

Università degli Studi di Napoli “Federico II”



Facoltà di Medicina e Chirurgia

Dottorato di ricerca in
Fisiopatologia clinica e Medicina Sperimentale
CICLO XXVII (Anni 2012-2015)

Coordinatore

Prof. Gianni Marone

Tesi di Dottorato

“La disfunzione atriale sinistra causata da depositi fibrillari di amiloide è associata ad un peggioramento della funzione ventricolare sinistra nei pazienti affetti da amilodosi cardiaca.”

Dott. ssa Maria Carmen De Angelis

Tutor: Prof. Antonio Rapacciuolo

Anno Accademico 2014 - 2015

SOMMARIO

L'AMILOIDOSI	3
Definizione e nosologia.....	3
Epidemiologia	4
Clinica, diagnosi e terapia.	4
L'AMILOIDOSI CARDIACA	6
La risonanza magnetica cardiaca.....	10
CMR ed amiloidosi	13
PREMESSA ALLO STUDIO	15
MATERIALI E METODI.....	16
Selezione del campione	16
CMRI.....	18
Parametri valutati	18
Analisi statistica dei dati.....	19
RISULTATI	20
Discussione.....	21
Limitazioni allo studio.....	23
CONCLUSIONI.....	23
Bibliografia	24

L'AMILOIDOSI

Definizione e nosologia

Il termine *amiloidosi* indica un insieme eterogeneo di patologie causate dalla deposizione extracellulare di proteine autologhe in forma di fibrille insolubili, che induce la progressiva alterazione architettónica e funzionale degli organi e dei tessuti interessati^(1; 2).

Tutte le fibrille di amiloide hanno in comune la conformazione strutturale a foglietto β ripiegato, che conferisce loro particolari proprietà tintoriali. **(Fig.1)** Esse evidenziano, nello specifico, una peculiare birifrangenza verde alla luce polarizzata dopo colorazione con rosso Congo, fondamentale nel processo diagnostico^(1; 3). La definizione, diagnosi e trattamento delle diverse forme di amiloidosi, infatti, si fondano sull'identificazione anatomopatologica dei depositi fibrillari nei campioni biotici prelevati e, quindi, sulla loro caratterizzazione immunoistochimica e biochimica. Fino ad oggi sono stati identificati più di 20 tipi di amiloidosi⁽²⁾ **(TAB 1)**, tra cui i più frequenti sono:

- Amiloidosi AL, causata da un eccesso di produzione di catene leggere, legato ad un'espansione monoclonale di plasmacellule a livello del midollo osseo;
- Amiloidosi AA, causata da un eccesso di produzione di una proteina della fase acuta "infiammatoria" SAA, nel corso di processi infettivi o infiammatori cronici da parte di cellule del fegato o dei monociti/macrofagi circolanti;
- Amiloidosi TTR, causata da una mutazione genetica della struttura della transtiretina, proteina prodotta principalmente dagli epatociti con funzioni di

trasporto della vitamina A e della tiroxina. La mutazione determina il “misfolding” e il deposito della proteina strutturalmente alterata nei tessuti.

Le varie patologie possono poi essere classificate in *amiloidosi ereditarie* o *acquisite, localizzate* o *sistemiche* e a seconda delle principali caratteristiche cliniche. (TAB 2)

Epidemiologia

I dati epidemiologici disponibili sono scarsi e non rappresentativi del fenomeno, dal momento che la diagnosi di amiloidosi è spesso tardiva o misconosciuta per la reale difficoltà nel valutare e riconoscere i sintomi d’esordio, di solito altamente aspecifici. L’incidenza stimata in USA dell’*amiloidosi AL* è intorno a 5.1-12.8/milione di persone/anno⁽¹⁾. In Italia è possibile fare riferimento alla casistica del Centro per l’Amiloidosi del Policlinico S. Matteo di Pavia che, su 836 pazienti (dati del 2008), indica come l’amiloidosi AL riguardi il 68% dei casi, l’*amiloidosi ereditaria TTR* il 20% dei casi, l’*amiloidosi AA* l’11% dei casi, con le altre varianti pari a circa l’1% del totale (AApoAI,ALys, AGel, ACys, AFib, ecc.). Si stima, inoltre, che in Italia compaiano circa 800 nuovi casi di amiloidosi ogni anno⁽⁴⁾.

Clinica, diagnosi e terapia.

La malattia esordisce frequentemente con sintomi aspecifici quali astenia e perdita di peso e il quadro clinico può poi variare sensibilmente a seconda dell’organo inizialmente (o prevalentemente) coinvolto, mimando spesso altre patologie

sistemiche o localizzate (neoplastica, infiammatoria, infettiva), con difficoltà evidenti nell'ambito di una precoce diagnosi differenziale ⁽²⁾. Ciò fa sì che nella maggior parte dei casi la diagnosi non venga posta prima che compaiano sintomi riferibili ad uno o più organi specifici (**TAB 3**). Nelle amiloidosi sistemiche, le localizzazioni più frequenti e che spesso si pongono come *primum movens* all'impostazione un mirato iter diagnostico, oltre a rappresentare i più importanti fattori condizionanti la prognosi, sono ⁽¹⁾:

- L'organo emuntorio renale, coinvolto, ad esempio, nell'80% dei casi di AL, con proteinuria fino ad una *sindrome nefrosica* franca, accompagnata da ipoalbuminemia significativa ed edema e che evolve sino all'insufficienza renale cronica.

- Il muscolo cardiaco, interessato in circa il 50% dei casi di AL, con scompenso cardiaco diastolico ed alterazioni ECG grafiche.

Raramente sono presenti manifestazioni cliniche che indichino un preciso tipo di amiloidosi, come la macroglossia per l'AL, o il tunnel carpale nella A β_2 M, e per lo più risultano incostanti nel quadro della malattia quando non estremamente comuni nella popolazione generale (3).

Per tutte le problematiche sopra descritte, la più grande difficoltà che si incontra nella diagnosi di *amiloidosi sistemica* è il porre il sospetto clinico in base ai segni e sintomi di compromissione degli organi, spesso già largamente, interessati (**TAB 4**). Una volta formulata l'ipotesi diagnostica, il test di scelta consiste nella colorazione con rosso Congo di grasso periombelicale ottenuto mediante agoaspirato e la sua osservazione al microscopio a luce polarizzata: i depositi con

la tipica birinfrangenza verde mela risultano, in questo modo, visibili in circa l'80% dei pazienti affetti; nei restanti casi, l'unico metodo diagnostico possibile resta il test al rosso Congo effettuato su biopsie prelevate dagli organi e tessuti direttamente interessati^(1; 5). Una volta evidenziati i depositi fibrillari si procede ad una tipizzazione accurata, con test immunologici, biochimici e genetici, essenziale per la scelta della terapia appropriata. Nonostante la loro peculiarità per tipologia di amiloidosi, tutti gli schemi terapeutici attualmente proposti non sono risolutivi della malattia, ma si pongono l'obiettivo di rallentare la progressione e prevedono inoltre un'importante terapia di supporto per ognuno dei sistemi ed apparati interessati⁽²⁾.

L'AMILOIDOSI CARDIACA

L'interessamento cardiaco in corso di amiloidosi rappresenta uno dei principali fattori di morbilità e mortalità, soprattutto per quanto riguarda i casi di amiloidosi sistemica primitiva (AL) e nei casi sia ereditari che acquisiti di amiloidosi da accumulo di transtiretina (ATTR). Più raramente, un coinvolgimento del muscolo cardiaco può riscontrarsi anche nell'ambito di un'amiloidosi infiammatoria secondaria (AA) o di altre classi più rare (TAB 5)⁽⁵⁾.

È possibile riscontrare i depositi di amiloide nello spessore dei ventricoli, degli atri, così come a livello perivascolare e valvolare e, a volte, anche del tessuto di conduzione. Possono essere interessati gli atri anche indipendentemente dai ventricoli, come avviene peculiarmente nei rari casi di amiloidosi da depositi di

peptide natriuretico atriale. La localizzazione dei depositi, la prevalenza del coinvolgimento cardiaco nel quadro clinico così come la rapidità dell'evoluzione, variano sensibilmente tra i diversi tipi di amiloidosi. Quel che è certo è che l'incidenza sulla prognosi risulta quasi drammatica: in caso di AL, ad esempio, la localizzazione cardiaca della patologia fa sì che l'aspettativa di vita si riduca da 2 anni a meno di 8 mesi nei pazienti non adeguatamente trattati ⁽⁶⁾

L'Amiloidosi Cardiaca (AC), indipendentemente dall'origine eziopatogenetica, viene generalmente descritta come una cardiomiopatia restrittiva caratterizzata da una disfunzione diastolica biventricolare ad andamento progressivo, che diviene sistolica solo in fase tardiva, ed aritmie. Accanto al caratteristico ispessimento concentrico biventricolare, è possibile osservare, anche se raramente, un accumulo prettamente settale con una presentazione clinica ed ecocardiografica del tutto simile ad una cardiomiopatia ipertrofica con ostruzione dinamica al tratto di efflusso del ventricolo sinistro ^(7; 8)

Lo scompenso diastolico tipico e l'aumento della pressione in atrio che ne derivano, causano una dilatazione dello stesso, che può essere tale da associarsi a fibrillazione atriale persistente. Frequentemente la formazione di trombi in atrio, può determinare la formazione di emboli causando TIA o stroke, che a volte si presentano come sintomi precoci se non addirittura iniziali della patologia. ^(6; 3)

La clinica della AC, più comunemente, è governata dai sintomi dello scompenso cardiaco congestizio, con progressiva intolleranza allo sforzo fisico, dispnea, ortopnea e, più tardivamente, ascite ed edemi declivi.

Alcuni pazienti con AC riferiscono dolore retrosternale, ma, nella maggior parte dei casi questo è esclusivamente legato allo scompenso cardiaco congestizio e non assume, quindi, carattere anginoso. Un'angina tipica può, invece, verificarsi in caso di interessamento dei più piccoli rami coronarici, con riduzione della riserva coronarica e una lieve, ma persistente, elevazione dei livelli di troponina sierica, che complicano non poco la diagnosi differenziale con un infarto miocardico senza slivellamento del tratto ST (NSTEMI)^(6; 3).

Sebbene sia stata frequentemente descritta morte cardiaca improvvisa nei pazienti affetti da amiloidosi cardiaca, questa non sembra associarsi, se non raramente, a tachiaritmie ventricolari ⁽⁹⁾, quanto invece alla dissociazione elettromeccanica secondaria più allo scompenso cardiaco avanzato, che all'interessamento diretto del tessuto di conduzione cardiaco. Evidenza questa che ben spiega lo scarso beneficio che si ottiene in termini di sopravvivenza, mediante l'impianto di defibrillatore nei pazienti con amiloidosi cardiaca in stadio avanzato^(6; 10).

La varietà, fin qui descritta, del pattern di presentazione dell'amiloidosi cardiaca, oltre alla variabilità del background clinico che può accompagnarla o precederla - con la possibilità che si presenti anche come unica manifestazione di un'amiloidosi sistemica fino a quel momento misconosciuta - danno ragione dell'enorme difficoltà che può incontrarsi, anche in questo caso, nella corretta diagnosi patogenetica oltre che nel corretto monitoraggio della compromissione cardiaca⁽¹¹⁾.

In buona parte dei pazienti è possibile riscontrare all'ECG un basso voltaggio del complesso QRS (definito come altezza < 5 mm in tutte le derivazioni) con scarsa

progressione dell'onda R nelle derivazioni precordiali e spesso associato a deviazione estrema, destra o sinistra dell'asse cardiaco ⁽¹²⁾(**Fig.2**). Questo quadro ECGgrafico, definito di *pseudoinfarto*, assume maggior rilievo diagnostico se confrontato con la tipica evidenza all'ecodoppler cardiaco di un ispessimento diffuso delle pareti del ventricolo, quando non di franca "ipertrofia" ventricolare, in quanto contrasta ampiamente con quello che sarebbe logico attendersi in caso di miocardiopatia ipertrofica (*HCM*) con o senza ostruzione al LVOT. L'ispessimento da ipertrofia delle cellule miocardiche piuttosto che da accumulo di sostanza amorfa pericellulare, infatti, si associa ad un quadro ECGgrafico che, anche se non patognomonicamente, è generalmente caratterizzato da complessi QRS alti, espressione di un aumento effettivo della massa contrattile, oltre che ad anomalie della ripolarizzazione e possibile comparsa di onde Q e onde T invertite ⁽¹³⁾. Altri reperti elettrocardiografici possibili in corso di AC, ma di scarso significato per la diagnostica differenziale, comprendono un blocco atrioventricolare (BAV) di primo grado, più raramente di grado più elevato, aspecifiche alterazioni della ripolarizzazione, fibrillazione/flutter atriale (20% dei casi circa) e, ben più rare aritmie ventricolari.

I reperti ecografici sono abbastanza caratteristici nel caso di malattia avanzata ma difficilmente riconoscibili precocemente e, soprattutto, poco utili da soli alla diagnosi. Il riscontro tipico è quello di un ispessimento ventricolare concentrico, con coinvolgimento del ventricolo destro, senza dilatazione ventricolare, ma associato spesso a dilatazione bi-atriale. (**Fig. 3**) La più precoce alterazione all'esame doppler è rappresentata da un pattern transmitralico da alterato rilasciamento, segno di disfunzione ventricolare diastolica, che può essere

riscontrabile anche prima dell'esordio della sintomatologia d'organo e correla con il grado di infiltrazione e compromissione miocardica. La frazione d'eiezione (FE) resta normale o ai limiti bassi della norma fino agli stadi terminali della malattia.

Nota la stretta associazione fra grado di compromissione cardiaca e prognosi ^(1; 3; 14), enormi sforzi sono stati fatti nel tentativo di giungere all'identificazione di un marker o indice capace di stressare in maniera univoca e riproducibile lo stadio dell'amiloidosi cardiaca. In questo senso è da leggersi l'introduzione nel monitoraggio e nella stratificazione del rischio dei pazienti affetti da amiloidosi cardiaca AL, dei biomarker cardiaci, BNP e NT-proBNP in primis, ma anche delle troponinecardiospecifiche. BNP e NT-proBNP, in particolare, normalmente elevati in corrispondenza all'aumento delle pressioni di riempimento, sembrano risultare anche più elevati in caso di amiloidosi, ma l'escrezione per via renale, in pazienti che, come detto, spesso presentano anche amiloidosi renale, rende più complessa la loro valutazione ⁽⁵⁾.

Ben più utile in termini diagnostici sembra essere la valutazione cardiaca mediante risonanza magnetica.

La risonanza magnetica cardiaca

La risonanza magnetica cardiaca (CMR), come ogni tipo di MRI, sfrutta gli atomi di idrogeno presenti nel corpo umano che, posti in un campo magnetico a forte intensità, si allineano al vettore energetico del campo stesso; viene quindi applicato un impulso di onde radio che modifica ulteriormente il livello energetico

e l'orientamento degli atomi in questione. In questo modo gli atomi accumulano energia che viene rilasciata nel momento in cui tornano al loro stato di riposo una volta cessato l'impulso. L'energia emessa viene quindi registrata da apposite apparecchiature, come segnale, e convertita in immagine. La valutazione morfologica su tali immagini può poi avvenire a tempi di esposizione diversi che comportano la maggiore o minore evidenziazione di un tessuto rispetto ad un altro, in base alla densità ed alla stabilità nucleare. L'utilizzo di mezzi di contrasto specifici, cosiddetti paramagnetici può migliorare la definizione di tessuti strutturalmente diversi⁽¹⁵⁾.

Diversamente dal resto degli organi ed apparati del nostro corpo, il cuore è un organo in movimento per cui per effettuare una corretta valutazione della morfologia, della struttura tissutale e della funzione cardiaca mediante risonanza magnetica si pone la necessità di sincronizzare l'acquisizione delle immagini con il ciclo contrattile cardiaco, effettuata dai moderni macchinari mediante la contemporanea registrazione ECGgrafica. L'evoluzione tecnologica della metodica ha fatto sì che oggi venga ampiamente utilizzata nella valutazione della maggior parte delle affezioni miocardiche. Le acquisizioni effettuabili alla CMR possono essere distinte in 2 gruppi, *immagini statiche* e *sequenze dinamiche (cine imaging)*; le prime sono registrate in corrispondenza della stessa fase di un ciclo cardiaco e sono utili nello studio morfologico e tissutale (contrastografico) cardiaco, le seconde, durante l'intero ciclo cardiaco per lo studio della funzionalità contrattile e coronarica (studio di perfusione).

I piani di acquisizione possibili sono praticamente infiniti. Le acquisizioni standard prevedono:

- Immagini statiche multislice trasversali, e anche coronali in alcuni casi, del torace in fase meso-diastolica;
- Cine imaging del ventricolo sinistro per le 3 proiezioni standard in asse lungo (orizzontale o 4 camere, verticale o 2 camere e sul tratto di efflusso del ventricolo sinistro, *LVOT*);
- Cine imaging con proiezioni lungo l'asse corto, per valutare volume e massa dei ventricoli;
- Immagini del late enhancement del gadolinio, in tutte le proiezioni lungo entrambi gli assi del ventricolo.

Il *gadolinio* è il mezzo di contrasto paramagnetico più usato ed è in grado di penetrare ed accumularsi nello spazio interstiziale. Il washing-out dalla corrente sanguigna e quindi dal letto capillare è molto rapido, mentre la fuoriuscita dall'interstizio necessita di un certo tempo di latenza a seconda della densità e del grado di espansione del tessuto stesso: ciò consente, mediante l'acquisizione dell'immagine in tempi mirati, di studiare, appunto, l'interstizio miocardico. La tecnica più utile per valutare quest'ultimo è, come già accennato, la valutazione del late enhancement post-gadolinio: questa prevede l'acquisizione delle immagini tra i 10 ed i 20 minuti dopo la somministrazione del mezzo di contrasto, tempo al quale la sostanza ha già abbandonato l'interstizio normale, ma permane nelle zone patologiche, correlate a numerose condizioni morbose: ne derivano diversi pattern, detti di *hyperenhancement*, che si differenziano proprio in relazione alla patologia di base⁽¹⁵⁾ **(Fig.4)**.

CMR ed amiloidosi

È facile a questo punto intuire come il late enhancement del gadolinio rappresenti lo strumento più utile nella valutazione della deposizione di amiloide in corso di amiloidosi cardiaca: i depositi fibrillari causano un'espansione tale dello spazio interstiziale, che l'impregnazione da parte del gadolinio è ben evidente nelle acquisizioni tardive. Il pattern tipico è caratterizzato da un "anello" iperintenso a localizzazione subendocardica, più evidente nella zona mediale del ventricolo sinistro rispetto a quella basale ed apicale. Accanto a questo è possibile tuttavia riscontrare anche un enhancement concentrato principalmente a livello del segmento posterolaterale medio, pur conservando la localizzazione subendocardica⁽¹⁶⁾ (**Fig. 5**). Il livello di enhancement del tessuto cardiaco ventricolare sembra ben correlarsi sia con la contrattilità segmentaria e globale del ventricolo, sia con il grado di disfunzione diastolica e di dilatazione atriale, che con clinica e prognosi della malattia⁽¹⁴⁾. La CMR non solo permette di caratterizzare il coinvolgimento cardiaco in corso di amiloidosi sistemica e non, ma spesso nella pratica clinica, utilizzata per lo studio dei pazienti con diagnosi all'ecodoppler di un generico ispessimento del ventricolo, pone il sospetto clinico di amiloidosi sistemica, tale da indirizzare il paziente alla conferma mediante biopsia del grasso periombelicale o anche endomiocardica. I depositi di amiloide sono riscontrabili variabilmente, alla risonanza magnetica cardiaca, anche nello spessore del ventricolo destro e degli atri, sia in concomitanza con l'interessamento del ventricolo sinistro, sia isolatamente. Se la localizzazione ventricolare è stata già ampiamente analizzata, nella sua caratterizzazione quanto nei suoi effetti, poco o nulla ci si è interessati allo studio dei depositi fibrillari

nello spessore della parete atriale, facendo anzi, spesso, derivare concettualmente le alterazione anatomico-funzionali atriali in corso di amiloidosi cardiaca come dalla sola disfunzione ventricolare.

PREMESSA ALLO STUDIO

Le *amiloidosi* sono un gruppo di patologie accumulate dalla patogenesi, che risulta legata alla deposizione di ammassi proteici fibrillari, definiti genericamente *amiloidi*, nell'interstizio dei vari organi e tessuti interessati dalla malattia. L'amiloidosi sistemica più comune (AL) ed altre classi di amiloidosi più rare possono coinvolgere il muscolo cardiaco, con effetto negativo immediato sulla prognosi e sulla qualità della vita^(3; 6; 10). Indipendentemente dall'eziologia, il quadro più comune di amiloidosi cardiaca è dato da una cardiomiopatia restrittiva progressiva che comporta disfunzione diastolica e solo tardivamente sistolica. Il reperto più comune è il riscontro all'ecocardiografia di un ispessimento biventricolare concentrico a carattere restrittivo con aumento delle pressioni di riempimento ventricolare, una normale FE fino agli stadi ultimi della malattia e dilatazione atriale, che a sua volta può associarsi o meno all'insorgenza di fibrillazione atriale e/o alla formazione di trombi in atrio^(7; 13). Quest'ultima è sempre stata considerata unicamente una conseguenza diretta dell'aumento pressorio intra-atriale durante la presistole, dovuto al carattere proprio restrittivo della disfunzione ventricolare da AC esplicitato dall'aumento della pressione telediastolica ventricolare⁽³⁾; eppure nella nostra pratica clinica abbiamo avuto evidenza di gradi anche diversissimi di dilatazione atriale sinistra in condizioni sovrapponibili di pressione ventricolare telediastolica e indice di massa cardiaca alla CMR.

Nei pazienti affetti da AC il “late gadolinium enhancement” (LGE) in corso di risonanza magnetica cardiaca è in grado di evidenziare la presenza dei depositi di amiloide nello spessore parietale del ventricolo sinistro o di entrambi i ventricoli, con una caratteristica localizzazione sub endocardica (detto “zebra pattern”-FIG 5) La CMR con gadolinio è in grado di evidenzia anche depositi di amiloide nelle pareti degli atri⁽¹⁷⁾, ai quali però non è mai stato associato un chiaro significato clinico. In seguito a queste osservazioni ci siamo posti come obiettivo quello di valutare se la deposizione di amiloide nello spessore della parete atriale, riscontrabile mediante CMR potesse avere un ruolo nel grado di dilatazione e di disfunzione atriale in corso di amiloidosi cardiaca e, più in generale, della funzione cardiaca globale.

MATERIALI E METODI

Selezione del campione

Un gruppo di pazienti, con diagnosi nota di amiloidosi cardiaca (AC), è stato sottoposto a CMR, con utilizzo del gadolinio (CMRGad). Tutti i pazienti che presentavano fibrillazione atriale e versamento pericardico all'esame ecocardiografico sono stati esclusi dallo studio per le possibili interferenze emodinamiche. Questo perché da un lato la fibrillazione atriale rendeva non più valutabile il grado di disfunzione atriale, dall'altro il versamento pericardico poteva influenzare la valutazione della funzione diastolica ventricolare, per il suo

effetto positivo indipendente sulla pressione intracardiaca. Per ridurre al minimo le differenze tra i soggetti in studio per quanto riguardava gli effetti diretti della deposizione ventricolare di amiloide, abbiamo deciso di includere nel campione pazienti che riportavano valori sovrapponibili di indice di massa cardiaca (media = 213 ± 2) e di pressione di riempimento ventricolare. La pressione telediastolica ventricolare è, come già detto, il parametro riconosciuto come indicatore della funzione diastolica ventricolare oltre a rappresentare la compromissione emodinamica chiamata in causa, in letteratura, per spiegare la patogenesi della dilatazione atriale in corso di amiloidosi cardiaca. L'indice di massa cardiaca può, invece, essere considerato in questo caso un indicatore del livello di deposizione amiloidosica all'interno della parete ventricolare. È lecito, dunque, supporre che omologando il campione per il valore di pressione di riempimento ventricolare e l'indice di massa cardiaca, si possa ritenere lo stesso omogeneo per quanto riguarda la componente della compromissione emodinamica determinata dal solo interessamento ventricolare. In tutti i 106 pazienti così selezionati è stato possibile evidenziare il late enhancement del gadolinio del ventricolo sinistro con il pattern tipico per AC, il cosiddetto *zebra-pattern* (**Fig.5**). In 76 di questi, è stato riscontrato un interessamento anche dello spessore dell'atrio sinistro. Abbiamo deciso, dunque, di raggruppare da un lato i pazienti con evidenza di LGA atriale (Atria +), dall'altro i restanti 33 pazienti senza evidenziabile coinvolgimento dell'atrio sinistro (Atria -) (**Fig. 6**). Per rendere possibile il confronto del grado di dilatazione atriale fra i 2 gruppi, abbiamo misurato in tutti i pazienti i diametri atriali maggiore (dAP) e minore (dRL) e l'area della sezione

dell'atrio (AS) nella proiezione 4 camere delle CINE sequences, immediatamente prima ed immediatamente dopo la presistole atriale. (Fig.7).

CMRI

Le immagini CMR sono state acquisite con uno scanner a 1,5 T della Siemens nei piani longitudinale e trasversale dalle proiezioni 4 camere apicale cine per la funzione e LGE post iniezione di mezzo di contrasto per la valutazione dei depositi di amiloide. Le "slice" sono state acquisite nei due piani ad uno spessore di 5 mm senza "gap".

Parametri valutati

Utilizzando le misurazioni effettuate al cine imaging di dAP, dRL e AS ad inizio ($dAP_b; dRL_b ; AS_b$) e fine ($dAP_e ; dRL_e ; AS_e$) della presistole, e sulla falsa riga degli indici standard calcolati per la valutazione della funzionalità ventricolare, abbiamo calcolato per ogni paziente:

- *frazione di accorciamento del diametro maggiore: FSAP% = $(dAP_e - dAP_b) * 100 / dAP_e$;*
- *frazione di accorciamento del diametro minore: FSRL%: $(dRL_e - dRL_b) \times 100 / dRL_e$;*
- *frazione di variazione dell'area: FAS% = $(AS_e - S_b) \times 100 / AS_e$.*

Per valutare invece la funzione ventricolare sistolica, abbiamo stimato la gittata sistolica (*Stroke Volume SV*, calcolata come differenza fra il volume ventricolare telediastolico e quello telesistolico), la *frazione d'eiezione* (FE%), ovvero lo SV rapportato al volume telediastolico in percentuale.

Analisi statistica dei dati

I dati così ottenuti per i 2 gruppi sono stati confrontati tra loro con il T test di Student, per la verifica della validità dell'ipotesi sulla popolazione generale, ponendo come valore critico p inferiore a 0,05.

RISULTATI

L'atrio sinistro, di per sé, è risultato in media maggiormente dilatato nei pazienti *Atria+* rispetto agli *Atria-* (dAP_b: 70,2 vs 66,4 mm; dRL_b: 46,9 vs 46,3 mm; AS_b: 2898,9 vs 2760,3 mm²).

Il gruppo *Atria+* ha mostrato valori di FSAP%, FSRL% e FAC% significativamente ridotti rispetto al gruppo *Atria-* (p<<0,0001) (**Fig.8-9-10**) e quindi una funzione contrattile atriale nettamente peggiore.

Allo stesso modo, anche la funzione del ventricolo sinistro è risultata significativamente ridotta negli *Atria+* rispetto agli *Atria-* (FE% *Atria+* 51% vs 63% *Atria-*, p < 0,001) (**Fig. 11**), probabilmente in relazione alla riduzione della componente atriale del riempimento ventricolare.

Discussione

Questo studio si pone l'obiettivo di ampliare il raggio di osservazione del coinvolgimento miocardico in corso di AC, spostando l'attenzione sugli infiltrati amiloidosici nelle pareti atriali oltre che sul coinvolgimento prettamente ventricolare su quale ci si è finora concentrati. Il nostro studio, inoltre, indica la CMR, con uso del gadolinio come mezzo di contrasto paramagnetico e valutazione del late enhancement, come tecnica non invasiva utile al monitoraggio dell'interessamento diretto dell'atrio sinistro da parte dei depositi fibrillari.

La dilatazione dell'atrio sinistro rappresenta un reperto comune ad entrambi i gruppi di pazienti osservati e più in generale, nei pazienti affetti da AC. Considerando un campione di pazienti affetti omogeneo per indice di massa miocardica e valore di pressione riempimento ventricolare abbiamo, di fatto, limitato l'influenza dai fattori condizionanti la compromissione funzionale atriale e cardiacadipendenti da fattori non direttamente correlati alle alterazioni strutturali della parete atriale determinati dalla deposizione di amiloide. I risultati che abbiamo ottenuto sembrano indicare una correlazione tra presenza di depositi di amiloide in atrio sinistro e il grado di dilatazione atriale. Evidenze ancora più significative sono derivate dal confronto delle capacità contrattili dell'atrio sinistro nei 2 gruppi di pazienti attraverso la valutazione del grado di accorciamento dei diametri maggiore e minore e la frazione di accorciamento dell'area atriale. La perdita relativa d'efficienza della contrazione atriale negli Atria+ rende ragione, probabilmente, della riduzione della frazione di eiezione

ventricolare sinistra (EF) nel gruppo dei pazienti Atria+ rispetto agli Atria-, Riteniamo infatti che la ridotta capacità funzionale del ventricolo sinistro nel gruppo Atria + rispetto all'Atria - sia dovuto al ridotto contributo atriale al riempimento ventricolare. La riduzione della funzione ventricolare è stata già associata in letteratura ad una prognosi peggiore, per morbilità e mortalità (14; 16). Vista la correlazione appena descritta fra la funzione contrattile atriale e la frazione d'eiezione ventricolare, è lecito attendersi un peggioramento prognostico nei pazienti affetti da AC che presentino anche disfunzione atriale e quindi, secondo la base del nostro studio, interessamento atriale da infiltrati amiloidosici. Dati preliminari che abbiamo ottenuto sui pazienti valutati sembrano confermare la veridicità di questa ipotesi e cioè una peggiore prognosi e, in particolare, una più alta mortalità nei pazienti Atria+ rispetto agli Atria -. La domanda immediatamente successiva da porsi è riguardo al ruolo dei depositi in atrio all'interno del quadro di una AC, ovvero se questi rappresentino uno stadio evolutivo in generale dell'AC indipendentemente dalla sua eziologia o una localizzazione legata ad alcuni sottotipi specifici di amiloidosi. Purtroppo i dati al momento a nostra disposizione non sono sufficienti, ulteriori studi si rendono pertanto necessari..

Limitazioni allo studio

La maggiore limitazione di questo studio è stata l'impossibilità di eseguire un adeguato follow-up dei pazienti sottoposti a CMR a causa del trasferimento degli stessi in altri centri ospedalieri di riferimento, non ci è quindi possibile riportare un dato definitivo sul significato prognostico dell'interessamento atriale in corso di amiloidosi. Per lo stesso motivo non abbiamo potuto conoscere la diagnosi eziologica all'analisi isto-chimica delle biopsie del grasso periombelicale per tutti i pazienti, e per tanto è stato impossibile mettere in correlazione il coinvolgimento atriale con particolari sottotipi di amiloidosi o con vari stadi della patologia.

CONCLUSIONI

I nostri risultati suggeriscono che l'interessamento del miocardio atriale in corso di amiloidosi cardiaca provochi importanti alterazioni a livello strutturale e funzionale dell'atrio sinistro. La disfunzione atriale, a sua volta, sembrerebbe indurre un peggioramento della funzione ventricolare sinistra, dovuto, probabilmente, alla riduzione della componente sistolica atriale al riempimento ventricolare. Il coinvolgimento dell'atrio potrebbe essere legato o ad un particolare sottotipo di amiloide o ad un diverso stadio di amiloidosi cardiaca. I dati preliminarmente raccolti, anche se incompleti, indicano che la mortalità sia più alta nei pazienti *Atria+* rispetto ai soggetti *Atria-*. Se questi dati venissero confermati, la presenza di amiloide nella parete dell'atrio sinistro, evidenziata alla CMR, potrebbe essere definitivamente considerato un marker diagnostico e prognostico di amiloidosi cardiaca.

BIBLIOGRAFIA

1. Mechanisms of amyloid fibril formation. *Dovidchenko NV, et al (Biochemistry. 2014 Dec;79(13):1515-27..*
2. *Amyloidosis: Pathogenesis and New Therapeutic Options.* **Merlini, Giampaolo, Seldin, David C. e Gertz.**14, Maggio 2011, J Clin Oncol, Vol. 29, p. 1924-1933.
3. *Contemporary Reviews in Cardiovascular Medicine: Diagnosis and Management of the Cardiac Amyloidoses.* **Falk, Rodney H.** 112, 2005, Circulation, p. 2047-2060.
4. *Renal involvement in systemic amyloidosis: an Italian collaborative study on survival and renal outcome.* **Bergesio F, Ciciani AM, Manganaro M, Palladini G, Santostefano M, Brugnano R, Di Palma AM, Gallo M, Rosati A, Tosi PL, Salvadori M e Nephrology., Immunopathology Group of the Italian Society of.** 3, 2008, Nephrol Dial Transplant., Vol. 23, p. 941-51.
5. *Amyloid diseases of the heart: current and future therapies.* **S.W. DUBREY, R.L. COMENZO.**Gennaio 2012, Q J Med , Vol. 105, p. 617–631.
6. *Updates in Cardiac Amyloidosis: A Review.* **Banypersad, Sanjay M., et al.** 2012, Journal of the American Heart Association, Vol. 1.
7. *Light-chain amyloidosis with echocardiographic features of hypertrophic cardiomyopathy.* **Dinwoodey DL, Skinner M, Maron MS, Davidoff R, Ruberg FL.** 5, 2008, Am J Cardiol, Vol. 101, p. 674-676.
8. *Syncope from Dynamic Left Ventricular Outflow Tract Obstruction Simulating Hypertrophic Cardiomyopathy in a Patient with Primary AL-Type Amyloid Heart Disease.* **José-Luis E. Velazquez, Ceceña, David L. Lubell, Nagapradeep Nagajothi, Hytham Al-Masri, Mumtaz Siddiqui, Sandeep Khosla.** 1, 2009, Tex Heart Inst J, Vol. 36, p. 50-54.

9. *Cardiac Amyloidosis Presenting with Prolonged QT Interval and Recurrent Polymorphic Ventricular Tachycardia.* **Nisha A. Gilotra, MD, Grant V. Chow, MD e Oscar H. Cingolani, MD.** 2, 2013, *Tex Heart Inst J* , Vol. 40, p. 193-5.
10. *Current trends in diagnosis and management of cardiac amyloidosis.* **Esplin BL, Gertz MA.** 2, 2013, *Curr Probl Cardiol.*, Vol. 38, p. 53-96.
11. *Current state of cardiac amyloidosis.* **Sharma N, Howlett J.** 2, Marzo 2013, *Curr Opin Cardiol.*, Vol. 28, p. 242-8.
12. *The findings of electrocardiography in patients with cardiac amyloidosis.* **Cheng Z, Zhu K, Tian Z, Zhao D, Cui Q, Fang Q.** 2, 2013, *Ann Noninvasive Electrocardiol.*, Vol. 18, p. 157-62.
13. *Electrocardiographic findings in patients with obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy.* **D D Savage, S F Seides, C E Clark, W L Henry, B J Maron, F C Robinson and S E Epstein.** 3, 1978, *Circulation*, Vol. 58, p. 402-408.
14. *Impact of Regional Left Ventricular Function on Outcome for Patients with AL Amyloidosis.* **Dan Liu, Kai Hu, Markus Niemann, Sebastian Herrmann, Maja Cikes, Stefan Sto ¨rk, Meinrad Beer, Philipp Daniel Gaudron, Caroline Morbach, Stefan Knop, Eva Geissinger, Georg Ertl, Bart Bijmens, Frank Weidemann.** 3, 2013, *PLoS ONE*, Vol. 8, p. 1-12.
15. **Myerson, G., Francis, J. e Neubauer, Stefan.***Oxford Specialist Handbooks in Cardiology - Cardiovascular Magnetic Resonance.* s.l. : OSH Cardiology - Oxford Press, 2010.
16. *Non-invasive evaluation of the myocardial substrate of cardiac amyloidosis by gadolinium cardiac magnetic resonance.* **E Perugini, C Rapezzi, T Piva, O Leone, L Bacchi-Reggiani, L Riva, F Salvi, L Lovato, A Branzi, R Fattori.**3, 2006, *Heart* , Vol. 92, p. 343-349.
17. *Quantitative assessment of myocardial T2 relaxation times in cardiac amyloidosis.* **Sparrow P, Amirabadi A, Sussman MS, Paul N, Merchant N.** 30, Nov 2009 , *J Magn Reson Imaging*, Vol. 5, p. 942-6.

<i>Proteina di amiloide</i>	<i>Precursore</i>	<i>Sindrome o tessuto coinvolto</i>
AL	Immunoglobulin light chain	Primitiva associata a mieloma
AH	Immunoglobulin heavy chain	Primitiva associata a mieloma
ATTR	Transthyretin	Familiare (Portogallo, Giappone, Svezia), senile sistemica, sinovia e tendini
AA	(Apo) serum AA	Secondaria, reattiva
A β 2M	β2-microglobulin	Emodialisi periodica, articolazioni
AApoAI	Apolipoprotein AI	Familiare
AApoAII	Apolipoprotein AII	Familiare
AApoAIV	Apolipoprotein AIV	Sporadica, dell'età anziana
AGel	Gelsolin	Familiare (Finlandia)
ALys	Lysozyme	Familiare
AFib	Fibrinogen α-chain	Familiare
ACys	Cystatin C	Familiare (Islanda)
ABri	ABriPP	Familiare, demenza (Britannia)
Adan	ADanPP	Familiare, demenza (Danimarca)
A β	A β protein precursor (APP)	M. di Alzheimer, forma senile familiare (Olanda)
APrP	Prion protein^{scrapie}	Encefalopatia spongiforme
ACal	(Pro)calcitonin	Tumore tiroideo a cellule C
AIAPP	Islet Amyloid Polypeptide	Isole di Langerhans, insulinoma
AANF	Atrial Natriuretic Factor	Cavità cardiache atriali
APro	Prolactin	Ipofisi senile, prolattinoma
AIns	Insulin	Iatrogenica
AMed	Lactadherin	Senile, aorta, parete media
AKer	Kerato-epithelin	Familiare, cornea
ALac	Lactoferrin	Cornea
A(tbn)*	tbn	Tumori odontogeni

* A(tbn) = to be named (in attesa di una denominazione)

TAB 1 - Elenco delle proteine fibrillari di amiloide e loro precursori

Amiloidosi primaria (AL)	• Non associata a malattie preesistenti o coesistenti
	• Associata a mieloma multiplo
Amiloidosi secondaria o reattiva (AA)	<ul style="list-style-type: none"> • Associata a malattie infettive croniche (es. osteomielite, TBC, lebbra) • Associata a malattie infiammatorie croniche (es. artrite reumatoide)
Amiloidosi ereditaria	<ul style="list-style-type: none"> • Associata alla febbre mediterranea (tipo AA) • Associata a sindromi neuropatiche, renali, cardiovascolari (tipo ATTR, Gel, Lys, Fib, ecc.)
Amiloidosi locale	• Depositi focali, simil-tumorali, spesso in ghiandole endocrine
Amiloidosi "senile"	• Associata all'invecchiamento (soprattutto a livello del cuore e dell'encefalo)
Amiloidosi dell'emodialisi (β_2m)	• Associata a emodialisi protratta per mesi od anni

TAB 2 Classificazione clinica - *Nomenclature Committee of International Society of Amyloidosis*

Sintomi sistemici	Astenia, dimagrimento, depressione, febbre persistente
Sintomi cardiaci	Cardiopalmi, scompenso cardiaco, ipotensione posturale, edemi declivi, tachicardia
Sintomi apparato urinario	Edemi declivi, ematuria, insufficienza renale, proteinuria Oliguria, stranguria
Sintomi gastro-intestinali	Diarrea, disgeusia, malassorbimento, pseudo-ostruzione, reflusso gastrico, stipsi
Sintomi neurologici	Disturbi del S.N.A., disturbi del S.N.C (propri dell'A β e A PrP ^{sc}), impotenza, ipotensione posturale, parestesie tattili e dolorifiche, sindrome del tunnel carpale
Sintomi respiratori	Disfonia, dispnea, ostruzione delle vie aeree (raro), emoftoe (raro)
Sintomi endocrinologici	Ipotiroidismo, iposurrenalismo
Miscellanea	Ecchimosi, infiltrazione sottocutanea con aspetto di "spalle imbottite", macroglossia, tumefazione sottomandibolare distrofia ungueale

TAB. 3 – Principali sintomi riscontrabili in corso di amiloidosi per distretto anatomico interessato

**Indagini
strumentali**

E.C.G.	Bassi voltaggi; scarsa progressione dell'onda R da V ₁ a V ₂ ; aspetto pseudo-infartuale
Holter-E.C.G.	Disturbi della conduzione (arresto sinusale, BAV) e del ritmo (tachiaritmie sopraventricolari, BESV)
Ecocardiografia	Cardiopatía ipertrofica; aumento dello spessore del setto interventricolare; possibile ostruzione al LVOT.
Ecografia epatica	Epatomegalia con aspetto ecografico "iper-riflettente"
Ecografia renale	Reni di dimensioni normali o aumentate
E.M.G.	Frequente la neuropatia sensitiva degli arti, simmetrica, con andamento più distale che prossimale; neuropatia motoria (rara)
Pressione arteriosa	Ipotensione posturale sintomatica
Potenziali evocati sacrali e pudendi	Impotenza per disturbo disautonomico
Quadri O.R.L.	Alterazione del gusto, macroglossia, tumefazione ghiandole sottomandibolari, disfonia
Studi sulla motilità gastro-intestinale	Rallentata o accelerata; disfagia, ernia iatale; malassorbimento
Dosaggi ormonali	Ipotiroidismo (10-20% dei casi) ed iposurrenalismo (raro)
Rx del torace	Infiltrato reticolo-nodulare (raro); versamento pleurico (raro)
Visita oculistica	Opacità del cristallino. Infiltrazione delle ghiandole lacrimali

TAB. 4 – Reperti possibili per indagine strumentale, in corso di amiloidosi sistemica.

Nomenclatura	Precursore fibrillare	Caratteristiche cliniche	Interessamento cardiaco	Altri organi coinvolti
AL	Catene leggere delle Ig	Discrasia plasmacellulare correlata al Mieloma Multiplo (ma non sempre clinicamente associato)	Frequente e severo	Rene Fegato Nervi periferici Tessuti molli Sistema gastrointestinale
ATTR (familiare)	Transtiretina (mutata)	Autosomica dominante; amiloide derivata da una mistura di TTR mutata e non.	Severo con particolari mutazioni (Leu55Pro, Val30Met, Val122Ile, Tyr78Phe) se già presente, l'AC può progredire nonostante il trapianto di fegato.	Nervi periferici
SSA (sporadica)	Transtiretina wild-type	Riscontrata quasi esclusivamente in età avanzata; sintomatologia lentamente progressiva	Possibile AC severa	
AFib (familiare)	Fibrinogeno (mutato)		Possibile AC severa	
ApoA1 (familiare)	Apolipoproteina A1 (mutata)	L'insufficienza renale è la presentazione più comune; raro il coinvolgimento cardiaco	Possibile AC severa	Rene
AA	Proteina amiloide tipo A		Raro e, quando presente, solo in alcuni casi severo	
IAA	Peptide Natriuretico Atriale	Molto comune; può aumentare il rischio di fibrillazione atriale	Possibile AC severa in età avanzata	Localizzazione unicamente atriale

TAB. 5 – Classi di amiloidosi con possibile coinvolgimento cardiaco.

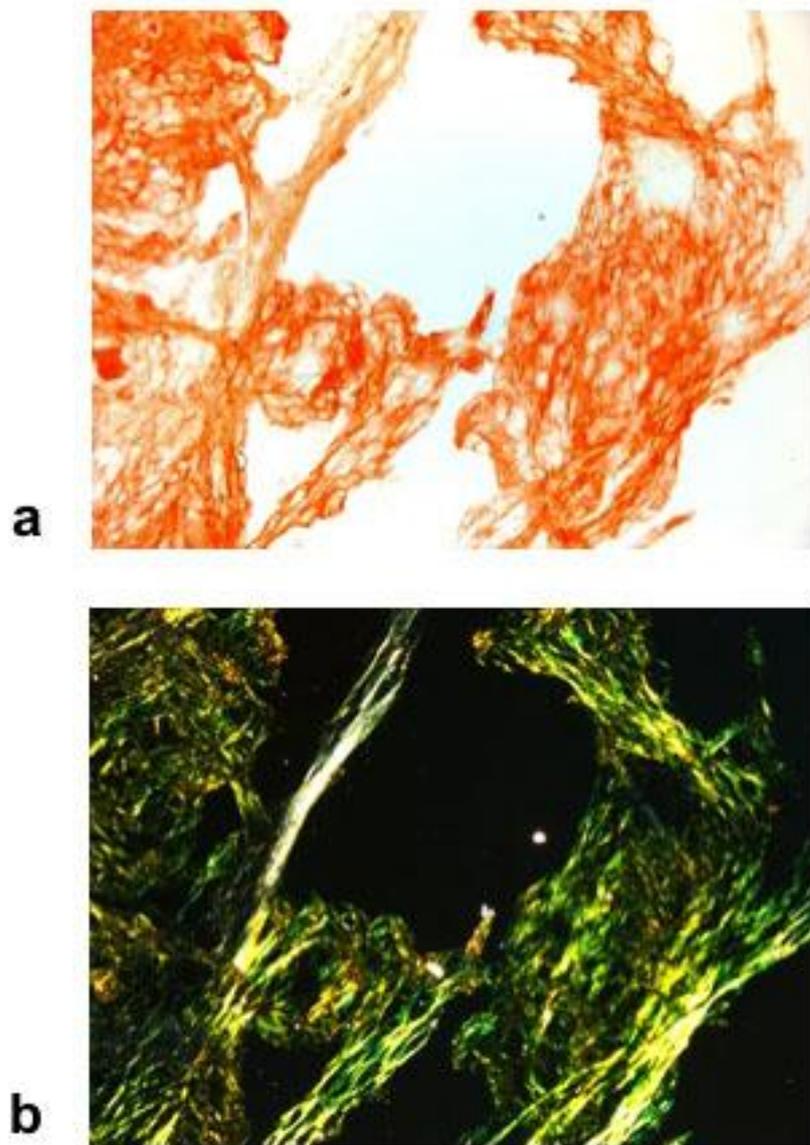


Fig. 1 - Biopsia di grasso periombelicale positiva alla presenza di depositi di amiloide: aspetto al microscopio ottico (a) e al microscopio elettronico con luce polarizzata (b)

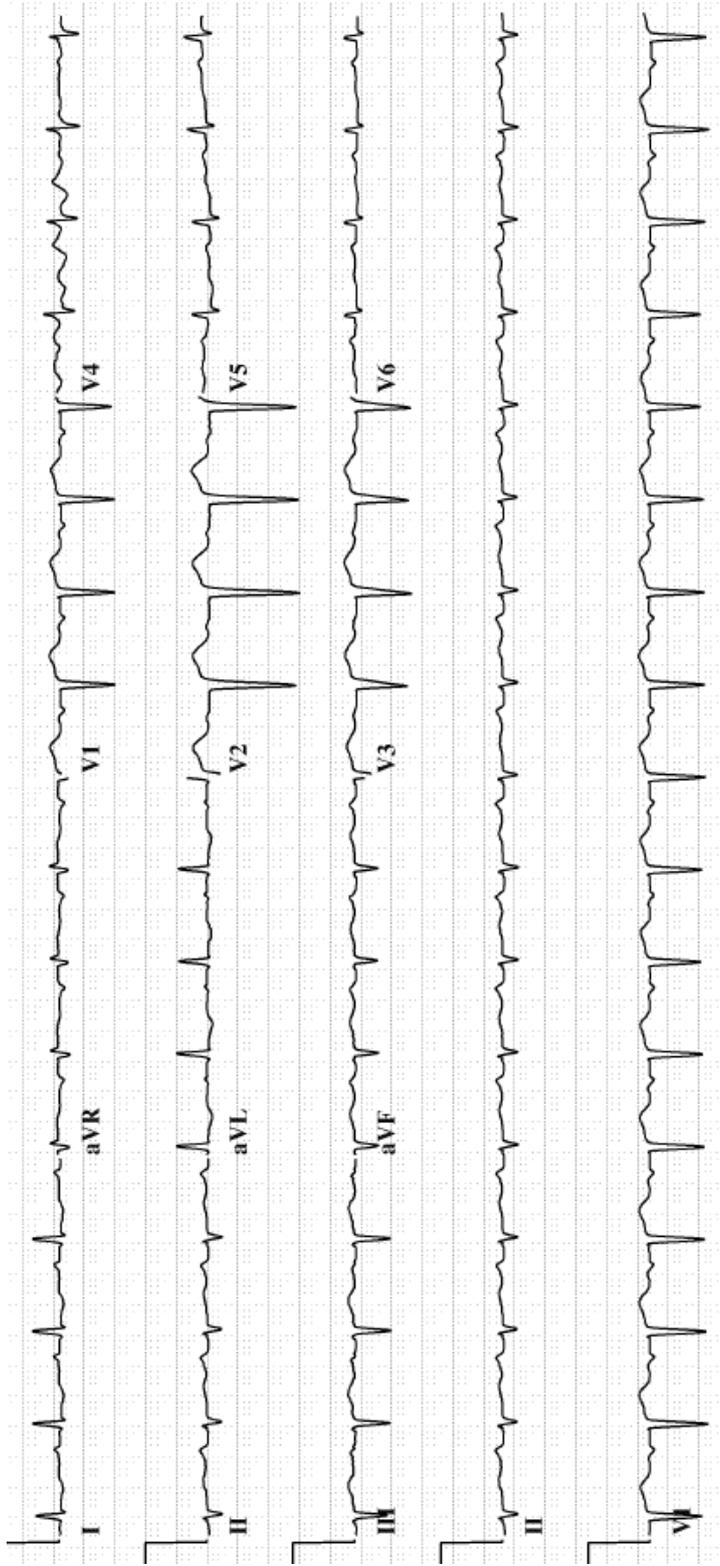


Fig. 2 - Registrazione ECG in un paziente affetto da amiloidosi cardiaca: evidente il basso voltaggio e la scarsa progressione dell'onda R nelle derivazioni precordiali.

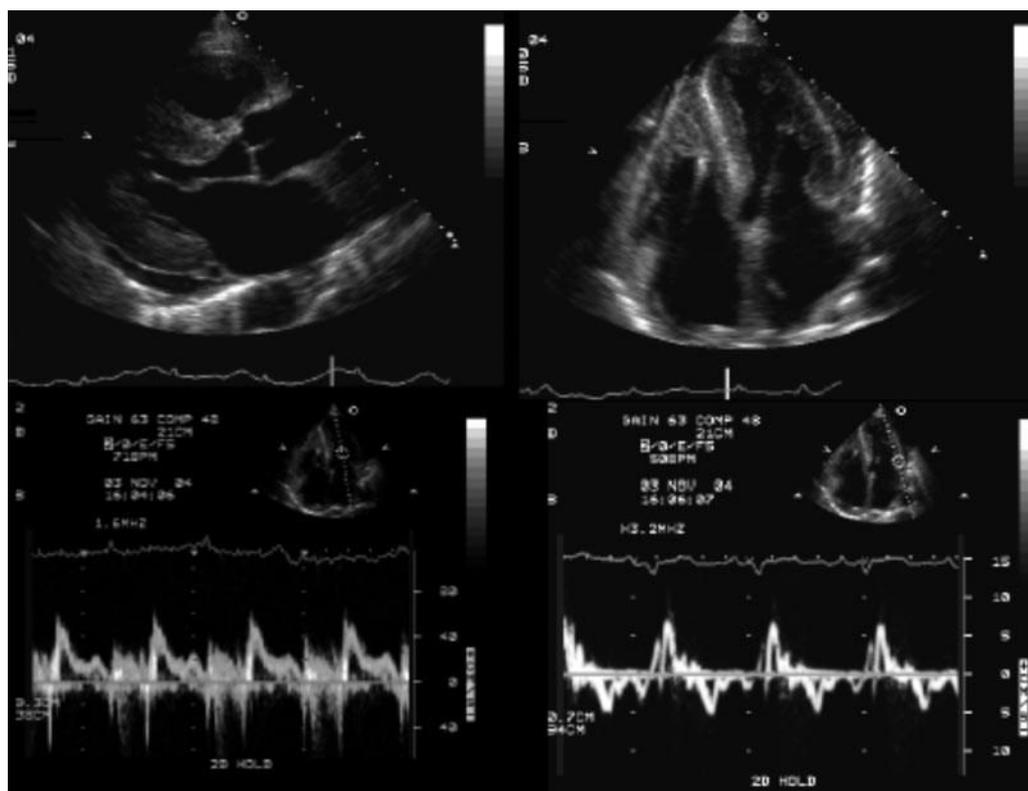


Fig. 3 - Tipico reperto ecocardiografico dell'AC: da notarsi la netta e diffusa ipertrofia ventricolare che in questo caso si associa a ostruzione del LVOT.

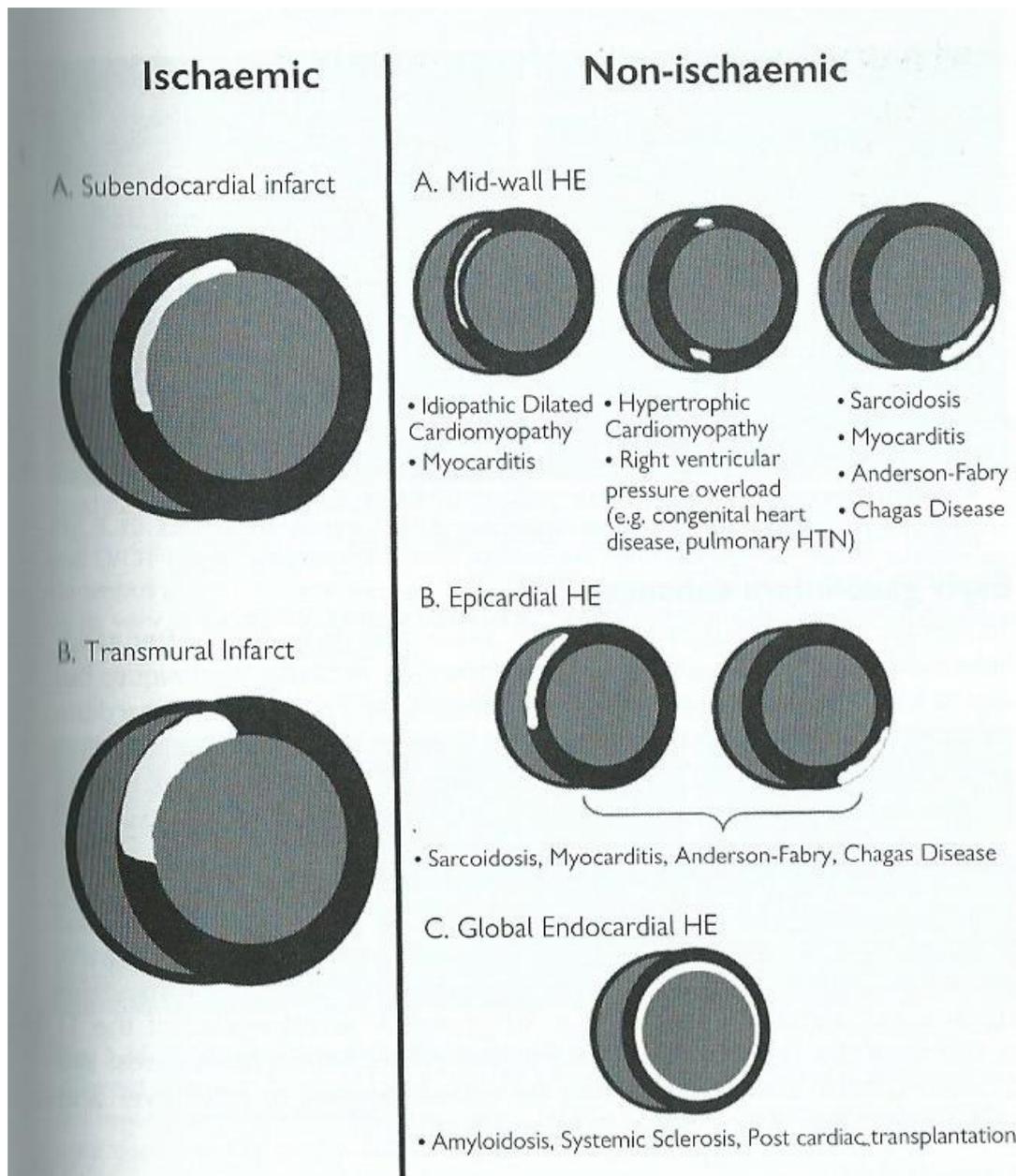


Fig. 4 - I diversi quadri riscontrabili di late enhancement post-gadolino e loro significato clinico. (Tratto da **Myerson, G., Francis, J. e Neubauer, Stefan**. Oxford Specialist Handbooks in Cardiology - Cardiovascular Magnetic Resonance. s.l. : OSH Cardiology - Oxford Press, 2010)

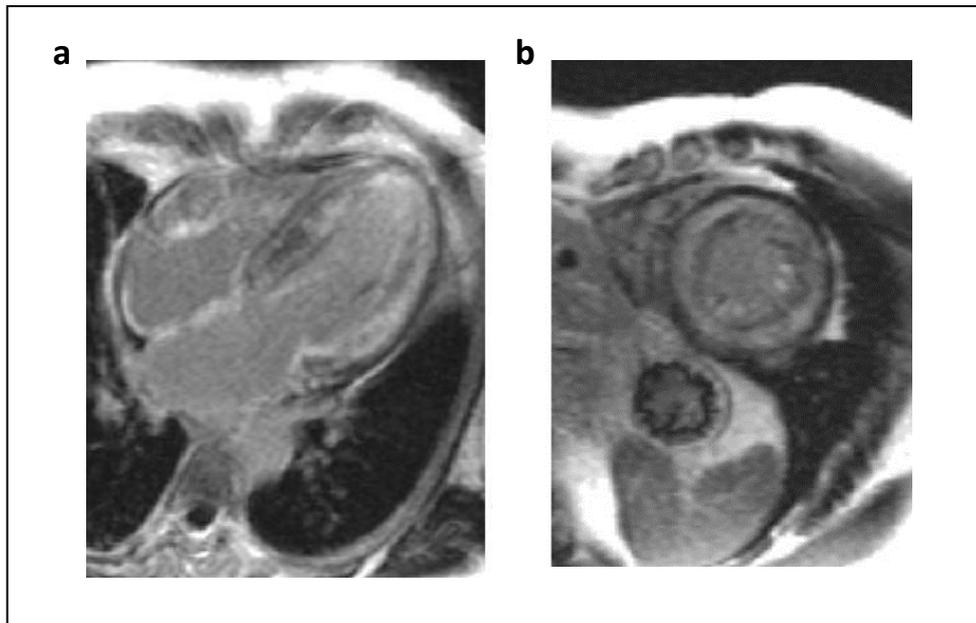


Fig. 5 *Zebra-pattern* tipico da AC, riportato in asse lungo (a.-quattro camere) ed asse corto(b) : da notarsi l'alternanza di zone iperintense e ipointense, che ne hanno influenzato la denominazione.

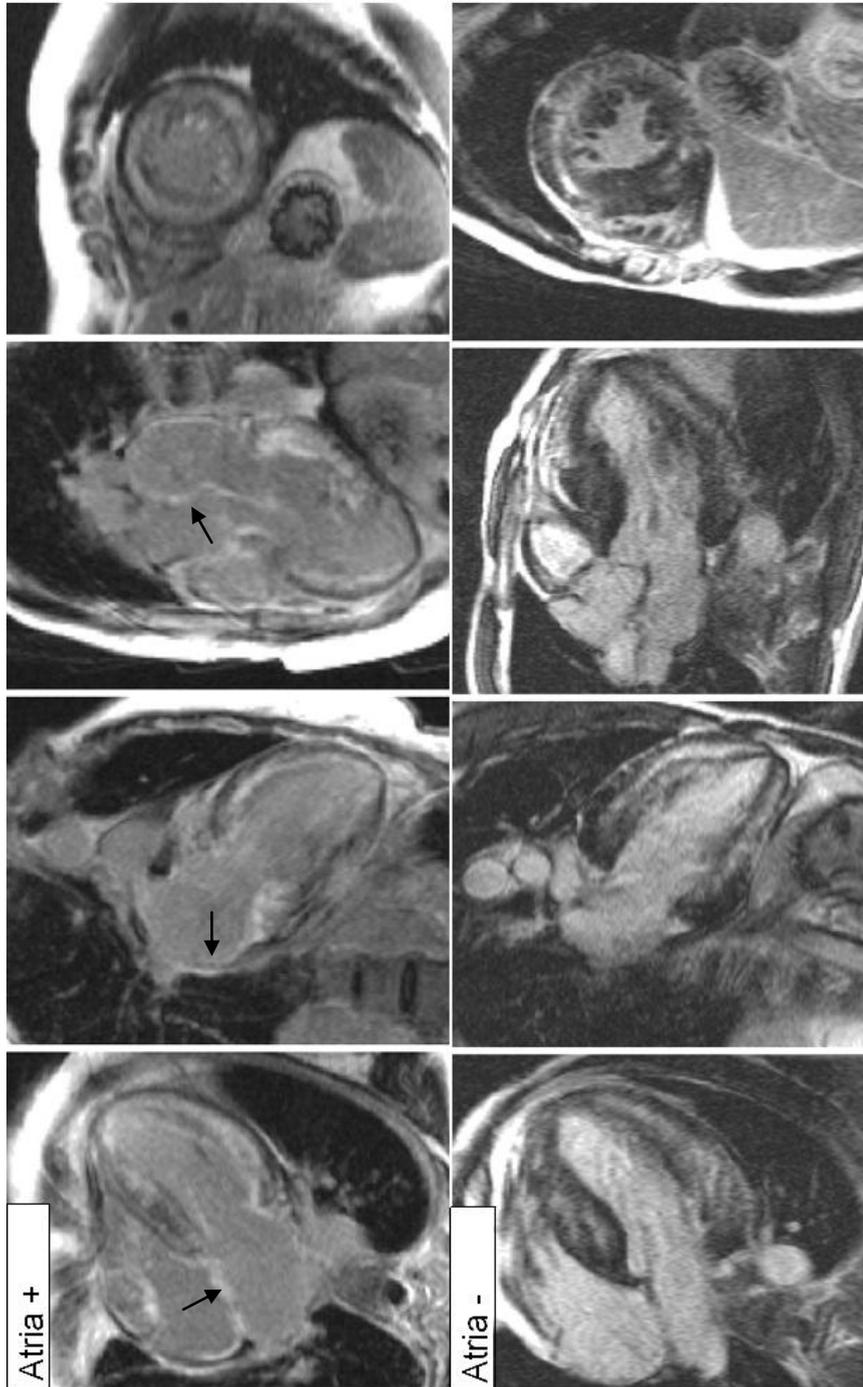


Fig. 6 – CMR con *late enhancement* del gadolinio, nei due gruppi di pazienti oggetti dello studio: entrambi i gruppi presentano *zebra pattern* al ventricolo sinistro; Atria + : le indicano le aree di iperintensità di segnale e quindi i depositi di amiloide nell'atrio sinistro

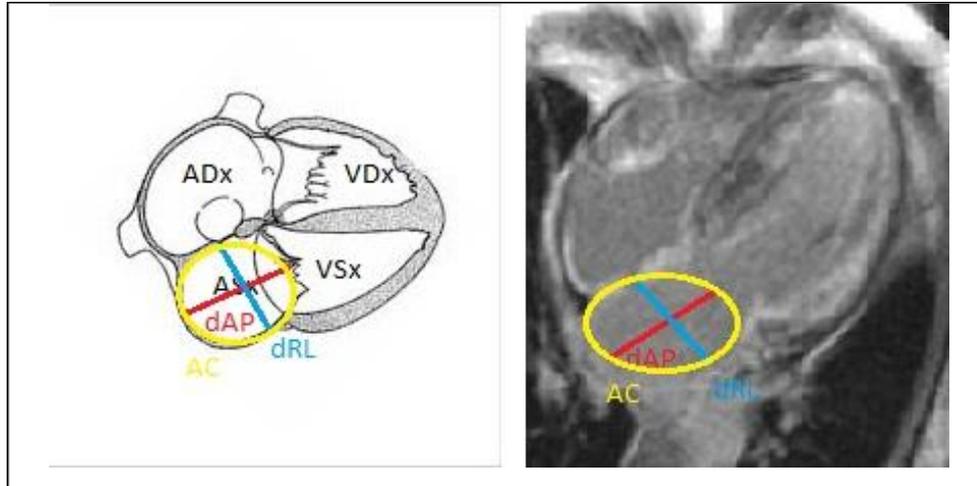


Fig. 7 – Schema rappresentativo delle dimensioni atriali valutate alla MRC : in rosso il diametro maggiore (antero-posteriore; dAP), in blu il diametro minore (latero-laterale; dRL) in giallo l'area della sezione considerata (AC).

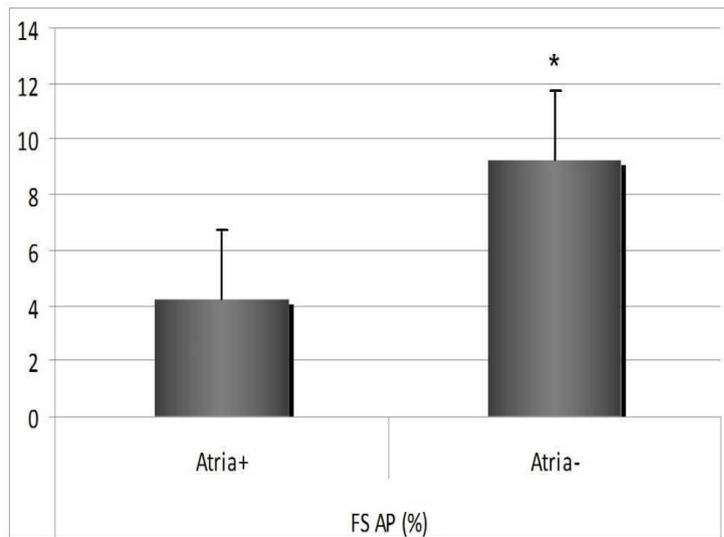
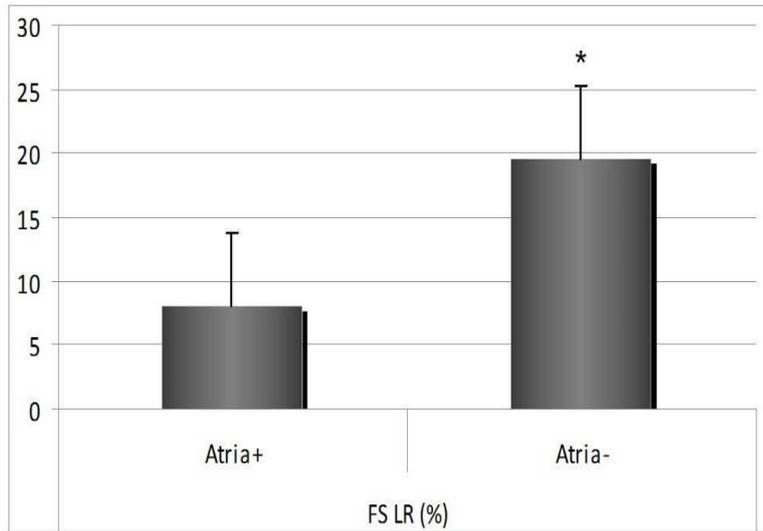


Fig.8-9 Il gruppo *Atria+* ha mostrato valori di FSAP%, FSRL% e FAC% significativamente ridotti rispetto al gruppo *Atria-* ($p < 0,0001$)

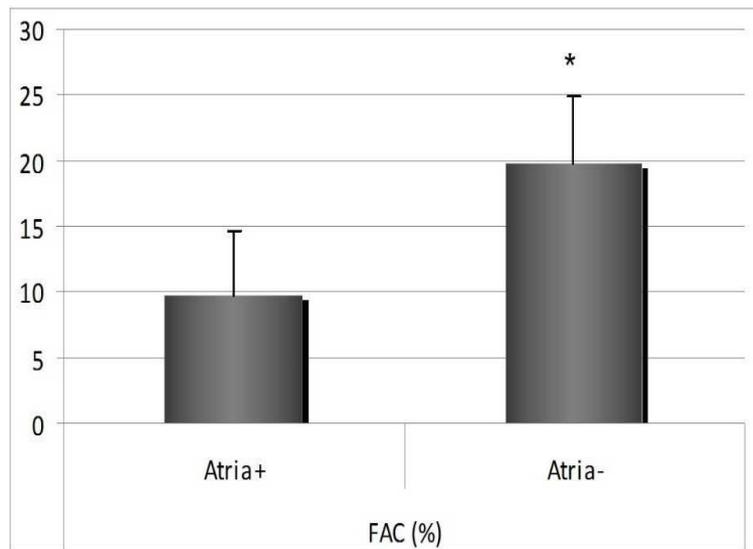


Fig.10 Il gruppo *Atria+* ha mostrato una riduzione della funzione contrattile atriale statisticamente significativa rispetto al gruppo *Atria-*

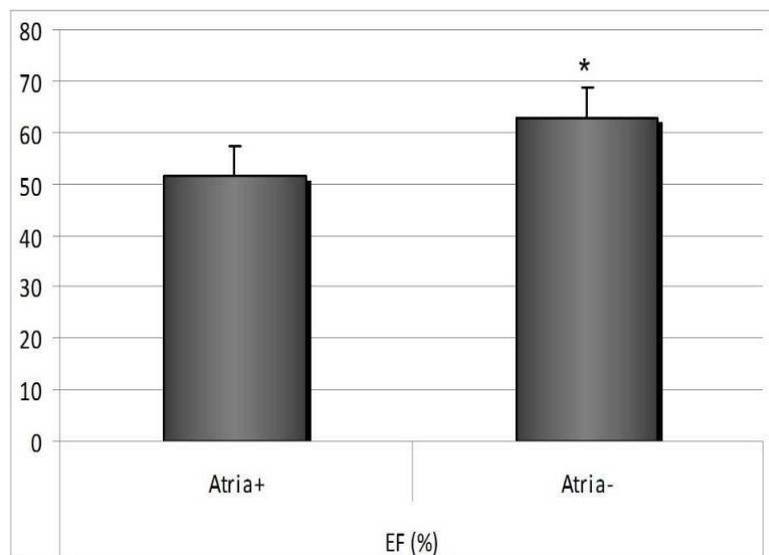


Fig.11 Il gruppo *Atria+* ha mostrato una riduzione della funzione ventricolare sinistra statisticamente significativa rispetto al gruppo *Atria-* ($p < 0,001$).