi cardiaca senile.

In questa forma i depositi sono diffusi nell'intero organismo, anche se la malattia si manifesta clinicamente per lo più a livello cardiaco, con gradi variabili di scompenso cardiaco, in particolare in soggetti maschi di età superiore ai 65 anni.³

Le altre due principali manifestazioni cliniche osservate in questa condizione sono la storia di sindrome del tunnel carpale (compressione del nervo mediano a livello del polso) e/o di sindrome della cauda equina (compressione dei nervi a livello lombare), che generalmente si presentano già alcuni anni prima della sintomatologia cardiologica. Anche se la prevalenza esatta di questa forma non è nota, è pressoché certo che essa sia la principale causa di amiloidosi cardiaca, particolarmente nell'anziano, e potrebbe potenzialmente associarsi fino al 10% dei casi di scompenso cardiaco in questi pazienti.¹



Amiloidosi cardiaca da transtiretina, Attr-cm: come viene diagnosticata?

Anche se la ATTR-CM si presenta generalmente con sintomi quali scompenso cardiaco o aritmie, l'amiloidosi è tuttavia una malattia sistemica e può presentare diversi sintomi non cardiaci, quali sintomi oftalmologici, neurologici e gastrointestinali, specialmente nel caso della forma ereditaria ATTRm.¹

Data la rarità della condizione e l'aspecificità dei sintomi, che possono essere comuni ad altre patologie, la malattia viene tuttora diagnosticata con un certo ritardo.

Una diagnosi precoce è tuttavia un fattore chiave per prognosi poiché la deposizione di sostanza amiloide è un processo progressivo e conduce nel tempo alla disfunzione dell'organo interessato.

Gli esami di routine per lo scompenso cardiaco, come l'eco- e l'elettro-cardiogramma, così come le più avanzate tecniche di imaging possono contribuire al sospetto della presenza della malattia. La presenza di bassi voltaggi all'elettrocardiogramma è frequente nella forma di amiloidosi cardiaca-AL (50-60% dei casi) e meno frequente nelle forme da transtiretina (20-30%). Fino al 22% dei pazienti con amiloidosi cardiaca presenta un blocco atrio-ventricolare, cioè la parziale o completa interruzione della trasmissione dell'impulso elettrico dagli atri ai ventricoli.⁴ All'ecocardiogramma si possono osservare: un ispessimento simmetrico del ventricolo sinistro in assenza di dilatazione delle cavità ventricolari, ispessimento delle valvole, del setto inter-atriale e della parete libera del ventricolo destro, dilatazione di entrambi gli atri, versamento pericardico. Da un punto di vista funzionale, la frazione di eiezione è più spesso conservata, ma la funzione sistolica longitudinale può risultare alterata già nelle prime fasi del processo infiltrativo, anche in assenza di un significativo aumento degli spessori parietali.

Il rilievo di una disfunzione ventricolare sinistra più marcata alla base del ventricolo rispetto all'apice è altamente utile per la diagnosi differenziale tra l'amiloidosi cardiaca e le altre cause di ispessimento della parete ventricolare sinistra.⁵

Test ematici ed urinari sono fondamentali per valutare l'eventuale presenza di una discrasia plasmacellulare che potrebbe essere indice di amiloidosi AL, che ricordiamo essere la forma più frequente di amiloidosi. Per valutare invece l'interessamento cardiaco ed il grado di danno miocardico vengono misurati i valori ematici di NT-proBNP e di troponina T, utili soprattutto nei casi senza significativa disfunzione renale.⁶

Non esiste ad oggi, invece, un biomarcatore che permetta in modo specifico la diagnosi di amiloidosi da transtiretina.

Qualora si abbia il sospetto di amiloidosi cardiaca è importante arrivare quanto prima ad una possibile diagnosi poiché ad oggi la sopravvivenza stimata dei pazienti con amiloidosi cardiaca è di 3-5 anni dalla diagnosi.⁷

Per arrivare alla diagnosi definitiva sono necessari esami che possono essere più o meno invasivi.

L'esame di riferimento è la biopsia endomiocardica, che individua la presenza di sostanza amiloide e la proteina che lo compone.⁸

Esistono tuttavia oggi esami meno invasivi che riflettono l'avanzamento tecnologico delle metodiche di analisi:

- La risonanza magnetica cardiaca rappresenta un'indagine strumentale non invasiva particolarmente importante per la diagnosi di amiloidosi cardiaca anche se purtroppo non è in grado di distinguere tra le diverse forme di amiloidosi.⁶
- Più accurata nella diagnosi differenziale è la scintigrafia con traccianti ossei che permette di identificare i casi di amiloidosi cardiaca da TTR. Inoltre, la metodica è in grado di individuare depositi di TTR ad uno stadio pre-clinico della malattia, quando ecocardiogramma, biomarkers e talvolta risonanza magnetica cardiaca, risultano ancora normali.
- Nel sospetto di una forma AL vengono inoltre effettuati ago aspirato e biopsia osseo-midollare per caratterizzare il clone plasmacellulare.⁹
- Infine, i test genetici sono fondamentali per distinguere fra la forma ereditaria e la wild-type di amiloidosi cardiaca da transtiretina. Se la ricerca di mutazioni nel gene della TTR dovesse essere negativa, a questo punto la diagnosi si indirizza verso la ATTRwt.¹⁰

Amiloidosi cardiaca: come viene trattata?

A seguito della diagnosi di amiloidosi cardiaca l'approccio terapeutico mira a migliorare la qualità di vita del paziente, trattando le complicanze della malattia, siano esse neurologiche che cardiologiche.

I pazienti con amiloidosi cardiaca tendono, in particolare, a trattenere i liquidi, per cui oltre alla raccomandazione, generalmente fornita, di assumere poca acqua e poco sale vengono spesso trattati con farmaci diuretici; si raccomanda, la stretta supervisione di uno specialista cardiologo per ottimizzare la terapia dello scompenso cardiaco, così come le aritmie o i ritardi di conduzione eventualmente presenti.

Vi è poi un approccio terapeutico più specifico per la malattia che interessa direttamente la transtiretina.

Il trapianto di fegato e/o cuore è stata la prima terapia efficace in alcuni tipi di amiloidosi da transtiretina, in particolare in pazienti con diagnosi precoce.

Vi sono inoltre, oggi, numerose ricerche in corso per sviluppare farmaci specifici per entrambe le forme di amiloidosi causate da transtiretina, sia la forma ereditaria che quella wild-type.

In questo caso l'obiettivo è quello di: 1. bloccare la produzione di transtiretina, o 2. stabilizzare la molecola evitando quindi la sua frammentazione e successiva deposizione, o 3. agire sulla sostanza amiloide già formata rimuovendola.

In particolare, la ricerca relativa a molecole che stabilizzano la struttura della transtiretina circolante è piuttosto avanzata, pertanto ci auguriamo che i pazienti che soffrono di amiloidosi cardiaca possano beneficiare quanto prima di terapie specifiche.

Bibliografia:

1. Ronald M. Witteles, Sabahat Bokhari, Thibaud Damy, Perry M. Elliott, Rodney H. Falk, Nowell M. Fine, Mariana Gospodinova, Laura Obici, Claudio Rapezzi, Pablo Garcia-Pavia. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. *J Am Coll Cardiol HF*. 2019 Aug, 7 (8) 709-716
2. Ando Y., Coelho T., Berk J.L., et al. (2013) Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 8:31
3. 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.
4. Huang J, Zhao S, Chen Z, et al. Contribution of electrocardiogram in the differentiation of cardiac amyloidosis and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Int Heart J* 2015;56:522-6.
5. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart* 2012;98:1442-8.
6. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation* 2017; 135:1357-77
7. Dzung JN, Anderson LJ, Whelan CJ, Hawkins PN. Cardiac transthyretin amyloidosis. *Heart* 2012;98:1546-54.
8. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation* 2005; 27;112:2047-60 4
9. Merlini G, Palladini G. Differential diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012:595-603
10. González-López E, López-Sainz Á, Garcia-Pavia P. Diagnosis and treatment of transthyretin cardiac amyloidosis. Progress and hope. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017;70:991-1004.