

Dieci possibili linee future di ricerca e innovazione nell'amiloidosi cardiaca

Aldostefano Porcari^{1,2,3}, Alberto Aimo^{4,5}, Giuseppe Vergaro^{4,5}, Marco Merlo^{1,2}, Michele Emdin^{4,5}, Gianfranco Sinagra^{1,2}

¹S.C. Cardiologia, Dipartimento Cardioracovascolare, Centro per la Diagnosi e Cura delle Cardiomiopatie, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina (ASUGI) e Università degli Studi di Trieste, Trieste

²European Reference Network for rare, low prevalence, or complex diseases of the Heart (ERN GUARD-Heart)

³National Amyloidosis Centre, Division of Medicine, University College London, Royal Free Campus, Londra, UK

⁴Health Science Interdisciplinary Center, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa

⁵Fondazione Toscana Gabriele Monasterio, Pisa

Our view of amyloidosis has changed deeply over the last 10 years following major advances in diagnosis and treatment options, especially in cardiac amyloidosis. This intrinsically heterogeneous disease requires the interaction among experts of different specialties and subspecialties. Suspicion of disease, timely recognition and confirmation of final diagnosis, prognostic stratification, clinical management and therapeutic strategies represent essential steps to be taken. The Italian Network for Cardiac Amyloidosis is able to deal with the challenges of this condition and orient clinical management of patients at either national or local level. The present review article aims to provide potential research questions on cardiac amyloidosis that have not been investigated yet and that the Italian Network might explore in the near future.

Key words. Cardiac amyloidosis; Clinical management; Differential diagnosis; Perspectives; Treatment.

G Ital Cardiol 2023;24(7):499-506

L'AMILOIDOSI CARDIACA OGGI

Negli ultimi 10 anni gli insegnamenti tradizionali della medicina sull'amiloidosi cardiaca (AC) sono stati progressivamente confutati dall'avanzamento delle conoscenze nella comunità internazionale dell'amiloidosi sistemica ed in quella di area più cardiologica¹. Il cuore rappresenta infatti uno degli organi "bersaglio" più frequentemente interessati dal deposito² e proprio il suo coinvolgimento costituisce l'elemento più rilevante nel determinare la prognosi della malattia, ancora oggi gravata da morbilità e mortalità elevate³⁻⁷. La diagnosi di AC è stata profondamente trasformata dagli avanzamenti nell'imaging cardiaco non invasivo e dallo sviluppo di nuove molecole per il trattamento delle forme da catene leggere delle immunoglobuline (AL)⁸ e da transtiretina (ATTR)⁹⁻¹². Questi rappresentano i due pilastri di una rivoluzione copernicana che "mette al centro il cuore" modificando radicalmente l'epidemiologia, la storia naturale, la terapia e la prognosi delle amiloidosi¹³⁻¹⁷. Questo scenario in costante evoluzione presenta numerose aree grigie che aspettano di essere indagate. Per questo, è necessaria la formazione di una "Rete" di Centri con diversi livelli di specializzazione e penetrazione capillare tra Centri regionali o macroregionali di riferimento che partecipano

e dialogano tra loro. La collaborazione tra i professionisti della Rete Italiana dell'Amiloidosi Cardiaca costituisce un contesto ideale di condivisione, confronto ed implementazione di buone pratiche cliniche e consentirà di sviluppare linee di ricerca in passato non percorribili dai singoli Centri^{18,19} (Tabella 1).

1. OLTRE LA CARDIOMIOPATIA RESTRITTIVA

La AC è stata tradizionalmente considerata il prototipo delle cardiomiopatie restrittive (CMR), un capitolo raro ed eterogeneo, difficilmente inquadrabile all'interno delle classificazioni delle malattie del miocardio proposte dalle Società cardiologiche internazionali. Definite come cardiomiopatie con fenotipo restrittivo e spessori cardiaci non aumentati, le CMR rappresentano una delle indicazioni più frequenti a biopsia endomiocardica²⁰ e condividono substrati genetici con altri modelli di cardiomiopatie. Questo vasto spettro di condizioni è accomunato da una fisiopatologia di tipo restrittivo caratterizzata da un aumento rapido di pressione ventricolare a seguito di un modesto incremento di volume accolto dal ventricolo nelle prime fasi della diastole a causa di un'aumentata rigidità miocardica. La fisiologia restrittiva ha tradizionalmente rappresentato il fenotipo di esordio clinico nel 40-55% dei pazienti con AC²¹. Nell'epoca contemporanea di diagnosi più precoce e sempre più spesso non invasiva è frequente incontrare pazienti senza fenotipo restrittivo²² che pongono dei dilemmi nosologici sottolineando i limiti delle attuali classificazioni delle CMR.

Partendo da queste considerazioni, è stata recentemente pubblicata una riflessione critica sul tema che ha identificato

© 2023 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 03.04.2023; nuova stesura 22.04.2023; accettato 27.04.2023.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Prof. Gianfranco Sinagra Centro per la Diagnosi e Cura delle Cardiomiopatie, Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI), Università degli Studi di Trieste, Via Valdoni 7, 34149 Trieste
e-mail: gianfranco.sinagra@asugi.sanita.fvg.it

alcune violazioni dei criteri classificativi delle CMR proposti dalla Società Europea di Cardiologia²³, come ad esempio:

- gli spessori (bi)ventricolari possono essere aumentati in presenza di ipertrofia dei cardiomiociti, infiltrazione dell'interstizio (es. AC) o accumulo intracellulare (es. glicogenosi, emocromatosi o sfingolipidosi);
- una fisiologia restrittiva può essere riscontrata sia in stadio precoce (con evoluzione in fenotipo dilatato e ipocinetico) o in stadi avanzati di malattia (spesso preceduti da un fenotipo ipertrofico). Alcuni chiari esempi sono rappresentati dalla cardiomiopatia da accumulo di ferro e dalla sarcoidosi cardiaca che possono presentare un fenotipo restrittivo in fase iniziale, seguito poi da un fenotipo dilatato e ipocinetico in fasi avanzate di malattia.

Pertanto, si rende necessario un "aggiornamento" della definizione di CMR rispetto alle caratteristiche della CMR osservate nella pratica clinica quotidiana. Una possibile proposta in tal senso avanzata da Rapezzi et al.²³ potrebbe essere: "La CMR è caratterizzata dalla coesistenza di una fisiopatologia restrittiva persistente, comunemente con dilatazione atriale, e ventricoli di normali dimensioni, indipendentemente dallo spessore di parete ventricolare e dalla funzione sistolica".

2. ELETTROCARDIOGRAMMA ED ECOCARDIOGRAMMA NELLO SCREENING DI AMILOIDOSI CARDIACA

Ecocardiogramma ed elettrocardiogramma (ECG) costituiscono le indagini di primo livello più comunemente impiegate nei pazienti con scompenso cardiaco e sospetta AC²⁴. Il coinvolgimento cardiaco in pazienti con amiloidosi sistemica AL è stato tradizionalmente definito a partire da spessori del ventricolo sinistro ≥ 12 mm in assenza di ipertensione arteriosa e stenosi valvolare aortica. Nel tempo, sono emersi ulteriori elementi ecocardiografici suggestivi di patologia infiltrativa come l'ispessimento del setto interatriale e delle valvole cardiache, il versamento pericardico (di qualunque entità), una riduzione delle velocità distrettuali al Doppler tissutale del setto basale inferiore e il pattern di risparmio apicale all'analisi di strain cardiaco – cosiddetto *apical sparing pattern*. Queste "red flags" ecocardiografiche sono state recentemente impiegate dalla survey nazionale – AC-TIVE study – che ha incluso 15 Centri in tutto il territorio italiano per stimare la prevalenza di AC in una coorte non selezionata di soggetti che afferivano agli ambulatori di ecocardiografia per qualunque indicazione clinica²⁵. Lo studio ha evidenziato come un approccio "cardiomyopathy-oriented" al riconoscimento delle "red flags" ecocardiografiche di malattia infiltrativa abbia consentito di orientare gli accertamenti specifici e confermare la diagnosi di AC nel 29% dei soggetti con cuori ipertrofici, non dilatati con normale funzione sistolica ed almeno una "red flag" ecocardiografica di AC.

Una ricerca recente del National Amyloidosis Centre (NAC) di Londra condotta su pazienti con ATTR-AC, ha documentato come le differenze di genere nel grado di coinvolgimento cardiaco (espresso dall'ispessimento ventricolare misurato in valore assoluto in ecocardiogramma) si annullino con l'uso di spessori indicizzati per la superficie corporea²⁶. Pertanto, l'uso degli attuali criteri ecocardiografici di coinvolgimento cardiaco non sesso-specifici (spessore del setto interventricolare ≥ 12 mm) potrebbe associarsi ad un ritardo diagnostico nelle

donne. Sono necessari ulteriori studi "real life" per indagare se la proposta di adottare cut-off di spessore ventricolare sesso-specifici (uomini ≥ 12 mm, donne ≥ 11 mm) possa consentire diagnosi più precoci nel sesso femminile^{27,28}.

Il ruolo dell'ECG nella diagnosi di AC è stato per lungo tempo circoscritto alla presenza dei bassi voltaggi del QRS, riportati con prevalenze molto variabili nei differenti studi sulla base delle definizioni adottate^{9,29}. Tuttavia, la loro assenza non consente di escludere la diagnosi con accuratezza, mentre la loro presenza può non essere suggestiva di AC, specialmente in pazienti con patologie polmonari croniche avanzate o versamenti pleurici o pericardici di grado moderato-severo²⁹. La combinazione di dati ecocardiografici ed ECG ha evidenziato come esista nella maggior parte dei pazienti con AC una sproporzione tra il grado di ispessimento ventricolare e i voltaggi del QRS. Questa osservazione si è fatta motore di un cambio di paradigma dai bassi voltaggi del QRS agli indici di discrepanza voltaggio-massa ventricolare. Gli indici ad oggi disponibili derivano da coorti storiche di pazienti spesso diagnosticati in stadio avanzato di malattia e prevalentemente con AL-AC. Un pattern ECG spesso trascurato è rappresentato dalla "pseudonecrosi", riscontrata frequentemente nei pazienti con AL-AC, che potrebbe essere utile anche nel campo della stratificazione prognostica. Recentemente le nuove tecnologie di intelligenza artificiale hanno consentito di affiancare all'approccio tradizionale anche una nuova interpretazione dell'ECG per raggiungere la diagnosi di AC. In studi recenti, l'analisi mediante l'intelligenza artificiale applicata agli ECG ha consentito di identificare la presenza di AC (sia AL sia ATTR) con un'accuratezza superiore al 90% e un valore predittivo positivo dell'86%.

Tabella 1. Dieci idee di ricerca innovative per la gestione e il trattamento dell'amiloidosi cardiaca.

Possibili campi di ricerca	Studi in corso
Riclassificazione della AC nel panorama delle CMR	–
Validazione di cut-off di spessore ventricolare sesso-specifici per la diagnosi di AC	–
Identificazione degli indici di discrepanza (voltaggio/massa) più accurati per la diagnosi di AC	Sottostudio AC-TIVE
Implementazione dei biomarcatori cardiaci nell'algoritmo di diagnosi non invasiva di AC	–
Uso del calcium score misurato alla TC per la diagnosi di AC in pazienti con stenosi valvolare aortica	CAUSATIVE
Uso dei traccianti PET nell'amiloidosi sistemica	PETAL
Impatto clinico della ricerca di mutazioni del gene <i>TTR</i> in pazienti con ATTR-AC e familiari	–
Efficacia di tafamidis in pazienti con ATTR-AC con SC in classe NYHA III	–
Valore clinico del CPET nella stratificazione prognostica della ATTR-AC	–
Terapia di combinazione nell'amiloidosi ATTR	–

AC, amiloidosi cardiaca; ATTR-AC, amiloidosi cardiaca da transtiretina; CMR, cardiomiopatie restrittive; CPET, test da sforzo cardiopolmonare; NYHA, New York Heart Association; PET, tomografia ad emissione di positroni; SC, scompenso cardiaco; SGLT2i, inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; TC, tomografia computerizzata; TTR, transtiretina.

Sono necessari quindi degli studi dedicati che valutino nelle corti contemporanee di pazienti quali siano gli indici di discrepanza ECG-ecocardiogramma più accurati per escludere o confermare la malattia e se l'implementazione di interpretazioni con intelligenza artificiale possano incrementare l'accuratezza diagnostica per orientare le scelte cliniche e le indagini di secondo e terzo livello.

3. USO DEI BIOMARCATORI CARDIACI PER LA DIAGNOSI NON INVASIVA

Le elevate concentrazioni sieriche di peptidi natriuretici e delle troponine riscontrate nei pazienti con AC sono secondarie alla congestione sistemica, al rimodellamento cardiaco da infiltrazione di amiloide e alla cardiotoxicità diretta di alcune proteine precursori³⁰. Un loro incremento in pazienti con componente monoclonale o con elementi suggestivi di cardiomiopatia infiltrativa rappresenta una "red flag" riconosciuta per incrementare il sospetto di possibile AC. L'algoritmo di diagnosi non invasiva proposto da Gillmore et al.¹⁰ valorizza il contributo dei biomarcatori cardiaci nell'incrementare il sospetto di malattia. I biomarcatori cardiaci potrebbero essere utili anche per confermare o escludere la presenza di AC in contesti clinici suggestivi di malattia, come recentemente suggerito³¹. In pazienti con sospetta AL-AC o con incremento degli spessori cardiaci, la presenza di concentrazioni di frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B <180 ng/l in combinazione con troponina T ad alta sensibilità (hs-TnT) <14 ng/l permette di escludere ragionevolmente la diagnosi di AC con elevata accuratezza, mentre il riscontro isolato di hs-TnT ≥ 86 ng/l consente di confermare il sospetto diagnostico³¹. Questi risultati offrono un razionale per studi futuri che indagano il valore operativo nel "real world" dell'inclusione dei biomarcatori cardiaci nell'algoritmo di diagnosi non invasiva¹⁰.

4. USO DEL "CALCIUM SCORE" PER LA DIAGNOSI DI AMILOIDOSI CARDIACA IN PAZIENTI CON STENOSI VALVOLARE AORTICA

La stenosi valvolare aortica e l'AC possono rappresentare due manifestazioni dello stesso *continuum* di deposito di amiloide e, secondo recenti dati da metanalisi, coesistere nell'8-10% dei pazienti, una condizione nota come "dual pathology"¹³. La valvulopatia introduce un elemento di complessità ulteriore nella valutazione ecocardiografica dei pazienti con "dual pathology", rendendo più ardua la diagnosi AC. I pazienti candidati a sostituzione valvolare aortica transcateretere o chirurgica eseguono una tomografia computerizzata (TC) per la pianificazione preoperatoria ed alcuni report aneddotici hanno suggerito un possibile ruolo di questo esame strumentale nell'incrementare il sospetto di AC. Partendo da queste osservazioni, il Prof. Claudio Rapezzi presso l'Università di Ferrara ha ideato lo studio CAUSATIVE, attualmente in corso, che esplora l'utilità diagnostica del "calcium score" in una serie consecutiva di pazienti di età >65 anni con stenosi valvolare aortica (Figura 1). A parità di severità della valvulopatia, i pazienti con AC presentano valori di "calcium score" mediamente inferiori a quelli dei pazienti senza AC, suggerendo che la componente di infiltrazione possa concorrere al rimodellamento valvolare

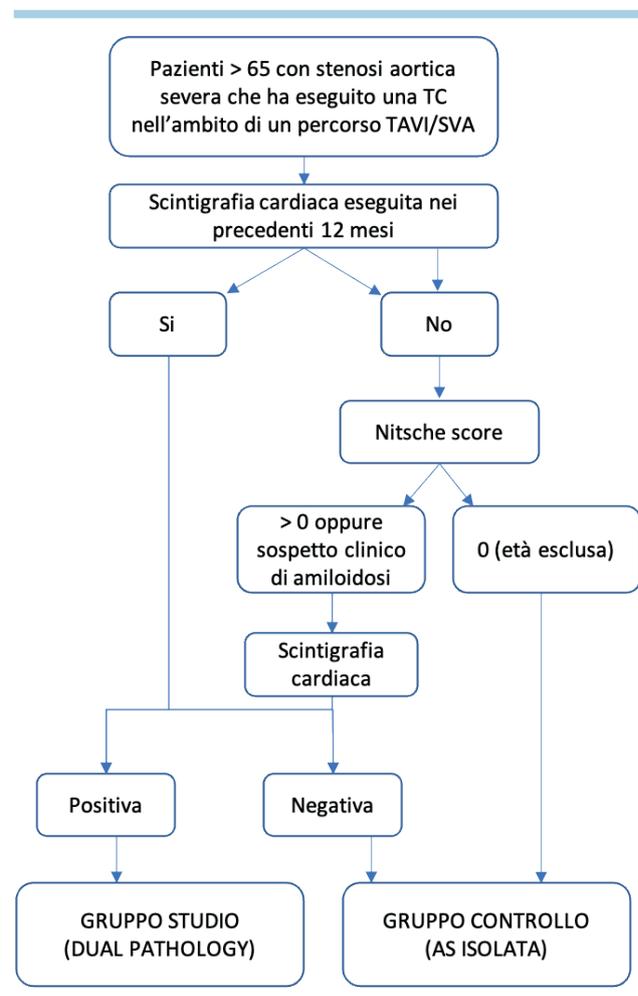


Figura 1. Flow-chart del disegno dello studio CAUSATIVE. AS, stenosi aortica; SVA, sostituzione valvolare aortica; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica; TC, tomografia computerizzata.

aortico in concerto con quella calcificodegenerativa³². I risultati dello studio CAUSATIVE potrebbero aiutare a chiarire i meccanismi sottesi a questo fenomeno e, potenzialmente, ridefinire dei cut-off dedicati di "calcium score" per la stima di severità della stenosi valvolare aortica in soggetti con AC rispetto alla popolazione generale.

5. USO DEI TRACCIANTI PER TOMOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSITRONI NELL'AMILOIDOSI SISTEMICA

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 biotica di amiloide AL. Un recente studio ha dimostrato come la PET/TC eseguita dopo 30 min dall'iniezione di ¹⁸F-florbetaben consenta di identificare una captazione in regione cardiaca nei pazienti con AL-AC, ma non in quelli con ATTR-AC³³. Questa metodica potrebbe pertanto rappresentare il primo

strumento di diagnosi non invasiva in pazienti con sospetta AL-AC, riducendo significativamente la necessità di eseguire una biopsia endomiocardica in soggetti con sospetto di AC con riscontro di proteine monoclonali. È attualmente in corso lo studio prospettico PETAL coordinato dalla Fondazione Toscana Gabriele Monasterio di Pisa per definire il ruolo di questi nuovi traccianti nella diagnosi di AC (Figura 2). Questa metodica potrebbe essere utile anche per quantificare la captazione cardiaca e monitorare l'evoluzione del coinvolgimento cardiaco nel tempo, anche in risposta alle terapie specifiche.

6. IMPORTANZA DELLA RICERCA DI MUTAZIONI DEL GENE *TTR* IN PAZIENTI CON AMILOIDOSI CARDIACA DA TRANSTIRETINA E FAMILIARI

Il percorso diagnostico del paziente con sospetta ATTR-AC non si conclude con la conferma (invasiva o non invasiva) della malattia, ma richiede sistematicamente di distinguere tra forma acquisita (ATTRwt-AC) e geneticamente determinata (ATTRv-AC). Pertanto, la ricerca di mutazioni del gene *TTR* deve essere offerta/seguita in tutti i pazienti, indipendentemente dall'età, con diagnosi di ATTR-AC alla luce delle importanti implicazioni cliniche, prognostiche e terapeutiche

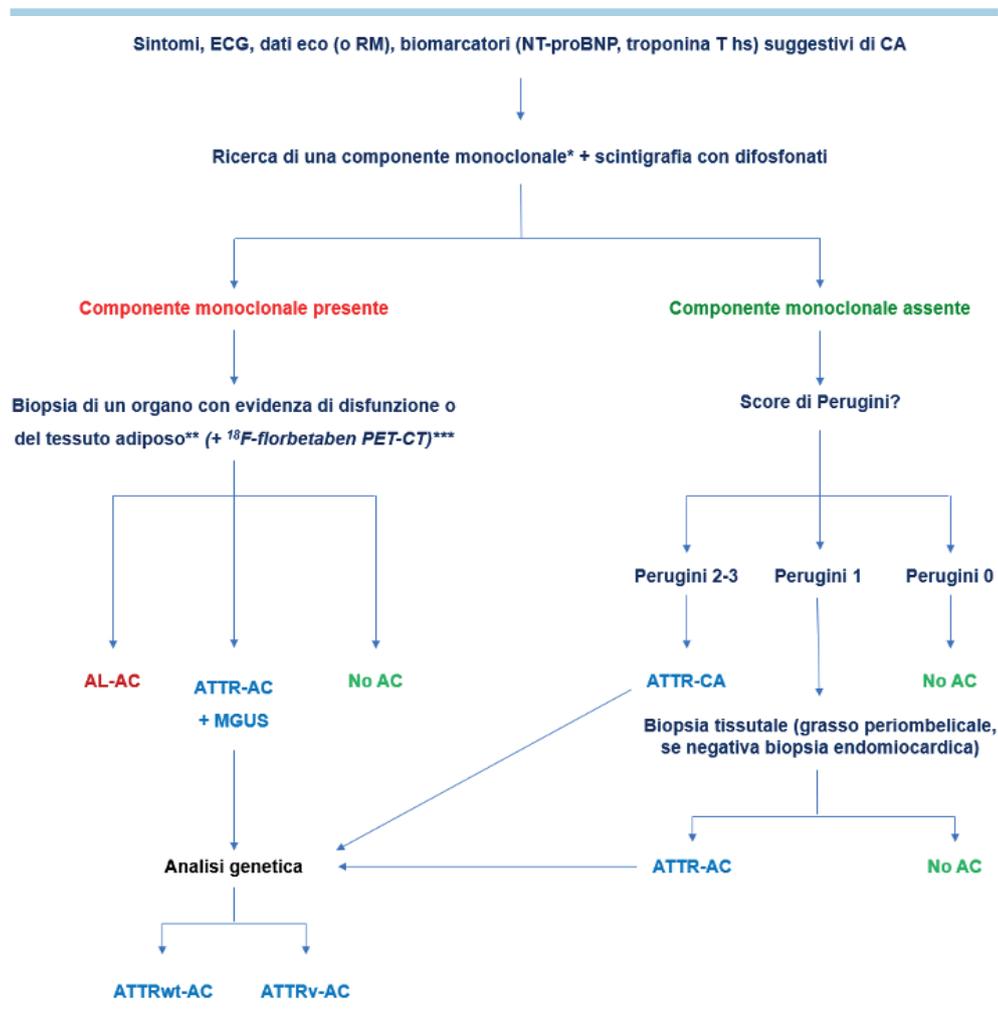


Figura 2. Flow-chart del disegno dello studio PETAL.

AC, amiloidosi cardiaca; AL-AC, amiloidosi cardiaca da catene leggere delle immunoglobuline; ATTR-AC, amiloidosi cardiaca da transtiretina; ATTRv-AC, amiloidosi cardiaca da transtiretina mutata; ATTRwt-AC, amiloidosi cardiaca da transtiretina wild-type; ECG, elettrocardiogramma; hs, ad alta sensibilità; MGUS, gammopatia monoclonale di incerto significato; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; PET-CT, tomografia ad emissione di positroni-tomografia computerizzata; RM, risonanza magnetica.

*Esecuzione di tutti i seguenti esami: 1) misurazione del rapporto fra catene leggere libere sieriche kappa e lambda col metodo Freelite (rapporto anomalo se <0,26 o >1,65); 2) immunofissazione delle proteine sieriche (anomala se si riscontra una componente monoclonale); 3) immunofissazione delle proteine urinarie (anomala se si riscontra una componente monoclonale). Si ritiene presente una componente monoclonale quando almeno una delle condizioni precedenti è soddisfatta.

**Biopsia endomiocardica, renale o del tessuto adiposo periombelicale. Se la biopsia del tessuto adiposo periombelicale è negativa, bisogna eseguire una biopsia a livello di un organo con evidenza di disfunzione (cuore o rene). La presenza di sostanza amiloide è dimostrata mediante colorazione Rosso Congo e una tipizzazione mediante immunostochimica, con conferma mediante spettrometria di massa o microscopia elettronica.

***I successivi passaggi dell'algoritmo diagnostico non tengono conto dei risultati della PET/TC.

per pazienti e familiari³⁴. Uno studio recente ha dimostrato un'associazione tra alcune caratteristiche alla presentazione clinica e la presenza di mutazioni patogene del gene *TTR* in pazienti con diagnosi di ATTR-AC: età <80 anni, sesso femminile, manifestazioni neuropatiche, manifestazioni oculari ed ipotensione ortostatica⁴. Sebbene questi elementi incrementano la probabilità di un'amiloidosi ATTRv, l'analisi genetica è l'unica indagine accurata per discriminare amiloidosi ATTRwt da ATTRv, ha implicazioni importanti per la gestione clinico-terapeutica e la stratificazione prognostica dei pazienti. Inoltre, una diagnosi di ATTR-AC ereditaria innesca lo screening clinico e genetico a cascata nei familiari del probando consentendo di identificare i portatori asintomatici di mutazione del gene *TTR* e parenti con cardiomiopatia e/o neuropatia associata ad ATTR ereditaria³⁵. Muovendo dai risultati di una recente collaborazione con il NAC di Londra⁴, è stato recentemente disegnato uno studio multicentrico per indagare l'epidemiologia delle forme ATTR mutate in Italia e per misurare l'impatto clinico dello screening genetico nella pratica clinica per pazienti e familiari. Lo studio, coordinato dall'Università di Trieste insieme all'Università di Firenze, indagherà in particolare le implicazioni di una diagnosi di amiloidosi ATTR ereditaria rispetto all'accesso a farmaci specifici di silenziamento in pazienti con polineuropatia amiloidotica concomitante, di identificazione di portatori asintomatici e di familiari genotipo-positivi sintomatici e con coinvolgimento d'organo alle indagini di screening cardiologiche e neurologiche.

7. DA PORTATORE ASINTOMATICO DI MUTAZIONE PATOGENA DEL GENE *TTR* A PAZIENTE

La presenza di una mutazione patogena del gene *TTR* conferisce un rischio più elevato rispetto alla popolazione generale di sviluppare amiloidosi ATTR nel futuro³⁶. Per questo i portatori asintomatici sono rivalutati periodicamente per monitorare lo sviluppo di segni o sintomi di coinvolgimento d'organo, in particolare cardiaco e neurologico. Quali siano gli approcci più specifici e sensibili per valutare la progressione a malattia è attualmente un'area controversa. La scintigrafia cardiaca con tracciante osseo e la risonanza magnetica cardiaca con misurazione del volume extracellulare rappresentano esami di imaging cardiaco preziosi nel monitoraggio. Ad esempio, il riscontro di una captazione di basso grado (Perugini 1) in portatori senza precedente captazione cardiaca o un incremento dei biomarcatori cardiaci (peptidi natriuretici e troponina I o T) potrebbero rappresentare ragionevolmente elementi suggestivi di coinvolgimento cardiaco³⁶. Analogamente, l'incremento degli spessori parietali del ventricolo sinistro documentato all'ecocardiogramma in assenza di fattori concomitanti come ipertensione arteriosa o stenosi aortica suggerisce una progressione di malattia a livello cardiaco. Lo sviluppo di fibrillazione atriale, specialmente in giovani adulti, può iscriversi all'interno delle manifestazioni cardiache dell'amiloidosi ATTR. L'ECG anche in questo campo potrebbe rappresentare una metodica preziosa per sollevare il sospetto di infiltrazione cardiaca. Lo studio delle modifiche dinamiche dei voltaggi del QRS alla revisione dei tracciati nel tempo potrebbe rivelarsi un utile marker di malattia iniziale ed un campo promettente di studi futuri.

La diagnosi di polineuropatia amiloidotica è confermata dalla documentazione istologica di amiloide alla biopsia del

nervo in combinazione con manifestazioni neurologiche tipiche per polineuropatia amiloidotica³⁷. La biopsia del nervo è una procedura delicata, non priva di risultati falsi negativi, e richiede la sospensione di terapia antiaggregante o anti-coagulante per ridurre i rischi emorragici intraprocedurali. In assenza di sintomatologia neurologica tipica, il riscontro istologico di amiloide in biopsie cutanee potrebbe ad esempio non essere sempre sufficiente per confermare la diagnosi di polineuropatia amiloidotica in pazienti con biopsia del nervo negativa.

I portatori di mutazioni con potenziale neuropatico (es. Thr60Ala) riportano spesso episodi atipici di formicolii, percezioni termiche alterate, anomala sudorazione o alterazioni dell'alvo³⁷. Questi sintomi sono altamente aspecifici e possono facilmente sovrapporsi con lo spettro del danno d'organo diabetico o con altre patologie neurologiche⁹. Tuttavia, rappresentano delle "red flags" cliniche da approfondire con test di funzionalità nervosa periferica e test per disautonomia. La sindrome del tunnel carpale, che spesso precede di anni lo sviluppo di ATTR-AC³⁸, è una sindrome da intrappolamento del nervo mediano e, anche se bilaterale, non è propriamente considerata l'espressione di una polineuropatia. Pertanto, la definizione di coinvolgimento cardiaco o neurologico rappresenta un'area grigia nella gestione dei portatori asintomatici a causa dell'intrinseca eterogeneità di fenotipi di presentazione clinica dell'amiloidosi e richiede una valutazione di specialisti esperti nell'ambito.

8. AMILOIDOSI CARDIACA DA TRANSTIRETINA IN CLASSE NYHA III E STABILIZZATORI DELLA TRANSTIRETINA

Tafamidis rappresenta la prima terapia "disease-modifying" approvata per il trattamento della ATTRwt e ATTRv-AC. In un trial clinico multicentrico di fase 3, il tafamidis ha ridotto del 30% la mortalità da tutte le cause e le ospedalizzazioni per cause cardiovascolari in pazienti con scompenso cardiaco associato ad ATTRwt-AC e mutata rispetto al placebo³⁹. Alla luce dei dati dello studio ATTR-ACT, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha escluso i pazienti con ATTR-AC con scompenso cardiaco in classe NYHA III dal percorso per tafamidis. L'incremento osservato nell'incidenza delle ospedalizzazioni per cause cardiovascolari in pazienti in classe NYHA III potrebbe essere la conseguenza di un miglioramento della sopravvivenza in una fase di malattia cardiaca più severa⁴⁰. Alla luce di questi dati, sarà necessario comprendere se alcuni pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA III, opportunamente caratterizzati, possano beneficiare della terapia con tafamidis. Il test da sforzo cardiopolmonare potrebbe rappresentare un'indagine preziosa per la stratificazione dei malati, anche nell'ottica dell'identificazione di pazienti in classe NYHA III che potrebbero ancora beneficiare della terapia con tafamidis.

9. OBIETTIVI DELLA TERAPIA NELLA AMILOIDOSI E PROSPETTIVE FUTURE NELLA FORMA DA TRANSTIRETINA

Il trattamento dell'amiloidosi ATTR negli ultimi anni è stato rivoluzionato dallo sviluppo di molecole in grado di stabilizzare il tetramero circolante (es. tafamidis) o inibirne la produzione epatica (es. inotersen e patisiran). I trial clinici randomizza-

ti hanno dimostrato un miglioramento delle manifestazioni neuropatiche in coorti di pazienti con amiloidosi ATTR ereditaria in terapia con tafamidis, inotersen o patisiran, ed una riduzione delle ospedalizzazioni per cause cardiovascolari e della mortalità da tutte le cause in coorti di pazienti con ATTR-AC in terapia con tafamidis⁹. La via finale comune di questi approcci farmacologici è la riduzione della quota di transtiretina circolante con potenziale amiloidogenico, ovvero la proteina precursore, con un effetto di rallentamento o di stabilizzazione della malattia. La deplezione di transtiretina circolante raggiunta con strategie di silenziamento della produzione epatica non è stata associata ad alcuna conseguenza clinica avversa nel breve e medio termine¹⁵.

In tutte le forme di amiloidosi con un trattamento specifico, la riduzione delle concentrazioni di proteina precursore è associata ad un miglioramento degli outcome clinici. Ad esempio, nell'amiloidosi sistemica AL esiste una chiara correlazione tra l'entità della riduzione delle catene leggere libere circolanti dopo l'inizio della chemioterapia e la sopravvivenza globale⁸. Nell'amiloidosi ATTR, la riduzione o la stabilizzazione della proteina precursore è diventata possibile solo negli ultimi anni. Anche in questa forma di amiloidosi, sottoanalisi dedicate in pazienti con amiloidosi ATTR ereditaria con polineuropatia hanno suggerito come una maggiore riduzione di transtiretina circolante si associ ad un miglior controllo della neuropatia¹⁵.

Questi dati costituiscono il razionale per ipotizzare che il knockdown della transtiretina circolante possa arrestare la progressione di malattia o favorirne la regressione. Alcune moderne strategie terapeutiche consentono di abbattere la produzione epatica di transtiretina. Ad esempio, i risultati del braccio cardiomiopatico dello studio di fase 1 che indaga la terapia di "gene editing" hanno documentato una riduzione $\geq 90\%$ della produzione di transtiretina in tutti i pazienti entro 28 giorni dalla somministrazione di NTLA-2001⁴¹. L'azione simultanea di silenziamento genico a livello epatico e di stabilizzazione della transtiretina circolante potrebbe avere un effetto sinergistico potenzialmente in grado di incrementare l'efficacia terapeutica. Ad oggi, tuttavia, nessuno studio ha indagato questa possibilità che, sebbene affascinante, rappresenta un'area grigia nella gestione dei pazienti con amiloidosi ATTR. I pazienti sottoposti a terapia di "gene editing" (e potenzialmente quelli in terapia di combinazione) dovrebbero essere monitorati regolarmente per il rischio teorico che una deplezione persistente di transtiretina circolante possa associarsi ad eventi avversi nel lungo termine. La supplementazione di vitamina A, indicata nei pazienti in terapia con "silencers" e con terapia di "gene editing", potrebbe ridurre eventuali conseguenze della deplezione di transtiretina circolante, ma saranno necessari studi dedicati a lungo termine.

Queste strategie terapeutiche rallentano o interrompono la produzione di nuove fibrille di amiloide, ma non agiscono sui depositi già presenti a livello cardiaco. Tra gli approcci innovativi al trattamento dell'amiloidosi ATTR sono in corso di studio alcuni anticorpi diretti contro i depositi cardiaci di amiloide ATTR. Questi anticorpi sono in grado di legarsi a specifici epitopi presenti sulla superficie delle fibrille ATTR e favorirne la rimozione da parte del sistema immunitario, in particolare della componente macrofago-mediata. La sicurezza e l'efficacia di queste molecole sono indagate in studi di fase 1 in pazienti con ATTR-AC, attualmente in corso (es. NCT05442047).

10. AMILOIDOSI AL CONFINE TRA DEPOSITO E MALATTIA

La presenza di amiloide nei tessuti non costituisce di per sé l'espressione di una patologia. Gli studi autopsici dimostrano come la presenza istologica di amiloide incrementi progressivamente con l'età dei soggetti al momento del decesso, raggiungendo il 25-40% in recenti casistiche². Tuttavia, gli studi epidemiologici in cui la malattia è attivamente ricercata hanno documentato una percentuale decisamente inferiore di pazienti con AC²⁵. Il deposito di amiloide può infatti iscriversi all'interno dei fenomeni biologici di invecchiamento associati al progressivo fallimento dei sistemi di smaltimento delle proteine ("misfolding proteico"). Questo aspetto è valorizzato dall'algoritmo non invasivo proposto da Gillmore et al.¹⁰ che considera la presenza di captazione cardiaca Perugini 2-3 in assenza di componente monoclonale nel siero e nelle urine un elemento necessario, ma non sufficiente per una diagnosi di malattia. Infatti, il primo elemento dell'algoritmo di diagnosi non invasiva di ATTR-AC è la presenza di un contesto clinico suggestivo di scompenso cardiaco o con "red flag" di AC alle indagini strumentali quali tracciato ECG, ecocardiogramma e/o risonanza magnetica cardiaca¹⁰. Al di fuori di questi scenari, la presenza di captazione cardiaca suggerisce la presenza di depositi di amiloide nel cuore, ma non consente di porre diagnosi di AC⁴². Sebbene il limite sia sfumato, la valorizzazione del contesto clinico consente di differenziare il "deposito" dalla "malattia". Questa distinzione non è solo nosografica, ma comporta importanti implicazioni cliniche⁴² come ad esempio la possibilità di accedere a terapie specifiche (esclusivamente in presenza di malattia). Identificare il confine tra queste due condizioni, nella prospettiva di una "diagnosi precoce", può essere molto difficile nella pratica clinica, specialmente nei soggetti anziani con multiple comorbidità.

CONCLUSIONI

L'AC rappresenta una malattia intrinsecamente complessa ed una continua fonte di sfide per la medicina contemporanea. Gli autori sono fiduciosi che le risposte ad alcune delle aree grigie contenute in questo documento contribuiranno a incrementare le conoscenze e migliorare la cura dei pazienti. Andranno inoltre ulteriormente sviluppati i temi della profilassi del tromboembolismo, protezione dal rischio aritmico, miglior definizione dello stato funzionale mediante test cardiopolmonare combinato con ecocardiografia da sforzo, monitoraggio con tecniche di imaging per la progressione di malattia e risposta alle terapie nelle forme AL e ATTR. Un'organizzazione in Rete per l'Amiloidosi Cardiaca rappresenta il contesto ideale per garantire relazioni costruttive, appropriatezza di inquadramento e gestione e per la realizzazione di questi progetti nel prossimo futuro.

RIASSUNTO

La percezione dell'amiloidosi si è profondamente trasformata negli ultimi 10 anni in seguito ad importanti avanzamenti nel campo diagnostico e di terapia, specialmente nell'amiloidosi cardiaca. Questa malattia intrinsecamente eterogenea richiede l'interazione tra esperti di diversi ambiti specialistici e sottospecialistici. Il sospetto della malattia, il riconoscimento tempestivo e la conferma della diagnosi, la stratificazione prognostica, la gestione clinica e le stra-

tegie terapeutiche rappresentano passi essenziali da intraprendere. La Rete Italiana dell'Amiloidosi Cardiaca rappresenta una risposta organica per affrontare le sfide di questa malattia e orientare la gestione clinica dei pazienti a livello nazionale e locale. Questa rassegna ha l'obiettivo di esplorare alcuni possibili ambiti di ricerca futura nel campo dell'amiloidosi cardiaca, fino ad oggi non percorribili dai singoli centri e resi accessibili grazie alla collaborazione instaurata tra alcuni centri della Rete Italiana.

Parole chiave. Amiloidosi cardiaca; Diagnosi differenziale; Gestione clinica; Prospettive; Trattamento.

RINGRAZIAMENTI

Le riflessioni contenute all'interno di questo articolo sono il frutto degli scambi frequenti tra gli esperti italiani di amiloidosi appartenenti a tutti i Centri della Rete Italiana dell'Amiloidosi Cardiaca che hanno contribuito con spirito di networking a numerose ed importanti iniziative scientifiche: Prof. Camillo Autore (Roma),

Prof.ssa Cristina Basso (Padova), Prof.ssa Elena Biagini (Bologna), Prof.ssa Rossana Bussani (Trieste), Prof. Matteo Cameli (Siena), Prof. Marco Canepa (Genova), Dr. Francesco Cappelli (Firenze), Dr. Alberto Cipriani (Padova), Dr.ssa Cristina Chimenti (Roma), Dr. Furio Colivicchi (Roma), Prof.ssa Lia Crotti (Milano), Prof. Gianluca Di Bella (Messina), Dr. Andrea Di Lenarda (Trieste), Prof. Pasquale Perrone Filardi (Napoli), Prof.ssa Cinzia Forleo (Bari), Prof. Ornella Leone (Bologna), Prof. Giuseppe Limongelli (Napoli), Dr. Simone Longhi (Bologna), Prof. Massimo Imazio (Udine), Prof. Ciro Indolfi (Catanzaro), Prof. Marco Metra (Brescia), Dr.ssa Agnese Milandri (Bologna), Dr.ssa Beatrice Musumeci (Roma), Prof.ssa Laura Obici (Pavia), Dr. Fabrizio Oliva (Milano), Prof. Iacopo Olivetto (Firenze), Dr.ssa Rita Pavasini (Ferrara), Prof. Federico Perfetto (Firenze), Prof. Stefano Perlini (Pavia), Dr. Maurizio Pieroni (Arezzo), Dr. Matteo Serenelli (Ferrara), Dr.ssa Daniela Tomasoni (Brescia), Dr. Fabio Vagnarelli (Ancona).

I punti contenuti nel presente lavoro attingono inoltre ai frequenti confronti, osservazioni, entusiasmo, immensa cultura e creatività scientifica e didattica del Prof. Claudio Rapezzi.

BIBLIOGRAFIA

- 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.
- Porcari A, Bussani R, Merlo M, et al. Incidence and characterization of concealed cardiac amyloidosis among unselected elderly patients undergoing post-mortem examination. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:1680.
- Ravichandran S, Lachmann HJ, Wechalekar AD. Epidemiologic and survival trends in amyloidosis, 1987-2019. *N Engl J Med* 2020;382:1567-8.
- Porcari A, Razvi Y, Masi A, et al. Prevalence, characteristics and outcomes of older patients with hereditary versus wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2023;25:515-24.
- Gilstrap LG, Dominici F, Wang Y, et al. Epidemiology of cardiac amyloidosis-associated heart failure hospitalizations among fee-for-service Medicare beneficiaries in the United States. *Circ Heart Fail* 2019;12:e005407.
- Porcari A, Rossi M, Cappelli F, et al. Incidence and risk factors for pacemaker implantation in light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail* 2022;24:1227-36.
- Razvi Y, Porcari A, Di Nora C, et al. Cardiac transplantation in transthyretin amyloid cardiomyopathy: outcomes from three decades of tertiary center experience. *Front Cardiovasc Med* 2023;9:1075806.
- Wechalekar AD, Fontana M, Quarta CC, Liedtke M. AL amyloidosis for cardiologists: awareness, diagnosis, and future prospects: JACC: CardioOncology state-of-the-art review. *JACC CardioOncol* 2022;4:427-41.
- Porcari A, Fontana M, Gillmore JD. Transthyretin cardiac amyloidosis. *Cardiovasc Res* 2023;118:3517-35.
- Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016;133:2404-12.
- Ioannou A, Patel RK, Razvi Y, et al. Impact of earlier diagnosis in cardiac ATTR amyloidosis over the course of 20 years. *Circulation* 2022;146:1657-70.
- Rauf MU, Hawkins PN, Cappelli F, et al. Tc-99m labelled bone scintigraphy in suspected cardiac amyloidosis. *Eur Heart J* 2023 Mar 22. doi: 10.1093/eurheartj/ehad139 [Epub ahead of print].
- Aimo A, Merlo M, Porcari A, et al. Redefining the epidemiology of cardiac amyloidosis. A systematic review and meta-analysis of screening studies. *Eur J Heart Fail* 2022;24:2342-51.
- Gillmore JD, Damy T, Fontana M, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J* 2018;39:2799-806.
- Emdin M, Aimo A, Rapezzi C, et al. Treatment of cardiac transthyretin amyloidosis: an update. *Eur Heart J* 2019;40:3699-706.
- Porcari A, Rossi M, Dore F, et al. I dieci punti che il cardiologo deve conoscere su scintigrafia miocardica con traccianti ossei, amiloidosi e cuore. *G Ital Cardiol* 2022;23:424-32.
- Porcari A, Pagura L, Longo F, et al. Prognostic significance of unexplained left ventricular hypertrophy in patients undergoing carpal tunnel surgery. *ESC Heart Fail* 2022;9:751-60.
- Sinagra G, Emdin M, Merlo M, et al. Razionale e valore fondamentale della Rete Italiana integrata dell'Amiloidosi Cardiaca. *G Ital Cardiol* 2023;24:93-8.
- Tini G, Milani P, Zampieri M, et al. Diagnostic pathways to wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy: a multicentre network study. *Eur J Heart Fail*. 2023 Mar 12. doi: 10.1002/ejhf.2823 [Epub ahead of print].
- Porcari A, Baggio C, Fabris E, et al. Endomyocardial biopsy in the clinical context: current indications and challenging scenarios. *Heart Fail Rev* 2022;28:123-35.
- Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidoses. *Circulation* 2009;120:1203-12.
- Porcari A, Allegro V, Saro R, et al. Evolving trends in epidemiology and natural history of cardiac amyloidosis: 30-year experience from a tertiary referral center for cardiomyopathies. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:1026440.
- Rapezzi C, Aimo A, Barison A, et al. Restrictive cardiomyopathy: definition and diagnosis. *Eur Heart J* 2022;43:4679-93.
- Chacko L, Karia N, Venneri L, et al. Progression of echocardiographic parameters and prognosis in transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail* 2022;24:1700-12.
- Merlo M, Pagura L, Porcari A, et al. Unmasking the prevalence of amyloid cardiomyopathy in the real world: results from Phase 2 of the AC-TIVE study, an Italian nationwide survey. *Eur J Heart Fail* 2022;24:1377-86.
- Patel RK, Ioannou A, Razvi Y, et al. Sex differences among patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy – from diagnosis to prognosis. *Eur J Heart Fail* 2022;24:2355-63.
- Rapezzi C, Emdin M, Aimo A. Unravelling the role of sex in the pathophysiology, phenotypic expression and diagnosis of cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail* 2022;24:2364-6.
- Aimo A, Tomasoni D, Porcari A, et al. Left ventricular wall thickness and severity of cardiac disease in women and men with transthyretin amyloidosis. *Eur J Heart Fail* 2023;25:510-4.
- Cipriani A, De Micheli L, Porcari A, et al. Low QRS voltages in cardiac amyloidosis. *JACC CardioOncol* 2022;4:458-70.
- Castiglione V, Franzini M, Aimo A,

et al. Use of biomarkers to diagnose and manage cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail* 2021;23:217-30.

31. Vergaro G, Castiglione V, Aimo A, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and high-sensitivity troponin T hold diagnostic value in cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail* 2023;25:335-46.

32. Hussain M, Hanna M, Rodriguez L, et al. Subthreshold aortic valve calcium scores in severe aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis. *JACC Case Rep* 2020;2:2205-9.

33. 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.

34. Gillmore JD, Reilly MM, Coats CJ, et al. Clinical and genetic evaluation of people with or at risk of hereditary ATTR amy-

loidosis: an expert opinion and consensus on best practice in Ireland and the UK. *Adv Ther* 2022;39:2292-301.

35. Conceição I, Damy T, Romero M, et al. Early diagnosis of ATTR amyloidosis through targeted follow-up of identified carriers of TTR gene mutations. *Amyloid* 2019;26:3-9.

36. Garcia-Pavia P, Bengel F, Brito D, et al. Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2021;23:895-905.

37. Adams D, Algalarrondo V, Polydefkis M, Sarswat N, Slama MS, Nativi-Nicolau J. Expert opinion on monitoring symptomatic hereditary transthyretin-mediated amyloidosis and assessment of disease progression. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16:411.

38. Milandri A, Farioli A, Gagliardi C, et al. Carpal tunnel syndrome in cardiac amyloidosis: implications for early diagnosis and prognostic role across the spectrum of

aetiologies. *Eur J Heart Fail* 2020;22:507-15.

39. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al.; ATTR-ACT Stud Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007-16.

40. Rapezzi C, Kristen AV, Gundapaneni B, Sultan MB, Hanna M. Benefits of tafamidis in patients with advanced transthyretin amyloid cardiomyopathy [abstract]. *Eur Heart J* 2020;41(Suppl 2):2115.

41. Gillmore JD, Gane E, Taubel J, et al. CRISPR-Cas9 in vivo gene editing for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2021;385:493-502.

42. Porcari A, Merlo M, Rapezzi C, Sinagra G. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: an uncharted territory awaiting discovery. *Eur J Intern Med* 2020;82:7-15.